

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und  
internistische Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

## **Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Albrecht Reinicke

aus Berlin

Dekane: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen  
Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt  
2. Prof. Dr. Konrad Reinhardt  
3. Prof. Dr. Hartmut Lode

Datum der Promotion: 11.10.2004

## Inhalt

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>1</b>   | <b>EINLEITUNG .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Kardiopulmonale Reanimation.....</b>   | <b>6</b>  |
| 1.1.1      | Durchführung der kardiopulmonalen Reanimation.....                              | 6         |
| 1.1.2      | Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation.....                                  | 6         |
| <b>1.2</b> | <b>Pathophysiologie und mögliche Parameter einer systemischen Hypoxie .....</b> | <b>8</b>  |
| <b>1.3</b> | <b>Reaktion des Organismus auf eine kardiopulmonale Reanimation .....</b>       | <b>9</b>  |
| 1.3.1      | Systemic Inflammatory Response Syndrome .....                                   | 9         |
| 1.3.2      | Postresuscitation Syndrome .....  | 10        |
| <b>1.4</b> | <b>Akute Phase Reaktion .....</b>   | <b>11</b> |
| 1.4.1      | Entstehung der Akute Phase Reaktion .....                                       | 12        |
| 1.4.2      | Auswirkungen der Akute Phase Reaktion.....                                      | 14        |
| 1.4.3      | Hemmung und Beendigung der Akute Phase Reaktion.....                            | 15        |
| <b>1.5</b> | <b>Akute Phase Proteine und Procalcitonin .....</b>                             | <b>16</b> |
| 1.5.1      | CRP .....   | 18        |
| 1.5.2      | Serum Amyloid A .....   | 19        |
| 1.5.3      | $\alpha$ 1-saures Glykoprotein.....   | 19        |
| 1.5.4      | Haptoglobin.....  | 19        |
| 1.5.5      | $\alpha$ 1-Antitrypsin.....   | 20        |
| 1.5.6      | Transferrin.....  | 20        |
| 1.5.7      | Procalcitonin.....  | 20        |
| <b>1.6</b> | <b>Akute Phase Reaktion und Reanimation .....</b>                               | <b>21</b> |
| 1.6.1      | Akute Phase Reaktion bei Hypoxie.....   | 21        |
| 1.6.2      | Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation.....                     | 22        |
| <b>1.7</b> | <b>Infektiöse Komplikationen nach kardiopulmonaler Reanimation.....</b>         | <b>23</b> |
| 1.7.1      | Ventilator-assoziierte Pneumonie .....  | 24        |
| 1.7.2      | Sepsis.....   | 25        |
| 1.7.3      | Infektionsdiagnose .....  | 25        |
| <b>2</b>   | <b>AUFGABENSTELLUNG .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>3</b>   | <b>METHODEN .....</b>   | <b>28</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Patienten.....</b>   | <b>28</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Probanden .....</b>  | <b>29</b> |
| <b>3.3</b> | <b>Intensivtherapie.....</b>  | <b>30</b> |
| 3.3.1      | Mechanische Beatmung .....  | 30        |
| 3.3.2      | Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation.....                                  | 31        |
| 3.3.3      | Bestimmung der Körpertemperatur.....  | 31        |
| 3.3.4      | Blutentnahmen .....   | 32        |
| 3.3.5      | Röntgenaufnahmen.....   | 32        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 3.3.6      | Mikrobiologische Untersuchungen .....   | 33        |
| <b>3.4</b> | <b>Infektkriterien .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>3.5</b> | <b>Labormethoden .....</b>  | <b>34</b> |
| 3.5.1      | Bestimmung der Akute Phase Proteine .....   | 34        |
| 3.5.2      | Bestimmung von Erythropoetin .....  | 35        |
| 3.5.3      | Bestimmung von Procalcitonin .....  | 36        |
| 3.5.4      | Bestimmung von Hämoglobin .....   | 36        |
| 3.5.5      | Bestimmung der Leukozytenzahl .....   | 37        |
| <b>3.6</b> | <b>Statistik.....</b>   | <b>37</b> |
| <b>4</b>   | <b>ERGEBNISSE .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Patienten mit Zustand nach Reanimation .....</b>   | <b>38</b> |
| 4.1.1      | Verlauf der Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine vom Typ I.....                                   | 40        |
| 4.1.2      | Verlauf der Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine vom Typ II .....                                 | 42        |
| 4.1.3      | Verlauf der Transferrin-Plasmakonzentration.....  | 43        |
| 4.1.4      | Verlauf der Erythropoetin-Plasmakonzentration .....   | 43        |
| 4.1.5      | Verlauf der Procalcitonin-Plasmakonzentration .....   | 44        |
| 4.1.6      | Verlauf der Hämoglobinkonzentration.....  | 44        |
| 4.1.7      | Verlauf der Leukozytenzahl .....  | 45        |
| 4.1.8      | Verlauf der Körpertemperatur .....  | 45        |
| 4.1.9      | Korrelation verschiedener Parameter .....   | 45        |
| <b>4.2</b> | <b>Subgruppen der Patienten mit Zustand nach Reanimation.....</b>   | <b>45</b> |
| 4.2.1      | Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der Anoxiedauer .....                                | 46        |
| 4.2.2      | Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit vom Outcome .....  | 46        |
| 4.2.3      | Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der Dauer der<br>Katecholamingabe .....              | 47        |
| 4.2.4      | Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der Ursache des Herz-<br>Kreislaufstillstandes ..... | 48        |
| 4.2.5      | Vergleich der verschiedenen Subgruppen miteinander.....   | 48        |
| <b>4.3</b> | <b>Effekte hypobarer Hypoxie bei Probanden .....</b>  | <b>48</b> |
| 4.3.1      | Verlauf der Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine.....   | 49        |
| 4.3.2      | Verlauf der Procalcitonin-Plasmakonzentration .....   | 50        |
| 4.3.3      | Verlauf der Erythropoetin-Plasmakonzentration .....   | 50        |
| <b>4.4</b> | <b>Infektionsdiagnose nach der Reanimation.....</b>   | <b>51</b> |
| 4.4.1      | Beurteilung der Infektsituation.....  | 51        |
| 4.4.2      | Verlauf der Procalcitonin-Konzentration .....   | 52        |
| 4.4.3      | Verlauf der CRP-Konzentration .....   | 53        |
| 4.4.4      | Verlauf der Leukozytenzahl .....  | 54        |
| 4.4.5      | Verlauf der Körpertemperatur .....  | 55        |
| 4.4.6      | Verlauf der weiteren Akute Phase Proteine, Erythropoetin und Hämoglobin .....                               | 57        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| <b>5</b>   | <b>DISKUSSION .....</b>   | <b>58</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Verlauf der Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation.....</b>                            | <b>58</b> |
| 5.1.1      | Bewertung des Verlaufs der Akute Phase Proteine vom Typ I.....  | 58        |
| 5.1.2      | Bewertung des Verlaufs der Akute Phase Proteine vom Typ II .....  | 60        |
| 5.1.3      | Bewertung des Verlaufs der negativen Akute Phase Proteine .....   | 60        |
| 5.1.4      | Bewertung des Verlaufs von Erythropoetin .....  | 60        |
| 5.1.5      | Bewertung des Verlaufs der übrigen Parameter.....   | 62        |
| <b>5.2</b> | <b>Bewertung der Akute Phase Reaktion und des Erythropoetin-Verlaufs bei Hypoxie-<br/>Probanden .....</b> | <b>63</b> |
| 5.2.1      | Bewertung des Verlaufs von Erythropoetin nach Hypoxie.....  | 63        |
| 5.2.2      | Bewertung des Verlaufs der Akute Phase Proteine nach Hypoxie .....  | 63        |
| <b>5.3</b> | <b>Ursachen der Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation.....</b>                           | <b>64</b> |
| 5.3.1      | Auslöser der Akute Phase Reaktion .....   | 65        |
| 5.3.2      | Abhängigkeit der Akute Phase Reaktion vom Outcome.....  | 66        |
| 5.3.3      | Abhängigkeit der Akute Phase Reaktion von Myokardinfarkt und Katecholaminen<br>.....                      | 67        |
| 5.3.4      | Abhängigkeit der Akute Phase Reaktion von der Anoxiedauer.....  | 68        |
| 5.3.5      | Vergleich von Erythropoetin und Akuter Phase Reaktion .....   | 69        |
| 5.3.6      | Auslösung der Akute Phase Reaktion und Reanimationsfolgen durch Hypoxie<br>und/oder Reoxygenierung .....  | 69        |
| 5.3.7      | Vergleich zwischen Procalcitonin und Akuter Phase Reaktion.....   | 70        |
| 5.3.8      | Vorhersagewert von Procalcitonin für das Outcome .....  | 71        |
| <b>5.4</b> | <b>Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie nach kardiopulmonaler<br/>Reanimation .....</b>       | <b>72</b> |
| 5.4.1      | Bewertung des Verlaufs des Procalcitonins .....   | 72        |
| 5.4.2      | Bewertung des Verlaufs des CRP .....  | 74        |
| 5.4.3      | Bewertung des Verlaufs der Körpertemperatur .....   | 75        |
| 5.4.4      | Bewertung des Verlaufs der Leukozytenzahl.....  | 76        |
| 5.4.5      | Bewertung des Verlaufs der übrigen Parameter.....   | 77        |
| 5.4.6      | Diagnostische Bedeutung der verschiedenen Parameter.....  | 77        |
| <b>6</b>   | <b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>   | <b>81</b> |
| <b>7</b>   | <b>LITERATUR .....</b>  | <b>83</b> |

---

## Abbildungsverzeichnis

|                      |  |    |
|----------------------|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b>  | Wechselwirkung von Reanimation und Infektion .....                     | 24 |
| <b>Abbildung 2:</b>  | Verlauf der Typ I Akute Phase Proteine nach Reanimation .....          | 41 |
| <b>Abbildung 3:</b>  | Verlauf der Typ II Akute Phase Proteine nach Reanimation .....         | 42 |
| <b>Abbildung 4:</b>  | Verlauf des Transferrins nach Reanimation .....                        | 43 |
| <b>Abbildung 5:</b>  | Verlauf des Hämoglobins nach Reanimation .....                         | 44 |
| <b>Abbildung 6:</b>  | Verlauf der Typ I Akute Phase Proteine nach Hypoxie-Exposition .....   | 49 |
| <b>Abbildung 7:</b>  | Verlauf der Typ II Akute Phase Proteine nach Hypoxie-Exposition .....  | 50 |
| <b>Abbildung 8:</b>  | Verlauf des Erythropoetins nach Hypoxie-Exposition .....               | 51 |
| <b>Abbildung 9:</b>  | Verlauf des Procalcitonins aufgegliedert nach Infektstatus .....       | 53 |
| <b>Abbildung 10:</b> | Verlauf des CRP aufgegliedert nach Infektstatus .....                  | 54 |
| <b>Abbildung 11:</b> | Verlauf der Leukozytenzahl aufgegliedert nach Infektstatus .....       | 55 |
| <b>Abbildung 12:</b> | Verlauf der Körpertemperatur aufgegliedert nach Infektstatus .....     | 56 |
| <b>Abbildung 13:</b> | Receiver Operating Curve für Procalcitonin auf Basis aller Patienten.. | 80 |

## Tabellenverzeichnis

|                   |  |    |
|-------------------|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b> | Übersicht der Zytokine vom Interleukin-1 und Interleukin-6 Typ.....  | 14 |
| <b>Tabelle 2:</b> | Übersicht ausgewählter Akute Phase Proteine .....  | 17 |
| <b>Tabelle 3:</b> | Cerebral Performance Category.....   | 31 |
| <b>Tabelle 4:</b> | Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie .....   | 34 |
| <b>Tabelle 5:</b> | Referenzbereiche der Akute Phase Proteine .....  | 35 |
| <b>Tabelle 6:</b> | Basisdaten, Anoxiedauer, Ventilator-assoziierte Pneumonie und<br>neurologisches Outcome aller beobachteten Patienten ..... | 39 |
| <b>Tabelle 7:</b> | Anzahl gemessener Proben für alle Parameter .....  | 40 |

## 1 Einleitung

Der Herz-Kreislaufstillstand mit anschließender kardiopulmonaler Reanimation stellt eine Extrembelastung für den menschlichen Organismus dar. Wenn ein Mensch ein solches Ereignis überlebt, dann reagiert sein Körper darauf mit deutlichen Veränderungen im Stoffwechsel als Reaktion auf die systemische Hypoxie und die aus dem Gleichgewicht geratene Homöostase. Die sich ausbildende systemische Inflammation und die in der Folge auftretenden Organdysfunktionen werden in der Literatur unter dem Begriff „Postresuscitation Syndrome“ zusammengefasst [1,2,3,4]. Ausmaß und Schwere des „Postresuscitation Syndrome“ haben einen deutlichen Einfluss auf Morbidität und Mortalität der Patienten im Anschluss an das primär überlebte Reanimationsereignis. Über die Entstehung des „Postresuscitation Syndrome“ und insbesondere den Zusammenhang zwischen der Induktion und Aufrechterhaltung der Inflammation einerseits und der Sauerstoffunterversorgung des Gewebes andererseits ist jedoch nur wenig bekannt [5]. Es wird angenommen, dass entweder die Hypoxie oder die nachfolgende Reperfusion und Reoxygenierung wesentlich zum Entstehen des „Postresuscitation Syndrome“ beitragen. Direkte Effekte auf Komponenten des Syndroms durch Änderungen in der Sauerstoffversorgung sind bislang wenig untersucht. Vor wenigen Jahren publizierte Experimente mit isolierten Leberzellen haben erstmals Hinweise dafür erbracht, dass die Synthese von Akute Phase Proteinen direkt durch Hypoxie stimuliert werden kann [6].

Das „Postresuscitation Syndrome“ hat damit zum einen Modellcharakter für den möglichen Zusammenhang zwischen kurzfristigen Veränderungen der Sauerstoffversorgung und der Entstehung von Entzündungsreaktionen. Zum anderen ist es insofern von unmittelbarer klinischer Relevanz, als das Auftreten von Infektkomplikationen nach Reanimation von der generalisierten Entzündungsreaktion überlagert ist, was Diagnostik und rechtzeitige Therapie von Infektkomplikationen erschwert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, die Akute Phase Reaktion bei Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation durch Messung unterschiedlicher Akute Phase Parameter zu beschreiben, zu untersuchen ob mäßige systemische Hypoxie bei ununterbrochenem Kreislauf zu einer ähnlichen Stimulation von Akute Phase Parametern führt und zu untersuchen, ob die Akute Phase Reaktion bei Patienten mit und ohne Infektkomplikation nach Reanimation unterschiedlich ausgeprägt ist.

## **1.1 Kardiopulmonale Reanimation**

### *1.1.1 Durchführung der kardiopulmonalen Reanimation*

Die kardiopulmonale Reanimation außerhalb eines Krankenhauses lässt sich grob in drei Phasen aufgliedern. Die erste Phase stellt eine eventuell erfolgende Laienreanimation dar, die sich prinzipiell nach den Regeln des „Basic Life Support“ (BLS) richtet und aus einer Überprüfung der Vitalzeichen und dem nachfolgendem ABC-Schema [7] besteht. Ein möglichst frühes Einsetzen der Laienreanimation geht mit den höchsten Überlebenschancen nach kardiopulmonaler Reanimation einher [3,8,9]. Die zweite Phase ist der von professionellen Kräften durchgeführte „Basic Life Support“, der die Laienreanimation fortsetzt oder – sofern keine Laienreanimation erfolgt ist – die initiale Reanimation durchführt. In Berlin wird diese Phase außerhalb von Kliniken von speziell dafür ausgebildeten Rettungssanitätern und -assistenten der Berliner Feuerwehr durchgeführt. Diese Teams sind auch dafür qualifiziert, bei Bedarf eine frühzeitige Defibrillation mit einem halbautomatischen Defibrillator durchzuführen [10], was die Überlebenschance ebenfalls deutlich verbessert [11,12]. Die dritte Phase ist der „Advanced Cardiac Life Support“ (ACLS), der üblicherweise mit dem Eintreffen des Notarztes beginnt. Der ACLS folgt einem komplexen Schema, das sich an der vorgefundenen Situation des Patienten orientiert und eine optimale prähospitalen Versorgung garantiert [7,13,14,15]. Sind die Maßnahmen primär erfolgreich, wird der Patient zur weiterführenden Therapie mit dem Notarztwagen in eine Klinik gebracht, wo die anschließende intensivmedizinische Betreuung erfolgt.

### *1.1.2 Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation*

Der Begriff Outcome kennzeichnet den Zustand, in dem sich ein Patient nach Abschluss einer Therapie befindet. Bezogen auf den Herz-Kreislaufstillstand mit nachfolgender kardiopulmonaler Reanimation wird das Outcome wesentlich durch die cerebrale Komponente bestimmt [16,17]. Zur Kategorisierung und Objektivierung wird dafür in der Literatur die Cerebral Performance Category verwendet [9,17,18,19,20,21], auf die näher in Abschnitt 3.3.2 eingegangen wird. In Hinblick auf das Patientenüberleben lassen sich drei Kategorien unterscheiden [22]:



- Überleben bis zur stationären Aufnahme (= primär erfolgreiche Reanimation)
- Überleben bis 72 h Stunden nach stationärer Aufnahme
- Überleben bis zur Entlassung aus der Klinik

Patienten nach einer Reanimation mit kardialer Ursache haben dabei eine höhere Überlebenschancen als solche mit zerebraler oder pulmonaler Genese [21]. In einer Münchner Studie, deren Ergebnisse auf Grund des ähnlichen Notarztsystems mit den Berliner Verhältnissen vergleichbar sind, lag die primäre Erfolgsquote bei kardialer Ursache – d.h. der Prozentsatz der lebend ins Krankenhaus eingelieferten Patienten – bei durchschnittlich 20%. Rund 11% der Patienten wurden lebend entlassen, wobei 8% eine Restitutio ad integrum zeigten [23].

Andere Studien zeigen vergleichbare Erfolgsquoten. So ergab eine retrospektive Studie in einer deutschen Kleinstadt eine Überlebensrate von 7% für präklinische Reanimationen, wobei 22% der Überlebenden – entsprechend 1,5% absolut – eine Postischämische Enzephalopathie zeigten [24]. Bei intraklinischen Reanimationen betrug die Überlebensrate in einer anderen Studie 18% [25]. In Seattle (USA) zeigte eine Studie der Reanimationen bei Kammerflimmern zwischen 1970 und 1990 eine primäre Erfolgsrate von durchschnittlich 29%, die im Zeitverlauf zwar schwankte aber nicht signifikant zunahm [26]. Eine Untersuchung zahlreicher US-Notfallrettungssysteme von 1967 bis 1988 zeigte eine deutliche Abhängigkeit der Patientenprognose vom Aufbau des Rettungsdienstes, mit Überlebensraten zwischen 3 und 33%, wobei die höchsten Werte mit zweistufigen Systemen erzielt wurden, die der in Deutschland meist eingesetzten Kombination aus Rettungswagen und Notarzt ähneln [27].

Der für das Outcome wesentlichste Faktor ist die Dauer der Anoxie und damit eine frühzeitig einsetzende Reanimation [8,9,15,17,27,28,29,30,31,32]. In der Regel ist eine kurze Anoxiedauer nur dann zu erreichen, wenn der Herzkreislaufstillstand beobachtet und unmittelbar eine Reanimation – in der Regel in Form einer Laienreanimation – eingeleitet wird. In vielen Studien wurde versucht, weitere Vorhersageparameter aus dem Reanimations- und dem Krankheitsverlauf abzuleiten. Als Einflussfaktoren für die Überlebensrate werden Dauer der kardiopulmonalen Reanimation, Schock, Sepsis, Nierenversagen, maligner Tumor und Pneumonie [25,31] sowie der koronare

Perfusionsdruck und die CO<sub>2</sub>-Spannung bei der Ausatmung [33] beschrieben. Ohne Einfluss bleiben hingegen das Geschlecht und bei Reanimationen im Krankenhaus die Art der Station, auf der sich die Reanimation ereignete [25]. Das Lebensalter hatte in zwei Studien [23,25] keinen Einfluss auf die Überlebenschance, was allerdings im Widerspruch zu einer dritten Studie steht [31]. Insbesondere Infektionen [25,31] und die damit meist einhergehende Hyperthermie [34] sowie erhöhte Blutglucose-Konzentration [21,35] werden wiederholt als wesentliche Einflussfaktoren für ein schlechtes Outcome beschrieben.

## **1.2 Pathophysiologie und mögliche Parameter einer systemischen Hypoxie**

Der menschliche Organismus benötigt eine kontinuierliche Sauerstoffversorgung seiner Zellen. Dabei bewegt sich der für die Zellen optimale Sauerstoffpartialdruck in einem engen Bereich. Sowohl zu niedrige Sauerstoffpartialdrücke und die damit verbundene mangelhafte Energieversorgung als auch zu hohe Sauerstoffpartialdrücke und die daraus resultierende Toxizität des Sauerstoffs bedeuten eine Gefahr. Deshalb existieren zahlreiche Regelmechanismen, die alle Bereiche der Sauerstoffversorgung – von der äußeren Atmung in der Lunge über die Sauerstoffverteilung durch den Blutkreislauf bis hin zur inneren Atmung der Zellen – steuern. Diese Regelmechanismen reichen von schnellen physiologischen Anpassungsreaktionen durch die Beeinflussung von Ionenströmen bis hin zur Regulation auf Ebene der Genexpression und strukturellen Veränderungen der Gewebe [36]. Wird die Hypoxie nicht ausreichend begrenzt, kommt es nach und nach im gesamten Organismus zu hypoxischen Schädigungen. Bereits durch eine verlängerte Hypoxämie ohne Herzkreislaufstillstand – beispielsweise bei einem extremen Höhengedächtnis – kann es zu Basalmembranschäden kommen, die als ein ursächlicher Faktor für die Postischämische Enzephalopathie nach kardiopulmonaler Reanimation diskutiert werden [37]. Ebenfalls sehr anfällig für eine hypoxische Schädigung ist die Leber [38].

Wenn es zu einer Hypoxie kommt, reagiert der Organismus durch multiple Mechanismen, um die Normoxie wieder herzustellen. Ein wesentliches Beispiel dafür ist das Glykoprotein-Hormon Erythropoetin. Es ist ein essentieller Stimulator der Erythropoese im Knochenmark und wird bei Erwachsenen überwiegend in der Niere und zu einem kleinen Teil in der Leber produziert [6]. Die Erythropoetin-

Plasmakonzentration nimmt mit zunehmendem Hämatokrit im Sinne einer Feedback-Kopplung kontinuierlich ab [39]. Gesteuert wird die Erythropoetin-Synthese durch einen direkten Einfluss von Sauerstoff auf die Genexpression [36,40]. Bereits niedrige Sauerstoffpartialdrucke im physiologischen Bereich induzieren den Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktor HIF-1, der wiederum die Bildung von Erythropoetin und anderen Proteinen induziert [41]. In vitro zeigte HIF-1 die größte Aktivität unter Bedingungen, die in vivo mit ischämisch-hypoxischen Ereignissen korrelieren [42]. Die Erythropoetin-Plasmakonzentration erscheint deshalb als ein möglicher Parameter zum Nachweis von Hypoxie im Körpergewebe.

Ein ganz anderer Hypoxie-Parameter ist die Laktat-Plasmakonzentration. Zwar wird die Bildung von Laktat durch Hypoxie gefördert, doch auch andere, sich damit überlagernde Auslöser wie Adrenalin oder ein verminderter Metabolismus von Laktat – insbesondere in der oft insuffizienten Leber des kritisch kranken Patienten – werden beschrieben [43]. Deshalb ist Laktat weder ein spezifischer noch ein sensitiver Marker für zelluläre Hypoxie [5].

### **1.3 Reaktion des Organismus auf eine kardiopulmonale Reanimation**

#### *1.3.1 Systemic Inflammatory Response Syndrome*

Das Gesamtbild der inflammatorischen Reaktion des Organismus wird unabhängig von seiner Genese als SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) bezeichnet [44]. Eine kardiopulmonale Reanimation kann ein SIRS auslösen [45]. Als klinische Definition des SIRS wird das gemeinsame Auftreten von zwei oder mehr der folgenden Faktoren beschrieben [44]:

- a) Körpertemperatur über 38°C oder unter 36°C
- b) Tachykardie von über 90 Schlägen pro Minute
- c) Tachypnoe mit einer Atemfrequenz über 20 pro Minute
- d) Veränderungen der Leukozytenzahl mit über 12,0 oder unter 4,0 Zellen/nl oder der Nachweis von mehr als 10% unreifer neutrophiler Granulozyten

### 1.3.2 *Postresuscitation Syndrome*

Der Begriff „Postresuscitation Syndrome“ wurde in den 1960er Jahren im Institut für Allgemeine Reanimatologie der Sowjetischen Akademie der medizinischen Wissenschaften in Moskau geprägt [1]. Er beschreibt verschiedene pathologische Zustände, die sich nach einem Herzstillstand mit Reanimation entwickeln und die nur mittelbar durch Ischämie und Hypoxie hervorgerufen werden. Das „Postresuscitation Syndrome“ kann als spezielle Form eines SIRS betrachtet werden. Es betrifft den gesamten Organismus und kann den Tod des primär erfolgreich reanimierten Patienten zur Folge haben [2]. Auslöser des „Postresuscitation Syndrome“ sind neben der Hypoxie vermutlich Schäden durch Reperfusion und Reoxygenierung, Mikroinfarkte und unter anderem auch neuronale Schädigungen, die nach länger anhaltendem Herzkreislaufstillstand (> 5 min) bei der Wiederaufnahme der Zirkulation entstehen [16,46]. Welcher der beiden Effekte – Hypoxie oder Reoxygenierung – bei der Schädigung überwiegt, ist bislang nicht abschließend geklärt [47,48].

Das „Postresuscitation Syndrome“ umfasst multiple Organschädigungen bis hin zum Multiorganversagen [49]. Schwerpunkt ist das Gehirn als empfindlichstes Organ des Körpers [2]. Die Schädigung des Gehirns beruht dabei auf einer komplexen Kaskade von Ereignissen, die mit der Bildung freier Radikale im Zuge der Reperfusion/Reoxygenierung beginnt [1,2]. Als eine der wesentlichen Ursachen insbesondere der extrazerebralen Schädigungen wird eine Endotoxämie angesehen, die durch toxische Substanzen hervorgerufen wird, die von geschädigten Zellen freigesetzt werden und durch die Reperfusion im Organismus verteilt werden [2]. Das Versagen wichtiger Entgiftungsorgane wie Leber und Niere verstärkt diesen Effekt [16].

Während der kardiopulmonalen Reanimation und in der frühen Reperusionsphase treten auf zellulärer Ebene eine deutliche Aktivierung von Komplement und polymorphkernigen Leukozyten sowie eine verstärkte Interaktion zwischen Leukozyten und Endothel auf, die als Ursache für Reperfusionsschäden angesehen werden [50]. Dies stimmt mit experimentellen Befunden überein, nach denen die Reperfusionsschäden durch die Bildung von Sauerstoffradikalen ausgelöst werden [51], da diese die verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen und dadurch die Migration der Leukozyten stimulieren [48]. Die Sauerstoffradikale können dabei sowohl

extrazellulär – z.B. durch Leukozyten – als auch intrazellulär in den betroffenen Zellen selbst – z.B. durch die Mitochondrien – gebildet werden [51]. In vitro konnte gezeigt werden, dass Zellen nach hypoxischer Vorbehandlung bei erhöhter Sauerstoffspannung eine stärkere Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle als normoxische Zellen zeigen. In derselben Studie konnte auch gezeigt werden, dass diese Expression auch durch das Einbringen von Sauerstoffradikalen in normoxische Zellen erzeugt und durch die Gabe von Radikalfängern zum Teil verhindert werden kann [52]. Die Schädigung durch Sauerstoffradikale wird außerdem als eine Ursache neurologischer Defizite nach kardiopulmonaler Reanimation diskutiert, was die deutlich erhöhten Überlebenschancen von Patienten mit Laienreanimation und dadurch verkürzter Anoxie erklären könnte [9].

#### **1.4 Akute Phase Reaktion**

Der Organismus von Säugetieren reagiert auf Beeinträchtigungen der körperlichen Unversehrtheit wie Infektionen, Traumata oder Malignome mit einer Abwehrreaktion, die als Inflammation bezeichnet wird. Der erste Schritt dieser Reaktion wird aufgrund seines raschen Auftretens seit langem als Akute Phase Reaktion bezeichnet [53]. Die Akute Phase Reaktion ist damit Bestandteil des SIRS und stellt eine Kaskade zellulärer Reaktionen dar, die ausgehend vom Ort der Beeinträchtigung auf den gesamten Organismus übergreift [54]. Die Akute Phase Reaktion ist Teil der angeborenen Immunabwehr und in der Evolution hoch konserviert [55]. Sie wird durch spezifische, biologisch vorprogrammierte Reize ausgelöst, beispielsweise das Lipopolysaccharid (LPS) der gram-negativen Bakterien [56]. Ihr Verlauf ist jedoch weitgehend unabhängig vom auslösenden Ereignis. Die Aufgabe der Akute Phase Reaktion ist es, den Körper bei der Abwehrreaktion zu unterstützen und dabei die Homöostase aufrecht zu erhalten bzw. wieder herzustellen. Zu den Zeichen bzw. Auswirkungen der Akute Phase Reaktion gehören [57]:

- a) Fieber
- b) Neutrophilie
- c) Veränderungen im Fettstoffwechsel
- d) Hypoferrämie and Hypozinkämie
- e) Verstärkte Gluconeogenese
- f) Verstärkter (muskulärer) Proteinabbau und Aminosäure-Transfer zur Leber
- g) Aktivierung von Komplement- und Gerinnungs-Kaskade

- h) Hormonelle Veränderungen
- i) Induktion der Akute Phase Proteine

#### 1.4.1 Entstehung der Akute Phase Reaktion

Nach den gängigen Modellen kann die Akute Phase Reaktion entweder lokal oder systemisch ausgelöst werden [58]. Durch die lokale Beeinträchtigung des Organismus – die im Tierexperiment durch die lokale Injektion von toxischen Substanzen wie Terpentin simuliert werden kann – wird die Akute Phase Reaktion auf zellulärer Ebene am Ort des Geschehens ausgelöst. Der erste Schritt ist die Freisetzung von intrazellulären Mediatoren – beispielsweise freien Radikalen – durch die Beschädigung oder den Tod von Zellen [59]. Als Reaktion darauf sezernieren in der Nähe befindliche immunkompetente Zellen – insbesondere Gewebemakrophagen – Zytokine, welche die eigentliche Akute Phase Reaktion in Gang setzen [54]. Dabei werden zwei Gruppen von Zytokinen unterschieden: Zytokine vom Interleukin-1 Typ und vom Interleukin-6 Typ (siehe Tabelle 1). Zunächst werden Zytokine vom Interleukin-1 Typ ausgeschüttet, vor allem Interleukin-1 $\beta$  und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  [59,60]. Das Interleukin-1 $\alpha$ , das strukturell und funktionell eng mit dem Interleukin-1 $\beta$  verwandt ist und an dieselben Rezeptoren binden kann, ist vor allem intrazellulär aktiv und wird nur selten ausgeschüttet [61]. Bei der durch einen lokalen Stimulus ausgelösten Akute Phase Reaktion werden diese Zytokine nur lokal nachgewiesen, führen aber in der Folge zu einem systemischen Anstieg von Interleukin-6 und anderen Zytokinen vom Interleukin-6 Typ wie beispielsweise Interleukin-11 und Cardiotrophin-1 [58,59]. Dementsprechend ist die Akute Phase Reaktion nach einem lokalen Stimulus sowohl in Interleukin-1 $\beta$ -defizienten als auch Interleukin-6-defizienten Knock-Out-Mäusen blockiert [58,62]. Die Reaktion auf einen systemischen Stimulus – beispielsweise eine bakterielle Infektion oder die intraperitoneale Injektion des Endotoxins Lipopolysaccharid (LPS) im Tierexperiment – ist in beiden Knock-Out-Maus-Varianten hingegen weitgehend unverändert [61,62]. Dies lässt sich damit erklären, dass bei der Reaktion auf einen systemischen Stimulus die Akute Phase Reaktion parallel und sich ergänzend durch Interleukin-1 $\beta$ , Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  und Interleukin-6 erfolgt [58].

Die Akute Phase Reaktion ist eine von vielen durch Zytokine ausgelösten Reaktionen [63]. Bei Zytokinen handelt es sich um hormon-ähnliche Moleküle. Dazu zählen

Interferone, Interleukine und hämatopoetische Wachstumsfaktoren. Sie bilden ein komplexes Netzwerk interaktiver Signale und sind verantwortlich für die Regulation der Hämatopoese und viele Immunreaktionen [63]. Als Hauptquelle für Interleukin-1 $\beta$  werden Makrophagen und andere mononukleäre Phagozyten – z.B. von Kupffersche Sternzellen in der Leber – angesehen, wobei die Freisetzung vor allem während und nach dem Zelltod erfolgt [58], während für Interleukin-1 $\alpha$  unter anderem Endothelzellen eine wichtige Rolle spielen [64]. Prinzipiell können fast alle Zellen des Organismus Interleukin-1 produzieren [58]. Im Rahmen der Entzündungsreaktion ist Interleukin-1 $\beta$  die wichtigere der beiden Varianten. Seine Wirkung entfaltet es vor allem lokal, weshalb erhöhte Plasmakonzentrationen kaum nachzuweisen sind [58]. Außerdem bewirkt Interleukin-1 $\beta$  die Freisetzung von chemotaktischen Substanzen, die eine Einwanderung von Entzündungszellen – vor allem neutrophile Granulozyten und Monozyten – in das betroffene Gewebe auslösen und es ist ein potenter Auslöser von Fieber, weshalb es auch als endogenes Pyrogen bezeichnet wird [65]. Daneben erhöht Interleukin-1 $\beta$  nach einem lokalen inflammatorischen Stimulus auch die Plasmakonzentration von Interleukin-6 [61]. Interleukin-6 wird am Ort der Inflammation ebenfalls vor allem von Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten produziert, kann aber prinzipiell von sehr vielen Zellarten gebildet werden [58]. Interleukin-6 hat eine Vielzahl von Funktionen im Rahmen der Inflammation und seine Plasmakonzentration ist bei vielen entzündlichen Erkrankungen erhöht [66]. Die Injektion von Interleukin-6 erzeugt Fieber, Anorexie und Erschöpfung [66]. Die frühe Phase der Akute Phase Reaktion wird vor allem durch die Wirkung der Zytokine vom Interleukin-1 Typ geprägt. Im weiteren Verlauf nimmt die systemische Ausschüttung von Interleukin-6 und anderen Zytokinen vom Interleukin-6 Typ zu, während die Interleukin-1 $\beta$  Ausschüttung abnimmt. Interleukin-6 übernimmt deshalb im späteren Verlauf der Akute Phase Reaktion die führende Rolle [67]. Eine wichtige Rolle bei der Regulation der Zytokine spielt auch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, die zur Aufrechterhaltung der Homöostase bei Stressreaktionen dient [68]. Sie hat wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Akute Phase Reaktion und verstärkt die Expression der Rezeptoren für Interleukin-1 und Interleukin-6. Insulin vermindert hingegen den Effekt der Zytokine [65].

**Tabelle 1:** Übersicht der Zytokine vom Interleukin-1 und Interleukin-6 Typ [54,57,58,59,69]

| Zytokine von Interleukin-1 Typ | Zytokine von Interleukin-6 Typ |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Interleukin-1 $\alpha$         | Interleukin-6                  |
| Interleukin-1 $\beta$          | Interleukin-11                 |
| Tumor Nekrose Faktor $\alpha$  | Leukemia Inhibitory Factor     |
| Tumor Nekrose Faktor $\beta$   | Ciliary Neurotrophic Factor    |
|                                | Cardiotropin-1                 |
|                                | Oncostatin M                   |

#### 1.4.2 Auswirkungen der Akute Phase Reaktion

Man kann lokale und systemische Auswirkungen der Akute Phase Reaktion unterscheiden. Die lokale Akute Phase Reaktion richtet sich vor allem darauf, die Infektion einzudämmen und schädigende Stoffe zu zerstören. Außerdem werden geschädigte Zellen entfernt und Reparationsvorgänge eingeleitet. Die systemischen Auswirkungen der Akute Phase Reaktion bestehen vor allem in verschiedenen Abwehrreaktionen, die gegen toxische Stoffe wie bakterielles Endotoxin schützen und allgemein das Überleben in der Phase nach der Schädigung des Organismus sicher stellen sollen [65]. In der Akute Phase Reaktion werden neue Sollwerte für die Homöostase gesetzt, damit der Organismus die bedrohliche Situation besser bewältigen kann [69,70]. Unter anderem kommt es dabei zu Änderungen der Hämatopoese, die zu Anämie, Granulozytose und Thrombozytose führen [69]. Die Akute Phase Reaktion ist eine unspezifische Reaktion und kann auch nachteilige Auswirkungen auf den Organismus haben. Dies gilt insbesondere bei einer über die übliche Dauer von wenigen Tagen prolongierten Akute Phase Reaktion, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen auftritt [54,55,65]. Beispielsweise kann das während der Akute Phase Reaktion verstärkt produzierte Serum Amyloid A, das initial über eine Leukozytenaktivierung und Chemotaxis die Immunantwort verstärkt, bei einer längeren Stimulation zu Amyloidablagerungen führen [71]. In Folge einer Akute Phase Reaktion erfahren Patienten außerdem oft einen hypermetabolischen Stress, der mit Änderungen im Kohlenhydrat-Stoffwechsel und einer Hyperglykämie einhergeht [72]. Im Extremfall kann eine ausufernde Akute Phase Reaktion durch starke proinflammatorische Stimuli im septischen Schock münden, der mit einer hohen Letalität assoziiert ist [73].



Besonders wichtig für die Akute Phase Reaktion ist die Induktion der Synthese von Akute Phase Proteinen (siehe Abschnitt 1.5) in der Leber [74,75], die einen Großteil der Wirkung vermitteln. So nimmt man an, dass die Proteine eine wesentliche Rolle bei der Wundheilung spielen. Außerdem wurde eine wesentliche Beteiligung der Akute Phase Proteine an der Hemmung extrazellulärer Proteasen, der Blutgerinnung, der Fibrinolyse, der Modulation der Funktion von Immunzellen und der Neutralisation und Elimination schädigender Substanzen im Blutkreislauf gezeigt [65,76].

#### *1.4.3 Hemmung und Beendigung der Akute Phase Reaktion*

Die Akute Phase Reaktion wird durch antagonistische Mechanismen begrenzt, die vermutlich vor allem auf einem Interleukin-1 und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  Antagonismus beruhen [77]. So werden Interleukin-1  $\alpha$  und  $\beta$  beispielsweise durch den von Monozyten und Makrophagen exprimierten Interleukin-1 Rezeptorantagonisten antagonisiert, der ebenfalls an die Interleukin-1 Rezeptoren vom Typ I und II bindet, aber keine intrinsische Aktivität zeigt [58]. Die Bildung des Interleukin-1 Rezeptorantagonisten wird durch Interleukin-6 im Sinne einer Feedback-Hemmung der Akute Phase Reaktion gefördert. Interleukin-6 wirkt also antiinflammatorisch, indem es die Bildung proinflammatorischer Zytokine vermindert, obwohl es selbst wesentlicher Auslöser der Akute Phase Reaktion ist [58,77,78]. Zugleich können die beiden Interleukin-1 Rezeptoren sich von der Zelloberfläche lösen und als lösliche Rezeptoren ohne intrinsische Aktivität Interleukin-1 binden. Ein vergleichbarer Mechanismus existiert auch für den Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  Rezeptor [58]. Antiinflammatorisch wirken außerdem die beiden Zytokine Interleukin-4 und Interleukin-10 sowie verwandte Stoffe, welche die Produktion von Interleukin-1 $\beta$  und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  inhibieren [59]. Auch einige der Akute Phase Proteine wirken antiinflammatorisch [77,78] sowie Glucocorticoide, welche die Zytokin-Synthese hemmen [73]. Ebenfalls limitierend auf die Akute Phase Reaktion wirkt, dass einige der proinflammatorischen Zytokine nur eine kurze Plasmahalbwertszeit haben [73].

## 1.5 Akute Phase Proteine und Procalcitonin

Die Leber ist das zentrale Organ der Akute Phase Reaktion. Dort werden als Reaktion auf verschiedene Zytokine die Proteine gebildet, die wesentlich zur Reaktion des Organismus beitragen. Innerhalb der Leber sind die Hepatozyten für die Synthese dieser Akute Phase Proteine und anderer Plasmaproteine verantwortlich. Es ist bislang jedoch ungeklärt, ob es eine funktionelle Heterogenität der Protein-bildenden Hepatozyten gibt, wie dies für andere Funktionen der Fall ist [79]. Im gesunden Organismus enthält nur ein kleiner Teil der Hepatozyten Akute Phase Proteine. Während einer Inflammation nimmt der Anteil der Akute Phase Proteine enthaltenden Hepatozyten jedoch deutlich zu [80]. Konzentrationsänderungen der Akute Phase Proteine im Plasma werden als Maß für die Inflammation verwendet [54]. Die Mehrheit der Akute Phase Proteine sind Glycoproteine, die für die Aufrechterhaltung der Homöostase sorgen sollen.

Zu den Akute Phase Proteinen wird eine Vielzahl einzelner Proteine gezählt. Anhand ihrer Funktion lassen sie sich in sechs verschiedene Kategorien unterteilen [81,82]:

- Komplementsystem (z.B. Komplement C3)
- Gerinnung- und Fibrinolyse (z.B. Fibrinogen)
- Antiproteasen (z.B.  $\alpha$ 1-Antitrypsin)
- Transportproteine (z.B. Haptoglobin, Transferrin)
- Inflammatorische Reaktion (z.B. Phospholipase A<sub>2</sub>)
- Sonstige Proteine (z.B. CRP, Serum Amyloid A)

Neben der Leber als Hauptort der Synthese werden während der Akute Phase Reaktion verschiedene Akute Phase Proteine – z.B. Serum Amyloid A und  $\alpha$ 1-Antitrypsin – auch in extrahepatischen Geweben wie Niere und Milz gebildet. Die genaue Funktion dieser extrahepatischen Synthese ist unklar. Es wird jedoch vermutet, dass dadurch Abwehrmoleküle lokal zur Verfügung gestellt werden können [83]. Bei einer detaillierten in-vitro Untersuchung der Zytokinwirkung auf die Produktion der Akute Phase Proteine in Leberzellen zeigte jedes der fünf untersuchten Akute Phase Proteine eine spezifische Antwort. Dadurch erscheint es möglich, dass in vivo jedes der Akute Phase Proteine durch die Kombination verschiedener Zytokine gezielt reguliert werden kann [84].

Aufgrund ihrer Induktion durch verschiedene Gruppen von Zytokinen werden die Akute Phase Proteine unterteilt in Typ 1 Akute Phase Proteine, die durch Zytokine vom Interleukin-1 Typ stimuliert werden, sowie Typ 2 Akute Phase Proteine, die durch Zytokine vom Interleukin-6 Typ stimuliert werden [54] (siehe Tabelle 2). Diese Trennung ist allerdings nur in eine Richtung absolut. Denn während Typ 2 Akute Phase Proteine nicht auf Interleukin-1 und verwandte Zytokine reagieren, hat Interleukin-6 auch einen verstärkenden Einfluss auf die Akute Phase Proteine vom Typ 1 [57,58]. Zu den Akute Phase Proteinen vom Typ 1 gehören Serum Amyloid A, CRP,  $\alpha$ 1-saures Glycoprotein und andere. Vertreter des Typs 2 sind Haptoglobin und  $\alpha$ 1-Antitrypsin. Die Typen 1 und 2 werden auch zusammengefasst als positive Akute Phase Proteine betrachtet, da ihre Plasmakonzentrationen während der Akute Phase Reaktion ansteigen. Daneben existieren negative Akute Phase Proteine wie beispielsweise Transferrin [82], deren Biosynthese während der Akute Phase Reaktion herunterreguliert wird.

**Tabelle 2:** Übersicht ausgewählter Akute Phase Proteine [54,58,65,81,82]

| <b>Typ 1 Akute Phase Proteine</b>     | <b>Typ 2 Akute Phase Proteine</b>        | <b>Negative Akute Phase Proteine</b> |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| CRP                                   | Haptoglobin                              | Transferrin                          |
| Serum Amyloid A                       | $\alpha$ 1-Antitrypsin                   | Präalbumin                           |
| Serum Amyloid P                       | $\alpha$ 2-Macroglobulin                 | Albumin                              |
| $\alpha$ 1-saures Glycoprotein        | Ferritin                                 | $\alpha$ 1-Lipoprotein               |
| Komplement B                          | Fibrinogen $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ | Faktor XII                           |
| Komplement C3                         | $\alpha$ 1-Antichymotrypsin              | Transthyretin                        |
| Ceruloplasmin                         | Hämopexin                                | $\alpha$ -Fetoprotein                |
| Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ-1 | Cystein Proteinase Inhibitor             | Thyroxin-bindendes Globulin          |

Die Änderung der Plasmakonzentrationen der verschiedenen Proteine im Verlauf der Akute Phase Reaktion unterscheidet sich deutlich, sowohl in der Geschwindigkeit als auch im Ausmaß. Während sich die Plasmakonzentration einiger Proteine nur verdoppelt, erreichen andere deutlich mehr als das Hundertfache des ursprünglichen Wertes [65]. Die gemeinsame Wirkung der drei Gruppen führt zum Erscheinungsbild der Akute Phase Reaktion. Allerdings sind nur die Akute Phase Proteine vom Typ 1 und 2 im engeren Sinne dafür verantwortlich, während die negativen Akute Phase Proteine

im wesentlichen deshalb herunterreguliert werden, um zusätzliche Kapazitäten für die Synthese der anderen Proteine frei zu machen. Es gibt jedoch auch manche negative Akute Phase Proteine, deren Funktion auf einen direkten Zusammenhang mit der Akute Phase Reaktion schließen lässt. Ein Beispiel dafür ist Transthyretin, das die Interleukin-1 Produktion hemmt und dessen Herunterregulation deshalb die Akute Phase Reaktion fördert [81].

Die beiden Akute Phase Proteine mit der stärksten Konzentrationsänderung sind das CRP und das Serum Amyloid A, deren Plasmakonzentration im Rahmen der Akute Phase Reaktion bis zu 1000-fach ansteigen kann [85]. Beide zeigen eine große Ähnlichkeit in ihrem Verlauf bei einer Vielzahl klinischer Bedingungen. Für beide Akute Phase Proteine konnte anhand Komplement C3 bzw. C5 defizienter transgenerischer Mäusen gezeigt werden, dass eine Komplementaktivierung durch eine Zytokininduktion ein wesentlicher Auslöser ihrer Bildung ist [86]. Unter manchen Bedingungen – z.B. bei einigen Autoimmunerkrankungen – zeigen die beiden Proteine jedoch verschiedene Verläufe, so dass sich unterschiedliche Mechanismen für die jeweiligen Bedingungen vermuten lassen [87]. Eine detailliertere Betrachtung der Funktion dieser beiden und der anderen im Rahmen dieser Untersuchung betrachteten Proteine findet sich in den nachfolgenden Abschnitten.

### 1.5.1 CRP

CRP (C-reaktives Protein) gehört zu den Akute Phase Proteinen vom Typ I [58]. Seine Beteiligung an der Akute Phase Reaktion ist seit langem bekannt und seit den 1980er Jahren ist es auch quantitativ bestimmbar [88]. Es ist heute das in der klinischen Routine am häufigsten bestimmte Akute Phase Protein. CRP steigt nach Beginn der Akute Phase Reaktion schon am ersten Tag rasch an [55,89] und erreicht im Maximum Werte bis zum 1000-fachen des Normalwertes [85,88]. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt 19 Stunden und bleibt auch während der Akute Phase Reaktion unverändert [90]. Das CRP wurde in der Evolution in seiner Struktur stark konserviert und findet sich bei vielen verschiedenen Spezies [91], ist jedoch nicht bei allen Teil der Akute Phase Reaktion – beispielsweise ist das Maus-CRP kein Akute Phase Protein [92]. Anhand transgener Mäuse, die humanes CRP exprimierten, konnte gezeigt werden, dass CRP die Infektionsabwehr verstärkt. So hatten die transgenen Mäuse beispielsweise eine

deutlich niedrigere Bakteriemie nach Infektion mit *S. pneumoniae* als gewöhnliche Mäuse und eine doppelt so hohe Überlebenschance [92]. Neben der Immunmodulation fungiert CRP dabei als Opsonin und bewirkt eine Komplementaktivierung [55,71,85,91].

### 1.5.2 Serum Amyloid A

Ein weiteres wichtiges Akute Phase Protein ist das Serum Amyloid A. Wie das CRP ist es beim gesunden Menschen nur in Spuren im Plasma vorhanden, steigt jedoch während der Akute Phase Reaktion schon am ersten Tag rasch an [55,89] und erreicht bis zum 1000-fachen des Ausgangswertes [85,93,94]. Serum Amyloid A ist der Vorläufer der Amyloid-Ablagerungen [94,95] und bewirkt langfristig eine sekundäre Amyloidose [85]. Im Rahmen der Inflammationsreaktion steigert Serum Amyloid A die Phagozytose, ist leukozytenaktivierend [71] und wirkt chemotaktisch auf verschiedene Leukozytenpopulationen (Monozyten, polymorphkernige Granulozyten) [96] sowie T-Lymphozyten [93]. Serum Amyloid A gehört ebenfalls zu den Akute Phase Proteinen vom Typ I [58].

### 1.5.3 $\alpha$ 1-saures Glykoprotein

Das  $\alpha$ 1-saure Glykoprotein wird auch als Orosomucoid bezeichnet. Es ist bereits beim gesunden Menschen eines der wesentlichen Plasmaproteine [97] und fungiert als steroid-bindendes Transportprotein [55,71]. Während der Akute Phase Reaktion steigt es nur langsam an und benötigt 3-4 Tage [55], um maximale Werte, die dem 2-4-fachen des Normalwertes entsprechen, zu erreichen [85]. Dabei wirkt es neben der Steroid-Bindung auch immunsuppressiv [85,97]. Auch  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein gehört zu den Akute Phase Proteinen vom Typ I [58].

### 1.5.4 Haptoglobin

Haptoglobin ist ebenfalls bereits im gesunden Organismus in größerer Menge im Plasma vorhanden und bindet dort freies Hämoglobin [55,71,98]. Im Tierexperiment an Mäusen wurde gezeigt, dass die Leber zwar der hauptsächliche, aber nicht der einzige Syntheseort von Haptoglobin ist. Insbesondere während der Akute Phase Reaktion wird

Haptoglobin auch in anderen Geweben – darunter Haut, Lunge, Milz und Niere – gebildet [99]. Haptoglobin gehört zu den Akute Phase Proteinen vom Typ II [58].

#### 1.5.5 $\alpha$ 1-Antitrypsin

Das  $\alpha$ 1-Antitrypsin ist ein wichtiger Proteaseinhibitor [55,71] und bereits beim gesunden Menschen in größerer Menge im Plasma vorhanden. Es ist verantwortlich für über 90% der Trypsin-hemmenden Aktivität im Plasma. Seine Hauptfunktion ist jedoch die Hemmung der Elastase, weshalb ein Mangel an  $\alpha$ 1-Antitrypsin zu einem Lungenemphysem führen kann [71,100].  $\alpha$ 1-Antitrypsin gehört ebenfalls zu den Akute Phase Proteinen vom Typ II.

#### 1.5.6 Transferrin

Das Transferrin ist ein Eisen-bindendes Transportprotein [55]. Im Gegensatz zu den anderen hier beschriebenen Akute Phase Proteinen sinkt seine Plasmakonzentration während der Akute Phase Reaktion ab, weshalb es zur Gruppe der negativen Akute Phase Proteine zählt [54,58].

#### 1.5.7 Procalcitonin

Das Plasmaprotein Procalcitonin wird seit einiger Zeit als Entzündungsparameter diskutiert [101]. Es besteht aus 116 Aminosäuren und kann durch posttranslationale Modifikationen in das 32 Aminosäuren große Hormon Calcitonin umgewandelt werden [102]. Die biologische Funktion von Procalcitonin ist bislang weitgehend unbekannt. Allerdings deuten verschiedenen Studien auf eine antiinflammatorische Wirkung hin [103]. Zugleich erhöht im Tiermodell mit *E. coli* Peritonitis die Gabe von Procalcitonin die Mortalität signifikant (93% vs. 43%), so dass Procalcitonin nicht nur als Marker sondern als integraler Bestandteil der Inflammation mit direkter Auswirkung auf das Outcome angesehen werden kann [104]. In einem Hamster-Modell der bakteriellen Peritonitis konnte außerdem gezeigt werden, dass erhöhte Procalcitonin-Konzentrationen mit einer höheren Mortalität korrelieren und Procalcitonin sich deshalb als Vorhersageparameter für das Outcome nach einer Infektion eignen könnte [105]. Procalcitonin und die Akute Phase Proteine werden durch die gleichen Mechanismen induziert und die wesentliche Rolle bei der Procalcitonin-Produktion spielt – neben

Makrophagen – ebenfalls die Leber [106]. Procalcitonin wird deshalb von einigen Autoren als Akute Phase Protein angesehen [89]. Die Kinetik von Procalcitonin verläuft schneller als die anderer Akute Phase Proteine und halbmaximale Werte werden nach rund 8 Stunden erreicht [89]. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 24 Stunden [106].

Die Hypothese, dass Procalcitonin Teil der Akute Phase Reaktion ist, wird dadurch unterstützt, dass die Gabe von Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  im Tiermodell [107] und von Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  oder Interleukin-6 bei Patienten [89] einen deutlichen Anstieg der Procalcitonin-Plasmakonzentration hervorruft. Procalcitonin wirkt dabei vermutlich als sekundärer Mediator, der die Inflammation nicht auslöst sondern unterstützt und verstärkt [107]. Für eine Einstufung von Procalcitonin als Akute Phase Protein spricht, dass auch im normalen postoperativen Verlauf ein leichter Anstieg erfolgt, was ein Hinweis für eine Beteiligung an der postoperativ auftretenden Akute Phase Reaktion sein könnte [108]. Auch nach großen Operationen und schweren Traumata wird ein leichter Anstieg der Procalcitonin-Konzentration berichtet [109]. Gegen eine Einstufung als Akute Phase Protein spricht, dass es sich bei verschiedenen Ursachen einer Akute Phase Reaktion sehr unterschiedlich verhält. So zeigt sich insbesondere bei systemischen bakteriellen Infektionen ein deutlicher Anstieg der Plasma-Konzentration, während es bei lokalen und viralen Infektionen oder nicht-infektiösen Inflammationen zu keinem oder nur einem geringen Anstieg kommt [102]. Allerdings können auch nicht-bakterielle Infektionen mit einer erhöhten Procalcitonin-Konzentration einher gehen. Beispiele aus der Literatur sind eine disseminierte Candidiasis [110] und Malaria [111].

## **1.6 Akute Phase Reaktion und Reanimation**

### *1.6.1 Akute Phase Reaktion bei Hypoxie*

Zu einer Akute Phase Reaktion kommt es vielfach in Situationen, die mit Gewebhypoxie einhergehen. Die Rolle, die ein Abfall der Gewebssauerstoffversorgung bei der Auslösung einer Akute Phase Reaktion spielt, ist aber nicht klar. Vor einigen Jahren konnte gezeigt werden, dass die Gene für Interleukin-1 $\alpha$  und Interleukin-6 in endothelialen Zellen in vitro durch Hypoxie induziert werden [47, 112], was für einen direkten Effekt von Hypoxie spricht. Zusätzlich wurde berichtet, dass eine mäßige Hypoxie in menschlichen Hepatom-Zellen die Expression von Genen der Akute Phase

Proteine stimuliert [6]. Dies deutet ebenfalls auf eine direkte Verbindung zwischen niedriger Sauerstoffversorgung und der Induktion der Akute Phase Reaktion hin. Allerdings wird die Plasmakonzentration von Transferrin bei einer Hypoxie ebenfalls erhöht, was im Gegensatz zur Akute Phase Reaktion steht, die im Normalfall mit einer Verminderung des Transferrins einhergeht [6]. Dieser Anstieg des Transferrins wird, wie die Synthese einiger positiver Akute Phase Proteine, durch HIF-1 vermittelt [113] und er wird benötigt, um die Hämoglobinkonzentration im hypoxischen Stress zu erhöhen [114].

Allerdings wurden die Auswirkungen verschiedener Hypoxieformen auf den menschlichen Körper in vivo bislang nur unzureichend untersucht. Die bisherigen Befunde beschränken sich im wesentlichen auf Untersuchungen bei Höhenaufenthalten. Schon bei einem kürzeren Höhenaufenthalt steigt die Interleukin-6 Plasmakonzentration kontinuierlich an, während die Konzentrationen anderer Akute Phase Mediatoren wie Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1 Rezeptorantagonist und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  unverändert bleiben. Die Hauptrolle von Interleukin-6 scheint dabei jedoch die Förderung der Erythropoese und nicht die Inflammation zu sein [115]. Unter kurzzeitiger Hypoxie – 380 Torr Luftdruck für 20 min – nimmt bei gesunden Probanden außerdem die Leukozytenzahl signifikant zu und erreicht 2 h nach Ende der Hypoxie wieder den Ausgangswert [116]. Ein mehrtägiger Aufenthalt in großen Höhen führt zu erhöhten Konzentrationen von Interleukin-6 sowie Interleukin-1 Rezeptorantagonist und in der Folge auch von CRP [117]. Eine dreitägige Hypoxie von 0,5 atm – entsprechend ca. 5000 m – erhöht bei Ratten die Plasmakonzentration des Eisen-Transportproteins Transferrin um 30% [118].

### *1.6.2 Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation*

Die Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation ist beim Menschen bislang wenig untersucht. Bekannt ist jedoch, dass verschiedene Einflüsse zur veränderten Genexpression führen können. Dazu zählen Hypoxie/Reoxygenierung, Hitze-Schock und Zytokine, die auch in dieser Reihenfolge dominant wirken. Dies bedeutet, dass die Hypoxie/Reoxygenierung einen eventuell gleichzeitig vorliegenden Einfluss von Hitze-Schock oder Zytokinen überlagert [119]. Für die Phase nach einer Reanimation lässt sich daraus ableiten, dass der Einfluss von Hypoxie und



nachfolgender Reoxygenierung andere Einflüsse – beispielsweise den Auslöser des Herzkreislaufstillstandes oder Grunderkrankungen – überlagern sollte. Hauptort der veränderten Genexpression nach Hypoxie/Reoxygenierung ist die Leber [120].

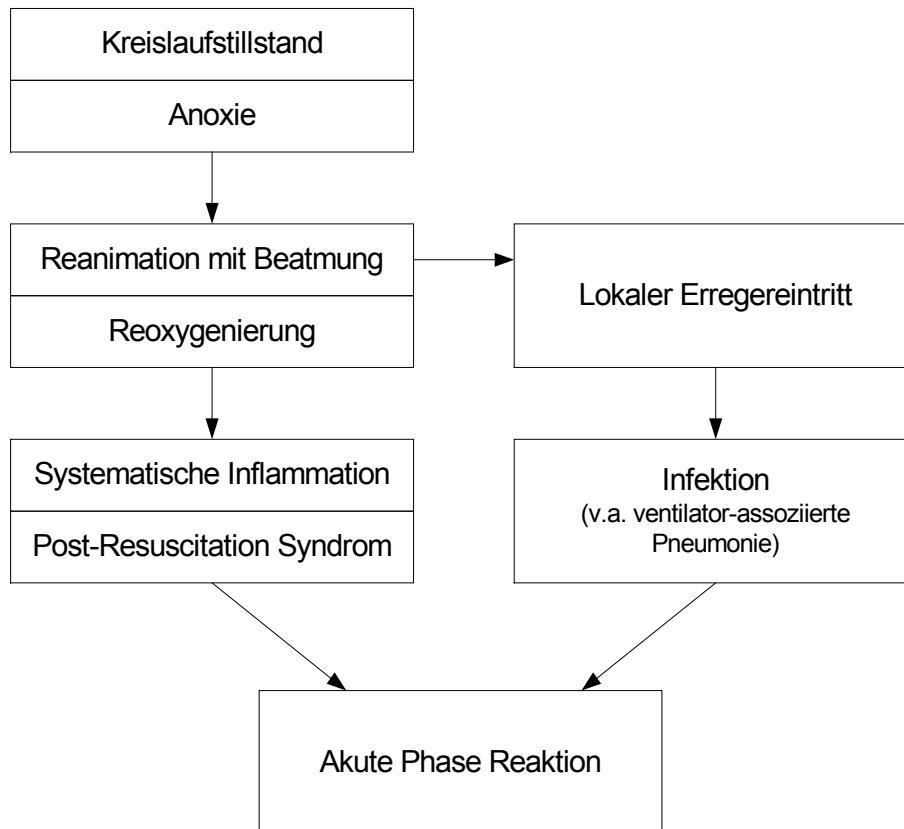
Dabei lässt sich anhand von Tierexperimenten auch ein wichtiger proinflammatorischer Einfluss von Interleukin-6 vermuten, denn Interleukin-6-defiziente Mäuse zeigen im Gegensatz zu normalen Mäusen keine Inflammation nach kardiopulmonaler Reanimation [121]. Dies steht im Gegensatz zur reinen Hypoxie, bei der Interleukin-6 überwiegend auf die Erythropoese wirkt (siehe Abschnitt 1.6.1). Die Akute Phase Reaktion ist zudem über das SIRS mit dem „Postresuscitation Syndrome“ verknüpft. Im Rahmen des „Postresuscitation Syndrome“ entwickeln einige Patienten ein Multiorganversagen. Im Verlauf kommt es zur verstärkten Expression zweier Gengruppen. Einerseits werden in der Leber verstärkt Akute Phase Gene exprimiert, die für die systemische Homöostase wichtig sind. Andererseits werden in allen Zellen verstärkt Hitze-Schock Gene exprimiert, die zur zellulären Homöostase beitragen [49].

Abzugrenzen von der Reanimation, die oftmals auf einer kardialen Ursache beruht, sind andere Ereignisse kardialer Genese. So tritt nach einem akuten Myokardinfarkt auch ohne Reanimation regelmäßig eine Akute Phase Reaktion auf [85,122,123,124]. Auch nach kardiopulmonalem Bypass (ACVB) findet sich ein Anstieg von CRP und Serum Amyloid A [125]. Bei Patienten mit starker Atherosklerose und hohem Myokardinfarkttrisiko finden sich ebenfalls erhöhte Werte von Akute Phase Proteinen, wobei diese Werte allerdings meist noch innerhalb des Normalbereichs liegen [126].

### **1.7 Infektiöse Komplikationen nach kardiopulmonaler Reanimation**

Nach einer schweren Schädigung, wie sie eine kardiopulmonale Reanimation darstellt, ist der Organismus besonders anfällig für Infektionen. Außerdem kann durch die kardiopulmonale Reanimation selber leicht eine Infektion hervorgerufen werden (siehe Abbildung 1). Eintrittspforten für Erreger unmittelbar vor, während und nach einer Reanimation sind neben etwaigen Wunden und Punktionsstellen vor allem die Atemwege (siehe Abschnitt 1.7.1). Außerdem kann es durch eine ischämische Störung der intestinalen Barriere durch die Reanimation zu einer Bakteriämie kommen [127]. Durch die Möglichkeit einer infektiösen Komplikation können nach einer

kardiopulmonalen Reanimation sowohl nicht-infektiöse als auch infektiöse Stimuli eine Akute Phase Reaktion und systemische Inflammation auslösen. Beide Stimuli und die durch sie hervorgerufene Inflammation lassen sich nur schwer differenzieren, was die Infektionsdiagnose erschwert.



**Abbildung 1:** Wechselwirkung von Reanimation und Infektion

### 1.7.1 Ventilator-assoziierte Pneumonie

Die Mehrzahl der Patienten wird nach der primär erfolgreichen kardiopulmonalen Reanimation weiter mechanisch beatmet. Nach Notfall-Intubation und häufig auftretender Aspiration tragen sie ein hohes Risiko für den Eintritt von Erregern und die nachfolgende Entwicklung einer Pneumonie. Da diese Patienten beatmet werden, wird diese Pneumonie als Ventilator-assoziierte Pneumonie bezeichnet. Unabhängig von einem Reanimationsereignis ist die Ventilator-assoziierte Pneumonie allgemein die häufigste Infektion bei Intensivpatienten [128]. Das Auftreten einer Ventilator-assoziierten Pneumonie nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation ist von

---

Bedeutung für den klinischen Verlauf, die Dauer der mechanischen Beatmung, die Länge des Aufenthalts auf der Intensivstation und insbesondere das Outcome [25].

### 1.7.2 Sepsis

Kommt es im Zusammenhang mit einer Infektion zu einer systemischen Inflammation im Sinne des SIRS, so bezeichnet man den Zustand als Sepsis [44]. Bei der Sepsis wird zwischen drei Stufen unterschieden [129], wobei die Übergänge fließend sind:

- Sepsis: SIRS infektiöser Genese
- Schwere Sepsis: Sepsis mit Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension
- Septischer Schock: Sepsis mit Organdysfunktion, Hypoperfusion und Hypotension, die trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr fortbestehen

### 1.7.3 Infektionsdiagnose

Übliche Infektionszeichen wie erhöhte Körpertemperatur, Leukozytose, Tachypnoe und Tachykardie sind relativ unspezifisch, da sie beim SIRS unabhängig von einer eventuellen Genese auftreten [44]. Sie ermöglichen daher bei Patienten mit Zustand nach Reanimation keine ausreichende Unterscheidung, ob eine Ventilator-assoziierte Pneumonie bzw. eine andere Infektion vorliegt oder nicht. Auch mikrobiologische Untersuchungen sind als alleiniger Befund häufig nicht ausreichend. Sekrete wie z.B. das Trachealsekret können kontaminiert sein, Blutkulturen sind bei einer Ventilator-assoziierten Pneumonie meist negativ. Gleiches gilt für die alleinige Betrachtung von Röntgen-Thoraxaufnahmen. Nur gemeinsam betrachtet stellen klinische Infektionszeichen, mikrobiologische Untersuchungen und Röntgen-Thoraxaufnahmen ein geeignetes Hilfsmittel für die Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie nach Reanimation dar [128].

Auch einen eindeutigen Laborparameter gibt es bislang nicht. Ein Literatur-Review beschreibt Procalcitonin und CRP als die besten laborchemischen Parameter für die Infektionsdiagnose, wobei in den meisten Studien Procalcitonin als besser geeignet angesehen wird als CRP [106]. In manchen Studien wird aber auch CRP als der bessere Parameter angesehen [130]. Außerdem scheint Procalcitonin überlegen zu sein, wenn es darum geht, ein SIRS von einer Sepsis zu unterscheiden und die Schwere der Infektion anzuzeigen [131]. Eine gute Unterscheidung durch Procalcitonin

---

zwischen nicht-infektiöser Grunderkrankung und infektiöser Komplikation ist in der Literatur für folgende Krankheitsbilder beschrieben: systemische Autoimmunerkrankungen [132], ARDS [133], Transplantat-Dysfunktion [134], SIRS [135] und postoperativer Verlauf [108]. Eine Unterscheidung durch Procalcitonin zwischen bakterieller und nicht-bakterieller Genese ist laut Literatur bei folgenden Krankheitsbildern möglich: Sepsis [136,137,138,139], Infektionen allgemein [101,140], Meningitis [141,142], Pankreatitis [143] und Pneumonie [144]. In allen Fällen, bei denen in den genannten Studien Procalcitonin und CRP verglichen wurden, war das Procalcitonin deutlich überlegen.

## 2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, Ursachen und Ausmaß der durch einen Herz-Kreislaufstillstand mit anschließender primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation ausgelösten systemischen Inflammation anhand klinischer Untersuchungen an Patienten und Probanden besser verstehen zu lernen.

Dazu soll:

- 1) der Verlauf der Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation durch die Messung unterschiedlicher Akute Phase Proteine sowie Procalcitonin untersucht werden.
- 2) der Verlauf und das Ausmaß der Stimulation von Akute Phase Proteinen mit klinischen Parametern wie der Anoxiedauer und dem Outcome der Patienten assoziiert werden, um Hinweise auf die auslösenden Stimuli zu erhalten.
- 3) untersucht werden, ob es auch in einem Vergleichskollektiv gesunder Probanden, die einer kontrollierten systemischen Hypoxie ausgesetzt werden, zum Anstieg von Akute Phase Proteinen kommt. Damit soll getestet werden, ob die Hypoxie selbst ein direkter Stimulus einer Akute Phase Reaktion ist.
- 4) untersucht werden, ob sich die Akute Phase Reaktion bei Patienten mit einer anhand klinischer Kriterien gesicherten Ventilator-assoziierten Pneumonie nach Reanimation von denen ohne diese Komplikation quantitativ oder qualitativ unterscheidet und welche der Akute Phase Proteine gegebenenfalls zur Unterscheidung herangezogen werden können.

## 3 Methoden

### 3.1 Patienten

Die Untersuchung wurde an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin der Charité, Campus Virchow-Klinikum, Berlin durchgeführt, wofür ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission eingeholt wurde. Einschlusskriterium für Patienten war ein prähospitaler Herz-Kreislaufstillstand mit primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation und die anschließende Aufnahme auf einer der internistischen Intensivstationen der Klinik. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss war, dass es Augenzeugen des Ereignisses gab und dies dokumentiert wurde, so dass die Zeitspanne bis zum Einsetzen der kardiopulmonalen Reanimation anhand des Notarzt-Protokolls abgeschätzt werden konnte. Ergaben sich fremdanamnestisch oder klinisch Hinweise auf das Vorhandensein einer chronisch-entzündlichen Erkrankung oder eine kurz vor dem Herzstillstand durchgemachte Infektion (< 4 Wochen), so wurden die Patienten nicht eingeschlossen. Ebenso wurden die Verläufe von Patienten, die binnen 72 Stunden nach Aufnahme verstarben, nicht analysiert.

Die initiale Reanimation erfolgte in einem Teil der Fälle durch Laien – sogenannte Ersthelfer – oder auch Angehörige medizinischer Berufsgruppen, die zu diesem Zeitpunkt nicht Teil des organisierten Rettungsdienstes waren und als professionelle Ersthelfer bezeichnet werden [19]. Diese Reanimationen wurden nach dem Eintreffen des Rettungsdienstes von diesem übernommen und fortgeführt. Im übrigen Teil der Fälle erfolgte die Reanimation initial durch den Rettungsdienst ohne eine vorherige Reanimation durch Ersthelfer. Beim Rettungsdienst handelte es sich um RTW-Besatzungen der Berliner Feuerwehr, die im „Basic Life Support“ und der Bedienung eines halbautomatischen externen Defibrillators ausgebildet sind. Beide Gruppen – Patienten mit Reanimation durch Ersthelfer oder durch RTW-Besatzungen – wurden in die Untersuchung eingeschlossen.

Die Reanimation wurde nach den Regeln des Berliner Rettungsdienstes im Verlauf durch eintreffende Notärzte übernommen, die einen „Advanced Cardiac Life Support“ durchführen konnten. Nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation an der Einsatzstelle wurden die Patienten vom Rettungsdienst unter Notarztbegleitung in die

Klinik gebracht. In der Regel wurden die Patienten im Verlauf der Reanimationsmaßnahmen orotracheal intubiert und während des Transports und des sich anschließenden Aufenthalts auf der Intensivstation mechanisch beatmet. Die Patienten wurden bis zu Ihrer Entlassung, längstens jedoch 28 Tage, im Verlauf beobachtet.

### **3.2 Probanden**

Als Vergleichskollektiv für die Hypoxie-Exposition diente eine Gruppe freiwilliger Probanden. Insgesamt sieben männliche Personen nahmen an diesem Teil der Untersuchung teil. Alle Teilnehmer waren gesund und insbesondere frei von chronischen Erkrankungen und hatten kürzlich keine Infektionen durchgemacht. Vor der Aufnahme in die Untersuchung wurden die Probanden über das Ziel der Untersuchung und das Versuchsprotokoll aufgeklärt. Von jedem Teilnehmer wurde ein schriftliches Einverständnis eingeholt.

Die Probanden wurden, wie bereits in [145] beschrieben, simulierten Höhenbedingungen von 4000 m in einer Dekompressionskammer ausgesetzt. Dafür wurde der Luftdruck zunächst für 15 Minuten auf 600 Torr reduziert und für die restliche Zeit auf 460 Torr reguliert, was 60% des normalen Atmosphärendrucks von rund 760 Torr entspricht. Die Probanden blieben für insgesamt 6 Stunden in der Kammer. Von jedem Probanden wurden aus einem peripheren Zugang in der V. cubitalis zu verschiedenen Zeitpunkten jeweils 4 ml Blut entnommen. Dies geschah unmittelbar vor Beginn der Untersuchung, dann alle 60 Minuten während des Aufenthalts in der Kammer und direkt nach Ende der Hypoxie-Exposition. Zusätzlich wurden Blutproben 24, 48 und 72 Stunden nach Beginn der Hypoxie entnommen, wofür die Probanden erneut einbestellt wurden. Vorangegangene Untersuchungen bei Freiwilligen hatten ergeben, dass diese Form inspiratorischer Hypoxie den mittleren alveolären Sauerstoffpartialdruck von 100 auf 48,6 Torr verringert [145].

Die praktische Durchführung dieses Teils der Untersuchung erfolgte unter der Leitung von Prof. Dr. Christoph H. Gleiter am Institut für klinische Pharmakologie der Universität Göttingen. Die dort entnommenen Plasma-Proben wurden bei -80 °C eingefrorenen und

nach Berlin geschickt, wo sie zusammen mit den Patienten-Proben unter gleichen Bedingungen untersucht wurden.

### **3.3 Intensivtherapie**

Die in die Untersuchung einbezogenen reanimierten Patienten erfuhren die im Rahmen der Routineversorgung nach einem Herzkreislaufstillstand mit kardiopulmonaler Reanimation erforderlichen intensivmedizinischen und -pflegerischen Maßnahmen. Dies beinhaltete ein kontinuierliches Herz-Kreislaufmonitoring und – soweit erforderlich – eine mechanische Beatmung und eine intravenöse Sedierung. Bei einem Teil der Patienten wurde in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf außerdem zeitweise eine Nierenersatztherapie durchgeführt. Das Procedere sah vor, dass alle untersuchten Proben – Plasma, Vollblut und andere Materialien – im Rahmen der auf der Intensivstation üblichen Routineuntersuchungen und -blutentnahmen entnommen wurden, so dass keine zusätzlichen Abnahmen durchgeführt werden mussten.

#### *3.3.1 Mechanische Beatmung*

Im Anschluss an die kardiopulmonale Reanimation wurden alle Patienten über einen unterschiedlich langen Zeitraum mechanisch invasiv beatmet. Die Beatmung erfolgte dabei überwiegend im druckkontrollierten SIMV-Modus (synchronized intermittent mandatory ventilation), bei dem die Patienten neben der druckkontrollierten Beatmung auch spontane Atemzüge durchführen können, die vom Beatmungsgerät druckunterstützt werden. Während des Weanings wurde die Eigenatmung der meisten Patienten außerdem vorübergehend durch den CPAP-Modus (continuous positive airway pressure) unterstützt. Dabei sorgt das Beatmungsgerät dafür, dass während der Atmung ein einstellbarer positiver Mindestdruck herrscht, der für eine erhöhte funktionelle Residualkapazität und eine verbesserte Compliance sorgt. Im Rahmen dieser mechanischen Beatmung entwickelte ein Teil der Intensivpatienten eine Ventilator-assoziierte Pneumonie, die erfahrungsgemäß den Großteil der nosokomialen Infektionen bei beatmeten Intensivpatienten ausmacht [128].



### 3.3.2 Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation

Das Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation wurde in der Untersuchung anhand der Cerebral Performance Category bestimmt. Prinzipiell unterscheidet die Cerebral Performance Category fünf verschiedene Kategorien, die in Tabelle 3 dargestellt sind.

**Tabelle 3:** Cerebral Performance Category [17,19]

| <b>Cerebral Performance Category</b> | <b>Bezeichnung</b>             | <b>Beschreibung</b>  |
|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| 1                                    | Gute cerebrale Funktion        | Wach, aufmerksam, normale Hirnfunktion.                              |
| 2                                    | Moderate cerebrale Dysfunktion | Wach, aufmerksam, mit einzelnen Hirnfunktionsstörungen.              |
| 3                                    | Schwere cerebrale Dysfunktion  | Wach, eingeschränkte Wahrnehmung, benötigt Hilfe bei Alltagsaufgaben |
| 4                                    | Coma                           | Nicht wach, keine Wahrnehmung, keine Interaktion mit der Umwelt      |
| 5                                    | Hirntod oder Tod               | Apnoe, Areflexie, komatös, stilles EEG, mit oder ohne Herzschlag     |

Zur vereinfachten Darstellung und Auswertung des Outcome wurden die fünf Kategorien im Rahmen der Untersuchung zu drei zusammengefasst. Erstens die ohne wesentliche neurologische Defizite überlebenden Patienten der Cerebral Performance Category 1 und 2, zweitens die mit Postischämischer Enzephalopathie überlebenden Patienten der Cerebral Performance Category 3 und 4 und drittens die während des Aufenthalts verstorbenen Patienten der Cerebral Performance Category 5. Da sich neurologische Defizite nach initialem Auftreten im Verlauf wieder zurückbilden können, war es wichtig, das endgültige neurologische Outcome erst am Ende der Therapie zu bestimmen, d.h. bei Entlassung aus der Klinik [146].

### 3.3.3 Bestimmung der Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde als Körperkerntemperatur gemessen. Die Messung erfolgte dabei entweder mittels eines Blasenkatheters, durch einen arteriellen Katheter in der A. femoralis oder einen pulmonal-arteriellen Katheter (Swan-Ganz-Katheter). Sofern eine Nierenersatztherapie durchgeführt wurde, wurde angestrebt die

Körpertemperatur in einem therapiefreien Intervall zu bestimmen, da bedingt durch die Kühlwirkung der extrakorporalen Therapie andernfalls eine falsch niedrige Temperatur gemessen werden kann. Dies war jedoch bei Patienten, die mit kontinuierlicher veno-venöser Hämofiltration behandelt wurden, nicht immer möglich.

#### 3.3.4 *Blutentnahmen*

Plasmaproben für die Bestimmung der Akute Phase Proteine, von Erythropoetin und Procalcitonin sowie EDTA-Blut für die Messung der Hämoglobin-Konzentration und der Leukozytenzahl wurden von den Patienten unmittelbar nach der Aufnahme (Tag 0) sowie an jedem Morgen gewonnen. Alle Proben waren Teil der Routineblutentnahmen der Intensivstation. Die Bestimmung der nicht routinemäßig erfassten Parameter erfolgte aus den Plasmaresten, die nach der Bestimmung aller Routineparameter verblieben. Aufgrund dieses Procederes stand in einigen Fällen nicht genügend Material zur Verfügung, um alle Parameter zu bestimmen. Außerdem fehlen die Leukozytenzahl und die Hämoglobinkonzentration an den Tagen, an denen diese routinemäßig nicht bestimmt wurden, da dann auch das erforderliche EDTA-Blut nicht abgenommen wurde. Durch die stets gleiche Uhrzeit der morgendlichen Routineblutentnahme wurde – abgesehen von der ersten Entnahme (Tag 0), die unabhängig von der Uhrzeit erfolgte – der Einfluss der zirkadianen Rhythmik minimiert, welche die Akute Phase Reaktion zeigt [147]. Während der ersten Woche wurden die Parameter täglich bestimmt (Tage 1-7) und nach einer weiteren Woche erfolgte eine abschließende Bestimmung (Tag 14). Als Abnahmegefäße wurden mit Li-Heparin bzw. EDTA beschichtete Probenröhrchen (Firma Sarstedt, Nümbrecht) verwendet. Alle Proben wurden unmittelbar nach der Abnahme zentrifugiert und das Plasma in Zentrifugenröhren (Firma Eppendorf, Hamburg) aliquotiert. Direkt im Anschluss wurde das Blutplasma bei -80 °C bis zur Messung eingefroren.

#### 3.3.5 *Röntgenaufnahmen*

Von den Patienten wurde routinemäßig nach der Aufnahme sowie nach klinischer Notwendigkeit an den weiteren Tagen jeweils eine Röntgen-Thoraxaufnahme erstellt. Aufgrund der besonderen Bedingungen auf der Intensivstation erfolgten diese Aufnahmen im Liegen mit einem mobilen Röntgengerät und fast ausschließlich im

anterior-posterioren (a.p.) Strahlengang. Seitliche Aufnahmen wurden nur selten durchgeführt.

Für die Untersuchung wurden die Röntgenbefunde hinsichtlich möglicher Anzeichen einer Ventilator-assoziierten Pneumonie in drei Kategorien eingeteilt. Eine Aufnahme mit einer Verminderung der Strahlentransparenz im Sinne einer Konsolidierung wurde als positiver Befund gewertet, sofern die Transparenzminderung nicht nach einer Bronchoskopie reversibel war und sie sich demzufolge nicht auf eine Atelektase zurückführen ließ. Eine Aufnahme ohne eine solche Transparenzverminderung wurde als negativer Befund gewertet. Sofern keine klare Abgrenzung des Befundes möglich war, wurde dieser als fraglich eingestuft.

### *3.3.6 Mikrobiologische Untersuchungen*

Bei Verdacht auf eine Ventilator-assoziierte Pneumonie oder eine andere Infektion wurde den Patienten routinemäßig Blut für mikrobiologische Untersuchungen durch direkte Venenpunktion – nicht durch einen bereits liegenden Katheter – entnommen. Mit diesem Blut wurden je eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche beimpft und 6 Tage lang bei 37 °C im Mikrobiologischen Labor des Campus Virchow Klinikum bebrütet. Jedes kulturelle Wachstum wurde notiert und als positiver Befund gewertet, falls nicht eine offensichtliche Kontamination vorlag (verzögertes Wachstum, typische Standortflora der Haut, Wachstum in nur einer von mehreren Kulturflaschen).

Bei intubierten Patienten wurde neben Blutkulturen auch Tracheal- und Bronchialsekret gewonnen und mikrobiologisch untersucht. Bei der Bewertung des kulturellen Wachstums, das auf Kulturplatten ebenfalls bei 37 °C für 6 Tage erfolgte, wurden nur solche Kulturen als positiv gewertet, die pathogene Keime in relevanter Anzahl ergaben. Alle anderen Kulturen werden als negativ bewertet.

## **3.4 Infektkriterien**

Auf Grundlage klinischer Befunde wie purulentem Trachealsekret, Veränderungen im Gasaustausch und Auskultationsbefund sowie der erhobenen mikrobiologischen Kulturbefunde und der Röntgen-Thoraxbefunde erfolgte eine Beurteilung der Patienten hinsichtlich einer Ventilator-assoziierten Pneumonie [128].

Die Patienten wurden anhand ihrer Befunde in drei Gruppen mit bewiesener, fraglicher und ausgeschlossener Ventilator-assoziiertes Pneumonie unterteilt (siehe Tabelle 4). Eine bewiesene Ventilator-assoziiertes Pneumonie wurde bei gleichzeitigem Vorliegen eines positiven Röntgenbefundes und einer positiven mikrobiologischen Kultur festgestellt. Die Diagnose einer fraglichen Ventilator-assoziiertes Pneumonie erfolgte, wenn bei entsprechendem klinischen Bild entweder ein positiver oder ein fraglicher Röntgenbefund zusammen mit einer negativen Kultur vorlag oder ein negativer Röntgenbefund zusammen mit einer positiven Kultur auftrat. Daraus resultiert die inhomogenste der drei Patientengruppen, da die fraglichen Infektzeichen sowohl eine Ventilator-assoziiertes Pneumonie als auch eine Infektion andere Genese oder gar keine Infektion repräsentieren können. Keine Ventilator-assoziiertes Pneumonie wurde diagnostiziert, wenn sich ein negativer Röntgenbefund zusammen mit einer negativen Kultur ergab.

**Tabelle 4:** Diagnose einer Ventilator-assoziiertes Pneumonie

| <b>Ventilator-assoziiertes Pneumonie</b> | bewiesen        | fraglich         | fraglich | ausgeschlossen  |
|--|-----------------|------------------|----------|-----------------|
| <b>Röntgen</b>                           | positiv         | positiv/fraglich | negativ  | negativ         |
| <b>Mikrobiologie</b>                     | positiv         | negativ          | positiv  | negativ         |
| <b>Klinik</b>                            | positiv/negativ | positiv          | positiv  | positiv/negativ |

### 3.5 Labormethoden

Insgesamt wurden fünf positive Akute Phase Proteine (CRP,  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein, Serum Amyloid A, Haptoglobin und  $\alpha$ 1-Antitrypsin) sowie Transferrin, Erythropoetin, Hämoglobin, Procalcitonin und die Leukozytenzahl im Labor bestimmt.

#### 3.5.1 Bestimmung der Akute Phase Proteine

Die Plasmakonzentrationen der drei Typ I Akute Phase Proteine CRP,  $\alpha$ 1-saures Glycoprotein und Serum Amyloid A, der zwei Typ II Akute Phase Proteine, Haptoglobin und  $\alpha$ 1-Antitrypsin, und des negativen Akute Phase Proteins Transferrin wurden im Zentrallabor des Campus Virchow Klinikum bestimmt. Die Bestimmung dieser Proteine

erfolgte mit immunoturbidimetrischen Methoden. Für CRP wurden Reagenzien der Firma Greiner (Flacht) verwendet, angepasst auf einen Dax 72 (Firma Bayer, München) oder einen Hitachi 911 (Firma Boehringer, Mannheim) Random Access Clinical Chemistry Analyzer.  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein,  $\alpha$ 1-Antitrypsin, Haptoglobin and Transferrin wurden mit Reagenzien der Firma Dako (Hamburg) untersucht, angepasst an einen Hitachi 911 oder Cobas Mira Plus (Firma Roche, Grenzach) Random Access Clinical Chemistry Analyzer. Kalibratoren von Dako und Greiner wurden zusammen mit dem Referenzmaterial CRM 470 verwendet. Serum Amyloid A wurde mit einem Mikrotiterplatten Sandwich-ELISA unter Verwendung eines Dynatech Readers (Chantilly, Virginia, USA) und spezifisch gegen Serum Amyloid A gerichteter monoklonaler Antikörper (Firma Biosource Cytoscreen, Ratingen) bestimmt. Bei den verwendeten Messverfahren handelt es sich um etablierte Methoden mit klinisch akzeptierten biologischen und analytischen Variationen der gemessenen Parameter innerhalb und zwischen Patienten [148]. Die gemessenen Proteine sind bei der Lagerung bei  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  und darunter stabil [53,95,97,98,100]. Die Referenzbereiche der Normalwerte für die sechs Proteine bei der Messung im Zentrallabor sind in Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5:** Referenzbereiche der Akute Phase Proteine

| Analyt                         | Referenzbereich  |
|--------------------------------|------------------|
| CRP                            | < 0,8 mg/dl      |
| $\alpha$ 1-saures Glykoprotein | 50-120 mg/dl     |
| Serum Amyloid A                | nicht festgelegt |
| Haptoglobin                    | 30-200 mg/dl     |
| $\alpha$ 1-Antitrypsin         | 90-200 mg/dl     |
| Transferrin                    | 200-360 mg/dl    |

### 3.5.2 Bestimmung von Erythropoetin

Die Konzentration von Erythropoetin im Plasma wurde im Labor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Intensivmedizin mittels eines Radioimmunoassays bestimmt, wie in [149] beschrieben. Dabei wurden ein Kaninchen-

Antiserum gegen rekombinantes Erythropoetin und iodiertes humanes Erythropoetin als Tracer (Firma Amersham International, Amersham, UK) eingesetzt. Der Mittelwert der Erythropoetin-Konzentration beträgt bei gesunden, nicht-anämischen Erwachsenen 17,9 U/l mit einem Referenzbereich (5.-95. Perzentile) von 11-31 U/l.

### 3.5.3 *Bestimmung von Procalcitonin*

Procalcitonin wurde mittels einer immunoluminometrischen Methode bestimmt (Brahms Diagnostica, Berlin). Entsprechend der Anleitung des Herstellers wurden dabei in einem antikörper-beschichteten Probenröhrchen 20 µl Plasma mit 250 µl Tracer versetzt, 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und nach Waschung die Antigen-Antikörperbindung auf einer Cobas Mira (Firma Behringwerke, Marburg) nephelometrisch bestimmt. Anhand einer Kalibrationskurve, erstellt aus parallel gemessenen Standard-Proben, wurde die Procalcitonin-Konzentration im Plasma bestimmt. Der Referenzbereich umfasst alle Werte kleiner oder gleich 0,5 µg/l und die Nachweisgrenze der Methode liegt bei 0,1 µg/l [102,150,151]. Die Proben können vor der Messung bei -80 °C gelagert werden [124].

### 3.5.4 *Bestimmung von Hämoglobin*

Die Hämoglobin-Konzentration des Blutes wurde nach der Aufnahme und an jedem Morgen im Zentrallabor des Campus Virchow Klinikum aus EDTA-Blut bestimmt, das im Rahmen der Routineblutentnahme bei den Patienten entnommen wurde. Der Referenzbereich des Zentrallabors für die Hämoglobin-Konzentration liegt für Männer bei 14-18 g/dl und für Frauen bei 12-16 g/dl. Aufgrund der für die statistische Überprüfung verwendeten nicht-parametrischen Verfahren (siehe Abschnitt 3.6) ist diese Unterscheidung für die Betrachtung des Gesamtverlaufs jedoch unerheblich. Die nicht-parametrischen Verfahren untersuchen lediglich Intrasubjekt-Faktoren, d.h. den Verlauf des Parameters bei den einzelnen Patienten, stellen aber keinen Vergleich der Mittelwerte bzw. Mediane mehrerer Patienten an. Der unterschiedliche Referenzbereich bei Männern und Frauen ist deshalb nur dann relevant, wenn man die Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen an einzelnen Tagen betrachtet.

### 3.5.5 Bestimmung der Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl wurde täglich aus im Rahmen der morgendlichen Routineblutentnahme entnommenem EDTA-Blut bestimmt. Der Referenzbereich des Zentrallabors für die Leukozytenzahl liegt bei 3,1 bis 9,5  $\text{nl}^{-1}$ .

## 3.6 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde SPSS für Windows in der Version 10.0 eingesetzt. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der zu erwartenden Inhomogenität der Patienten bezüglich Alter, Geschlecht und Vorerkrankung konnte nicht von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden. Deshalb wurden nur nicht-parametrische Testverfahren verwandt. Eine zusätzliche Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte nicht, da die nicht-parametrischen Verfahren ihre Gültigkeit auch bei eventuell vorliegender Normalverteilung behalten und so ein einheitlicher Bewertungsmaßstab für alle Ergebnisse gewährleistet werden konnte. Die Darstellung des Schwankungsbereichs der Ergebnisse erfolgte aufgrund der nicht-angenommenen Normalverteilung durch Angabe der 25. und 75. Perzentile.

Um Unterschiede bei den in Zeitintervallen gemessenen Parametern aufzuzeigen, d.h. bei verbundenen Stichproben, wurde die Friedman Rangvarianzanalyse verwendet. Sofern sich signifikante Unterschiede ergaben, wurde der Wilcoxon-Test angewendet, um aufzuzeigen bei welchen Paaren die Unterschiede bestanden. Für den Vergleich von drei oder mehr Gruppen von Patienten, d.h. von drei oder mehr voneinander unabhängigen Stichproben, kam der Kruskal-Wallis H-Test zum Einsatz. Sofern dieser eine statistische Signifikanz aufzeigte, wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet, um zu bestimmen zwischen welchen der Stichproben die signifikanten Unterschiede bestanden. Der Mann-Whitney U-Test wurde außerdem direkt angewendet, wenn ohnehin nur zwei Stichproben untersucht wurden. Um die Korrelationen verschiedener Parameter miteinander zu beurteilen, wurde eine Spearman-Ranganalyse durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurde eine starke Korrelation gesucht, so dass unabhängig von der Signifikanz erst ein Korrelationskoeffizient von über +0,8 bzw. unter -0,8 als Hinweis auf eine Korrelation angesehen wurde. Ein Koeffizient von +1,0 entspricht dabei einer perfekten positiven Korrelation, während -1,0 einer perfekten negativen und 0,0 keiner Korrelation entspricht.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten mit Zustand nach Reanimation

Insgesamt wurden 37 Patienten für den Einschluss in die Untersuchung in Betracht gezogen. 4 Patienten wurden nicht eingeschlossen, da sie mindestens eins der Ausschlusskriterien erfüllten, so dass insgesamt 33 Patienten in die Beobachtung aufgenommen wurden (siehe Tabelle 6). Für alle 33 Patienten wurden Körpertemperatur, Leukozytenzahl, CRP und Procalcitonin bestimmt. Zusätzlich wurden für die ersten 22 eingeschlossenen Patienten an den Tagen 0 (= Aufnahmetag) bis 3 nach der Reanimation weitere Akute Phase Proteine (Serum Amyloid A,  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein, Haptoglobin,  $\alpha$ 1-Antitrypsin und Transferrin) sowie Hämoglobin und Erythropoetin bestimmt. Der zeitliche Verlauf der verschiedenen Parameter wird nachfolgend beschrieben. Aufgrund der nicht-angenommenen Normalverteilung erfolgt die grafische Darstellung der Werte unter Verwendung des Medians mit 25. bis 75. Perzentile als Schwankungsbreite. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in den Abbildungen mit mehreren Parametern die einzelnen Werte dabei auf der Abszisse leicht versetzt dargestellt. Signifikante Abweichungen vom Tag 0 sind in den Abbildungen durch ein Sternchen (\*) an den jeweiligen Werten markiert. Als signifikant wurde dabei in allen Tests ein p-Wert von kleiner als 0,05 – entsprechend einem 95%-Konfidenzintervall – angesehen.

Da die Proben bei Routineblutentnahmen gewonnen wurden und nur das nach Bestimmung aller Routineparameter verbleibende Blutplasma verwendet wurde, stand in einigen Fällen nicht genügend Material für die Bestimmung aller Parameter zur Verfügung. Leukozytenzahl und Hämoglobinkonzentration wurden nur bestimmt, wenn dies routinemäßig geschah und das dafür erforderliche EDTA-Plasma abgenommen wurde. Die Tabelle 7 dokumentiert die Anzahl der für die jeweiligen Parameter gemessenen Proben.



**Tabelle 6:** Basisdaten, Anoxiedauer, Ventilator-assoziierte Pneumonie und neurologisches Outcome aller beobachteten Patienten

| Patient | Geschlecht | Alter (Jahre) | Ursache der Reanimation | Geschätzte Anoxiedauer (min) | Ventilator-assoziierte Pneumonie | Neurologisches Outcome |
|---------|------------|---------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| 1       | männlich   | 50            | kardial/MI              | < 2                          | ohne                             | CPC 1-2                |
| 2       | männlich   | 37            | kardial/MI              | > 5                          | ohne                             | CPC 3-4                |
| 3       | männlich   | 75            | kardial                 | > 5                          | bewiesen                         | CPC 5                  |
| 4       | weiblich   | 55            | kardial/MI              | 2-5                          | fraglich                         | CPC 1-2                |
| 5       | weiblich   | 46            | pulmonal                | > 5                          | fraglich                         | CPC 3-4                |
| 6       | männlich   | 43            | kardial/MI              | < 2                          | bewiesen                         | CPC 1-2                |
| 7       | männlich   | 63            | kardial/MI              | > 5                          | bewiesen                         | CPC 5                  |
| 8       | weiblich   | 69            | kardial/MI              | < 2                          | bewiesen                         | CPC 1-2                |
| 9       | weiblich   | 67            | kardial/MI              | < 2                          | bewiesen                         | CPC 1-2                |
| 10      | männlich   | 46            | kardial/MI              | < 2                          | fraglich                         | CPC 1-2                |
| 11      | männlich   | 56            | kardial                 | > 5                          | bewiesen                         | CPC 5                  |
| 12      | männlich   | 72            | kardial/MI              | < 2                          | ohne                             | CPC 1-2                |
| 13      | männlich   | 55            | pulmonal                | 2-5                          | bewiesen                         | CPC 5                  |
| 14      | weiblich   | 71            | kardial                 | < 2                          | bewiesen                         | CPC 1-2                |
| 15      | weiblich   | 78            | kardial/MI              | > 5                          | bewiesen                         | CPC 3-4                |
| 16      | weiblich   | 65            | kardial/MI              | < 2                          | ohne                             | CPC 1-2                |
| 17      | männlich   | 16            | pulmonal                | < 2                          | fraglich                         | CPC 1-2                |
| 18      | männlich   | 57            | kardial                 | > 5                          | fraglich                         | CPC 3-4                |
| 19      | männlich   | 55            | kardial/MI              | < 2                          | bewiesen                         | CPC 1-2                |
| 20      | weiblich   | 33            | kardial/MI              | < 2                          | bewiesen                         | CPC 1-2                |
| 21      | männlich   | 38            | kardial/MI              | > 5                          | fraglich                         | CPC 5                  |
| 22      | männlich   | 64            | kardial/MI              | 2-5                          | fraglich                         | CPC 1-2                |
| 23      | männlich   | 77            | kardial                 | < 2                          | ohne                             | CPC 1-2                |
| 24      | männlich   | 62            | kardial/MI              | > 5                          | bewiesen                         | CPC 5                  |
| 25      | weiblich   | 67            | kardial/MI              | 2-5                          | fraglich                         | CPC 3-4                |
| 26      | männlich   | 64            | kardial                 | 2-5                          | fraglich                         | CPC 1-2                |
| 27      | männlich   | 32            | pulmonal                | > 5                          | bewiesen                         | CPC 3-4                |
| 28      | männlich   | 65            | pulmonal                | > 5                          | ohne                             | CPC 5                  |
| 29      | männlich   | 68            | kardial/MI              | < 2                          | ohne                             | CPC 1-2                |
| 30      | männlich   | 57            | kardial/MI              | < 2                          | ohne                             | CPC 1-2                |
| 31      | männlich   | 70            | kardial                 | 2-5                          | ohne                             | CPC 1-2                |
| 32      | männlich   | 62            | pulmonal                | > 5                          | bewiesen                         | CPC 5                  |
| 33      | weiblich   | 75            | pulmonal                | > 5                          | fraglich                         | CPC 5                  |

Anmerkung: MI = Myokardinfarkt

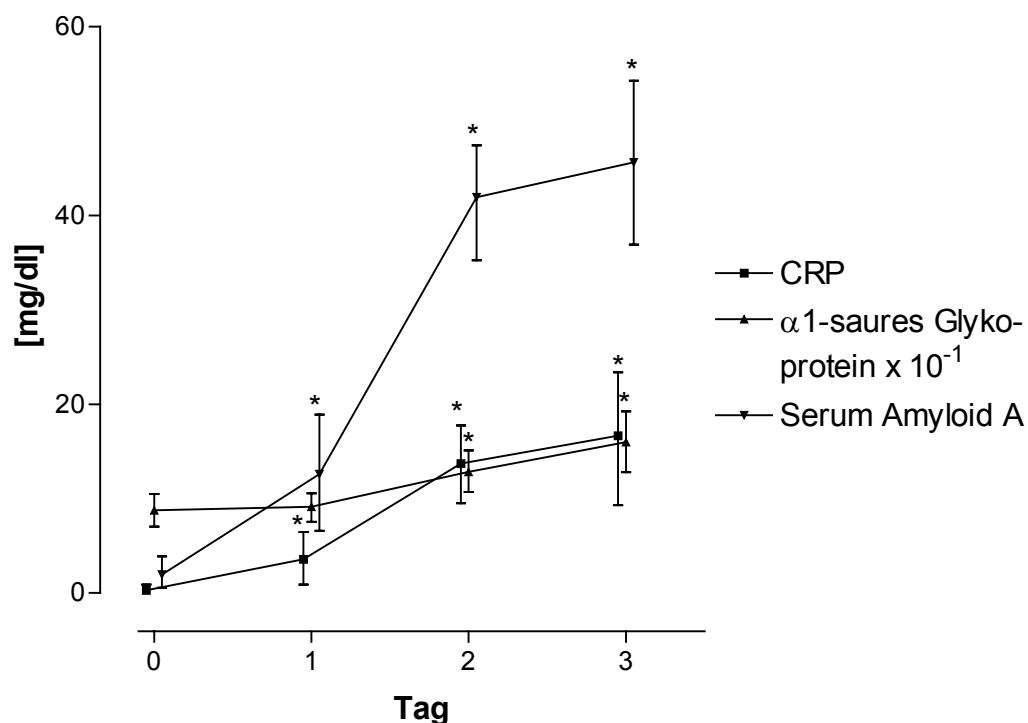
**Tabelle 7:** Anzahl gemessener Proben für alle Parameter

|               | CRP | Procalcitonin | Leukozyten | Körper-<br>temperatur | $\alpha$ 1-Antitrypsin | Haptoglobin | $\alpha$ 1-saures<br>Glykoprotein | Serum Amyloid A | Transferrin | Erythropoetin | Hämoglobin |
|---------------|-----|---------------|------------|-----------------------|------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------|-------------|---------------|------------|
| <b>Tag 0</b>  | 31  | 33            | 28         | 27                    | 22                     | 22          | 22                                | 19              | 22          | 22            | 20         |
| <b>Tag 1</b>  | 31  | 32            | 29         | 28                    | 22                     | 22          | 22                                | 19              | 22          | 22            | 20         |
| <b>Tag 2</b>  | 30  | 33            | 29         | 28                    | 21                     | 21          | 21                                | 21              | 21          | 22            | 20         |
| <b>Tag 3</b>  | 31  | 31            | 27         | 27                    | 20                     | 20          | 21                                | 20              | 20          | 21            | 19         |
| <b>Tag 4</b>  | 27  | 31            | 28         | 27                    | –                      | –           | –                                 | –               | –           | –             | –          |
| <b>Tag 5</b>  | 26  | 29            | 28         | 27                    | –                      | –           | –                                 | –               | –           | –             | –          |
| <b>Tag 6</b>  | 23  | 28            | 21         | 25                    | –                      | –           | –                                 | –               | –           | –             | –          |
| <b>Tag 7</b>  | 23  | 27            | 23         | 24                    | –                      | –           | –                                 | –               | –           | –             | –          |
| <b>Tag 14</b> | 18  | 27            | 20         | 20                    | –                      | –           | –                                 | –               | –           | –             | –          |

#### 4.1.1 Verlauf der Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine vom Typ I

Die Akute Phase Proteine vom Typ I – Serum Amyloid A, CRP und  $\alpha$ 1-saures Glycoprotein – zeigten bei allen Patienten eine Zunahme ihrer Plasmakonzentrationen im zeitlichen Verlauf nach der Reanimation (siehe Abbildung 2). Bei Serum Amyloid A und CRP war die Konzentration dabei bereits ab dem Tag 1 signifikant höher als direkt nach der Aufnahme (Tag 0). Beim  $\alpha$ 1-sauren Glycoprotein wurde ab dem Tag 2 eine signifikant erhöhte Konzentration gemessen. Insgesamt betrachtet zeigte das Serum Amyloid A den steilsten Verlauf. Bei 17 von 19 untersuchten Patienten war die Plasmakonzentration am Tag 1 bereits gegenüber der Aufnahme (Tag 0) erhöht. Der Median der Konzentration erhöhte sich von initial 1,34 mg/dl auf 45,7 mg/dl am dritten Tag. Dies entspricht einem Anstieg auf das 34-fache. Ein Vergleich mit dem Referenzwert des Labors ist dabei nicht möglich, da aufgrund starker Schwankungen des Wertes auch bei gesunden Probanden kein solcher vorgegeben ist. Dies zeigen auch die Werte der sieben Hypoxie-Probanden (siehe Abschnitt 4.3.1), deren Serum Amyloid A-Konzentration vor Beginn zwischen 0,1 und 8,9 mg/dl liegt, wobei der Median mit 1,3 mg/dl dem der Reanimations-Patienten am Tag 0 entspricht. Das CRP lag bei 12 von 22 Patienten direkt nach der Reanimation (Tag 0) unter der Nachweisgrenze (< 0,4 mg/dl). Der Median der Messungen liegt dementsprechend

ebenfalls unter der Nachweisgrenze. Bereits am ersten Tag zeigten jedoch 21 der 22 Patienten eine nachweisbare CRP-Konzentration mit einem Median von 3,4 mg/dl, der deutlich über dem oberen Referenzwert von 0,8 mg/dl liegt. Im zeitlichen Verlauf erhöhte sich der Median kontinuierlich bis auf 17,4 mg/dl am Tag 3. Beim  $\alpha$ 1-sauren Glycoprotein war die Zunahme der Konzentration geringer ausgeprägt als bei den anderen beiden Typ I Akute Phase Proteinen. Der Anstieg reichte von 88 mg/dl nach Aufnahme bis auf 159 mg/dl, was einer Zunahme der Konzentration um 81% entspricht und zudem über dem oberen Referenzwert von 120 mg/dl liegt.

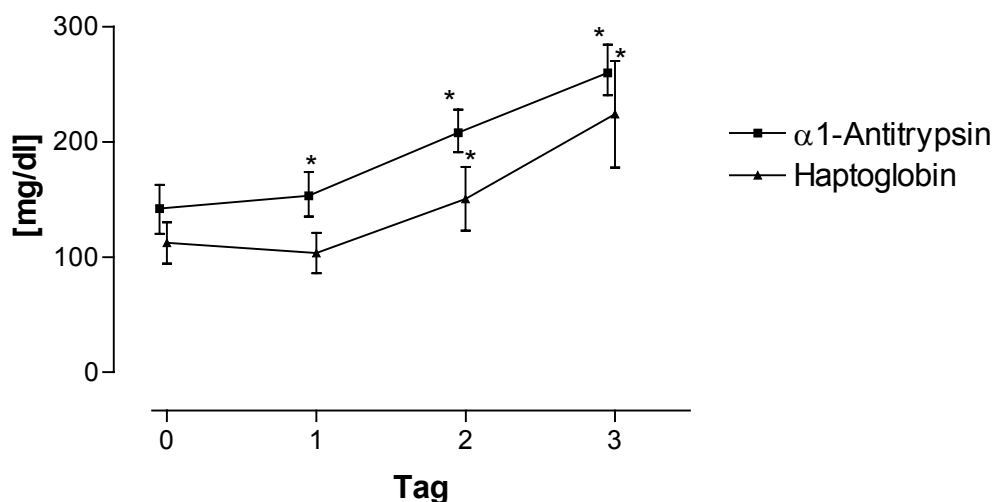


**Abbildung 2:** Verlauf der Typ I Akute Phase Proteine nach Reanimation

Den geringsten Anstieg zeigte eine Patientin mit Leberzirrhose. Das CRP stieg bei ihr von 0,4 mg/dl am Tag 0 bis auf 2,2 mg/dl am Tag 3. Das Serum Amyloid A stieg von 0,55 mg/dl bei Aufnahme auf 13,85 mg/dl am Tag 3 an, was einer Erhöhung auf das 26-fache entspricht. Das  $\alpha$ 1-saure Glycoprotein stieg von 31 mg/dl am Tag 0 auf 52 mg/dl am Tag 3, was einem Anstieg um 68% entspricht.

#### 4.1.2 Verlauf der Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine vom Typ II

Die Typ II Akute Phase Proteine – Haptoglobin und  $\alpha$ 1-Antitrypsin – zeigten wie die Typ I Akute Phase Proteine bei allen Patienten eine Zunahme der Plasmakonzentrationen nach der Reanimation (siehe Abbildung 3). Beide Proteine hatten einen ähnlichen zeitlichen Verlauf. Dabei war das  $\alpha$ 1-Antitrypsin ab dem ersten und das Haptoglobin ab dem zweiten Tag signifikant gegenüber dem Aufnahmezeitpunkt (Tag 0) erhöht. Beim Haptoglobin stieg der Median der Konzentration dabei von 105 mg/dl bei Aufnahme auf 212 mg/dl am Tag 3 und damit über den oberen Referenzwert von 200 mg/dl. Dies entspricht einer Erhöhung um 105%. Bereits am Tag 2 lagen bei 17 von 21 untersuchten Patienten die Plasmakonzentrationen über den Werten von Tag 0. Das  $\alpha$ 1-Antitrypsin stieg im Vergleichszeitraum von 144 mg/dl auf 255 mg/dl, was einen Anstieg von 77% bedeutet und ebenfalls über dem oberen Referenzwert (200 mg/dl) liegt. 20 der 22 Patienten lagen mit den gemessenen Plasmakonzentrationen über den Werten von Tag 0.



**Abbildung 3:** Verlauf der Typ II Akute Phase Proteine nach Reanimation

Die Patientin mit Leberzirrhose zeigte beim Haptoglobin wiederum die niedrigsten Werte, wobei ein deutlicher Anstieg von 1 mg/dl an Tag 0 auf 43 mg/dl an Tag 3 zu erkennen war. Beim  $\alpha$ 1-Antitrypsin zeigte die Patientin am Tag 0 hingegen einen Wert, der mit 116 mg/dl leicht über dem Median von 105 mg/dl lag. Im Verlauf erhöhte sich die Plasmakonzentration auf maximal 144 mg/dl an Tag 2.

#### 4.1.3 Verlauf der Transferrin-Plasmakonzentration

Die Plasmakonzentration des negativen Akute Phase Proteins Transferrin nahm im zeitlichen Verlauf nach der Reanimation bei den Patienten ab (siehe Abbildung 4). Bereits am Tag 1 lag der gemessene Wert signifikant niedriger als bei der Aufnahme. Von einem anfänglichen Median von 216 mg/dl sank die Plasmakonzentration bis auf einen Wert von 158 mg/dl am Tag 3. Relativ gesehen verringerte sich die Plasmakonzentration damit um 27%. Direkt nach der Reanimation wiesen 4 der 22 Patienten einen Wert unterhalb des Referenzbereichs (< 200 mg/dl) auf. 3 Tage später wurden bei 19 von 20 untersuchten Patienten Werte unterhalb von 200 mg/dl gemessen.

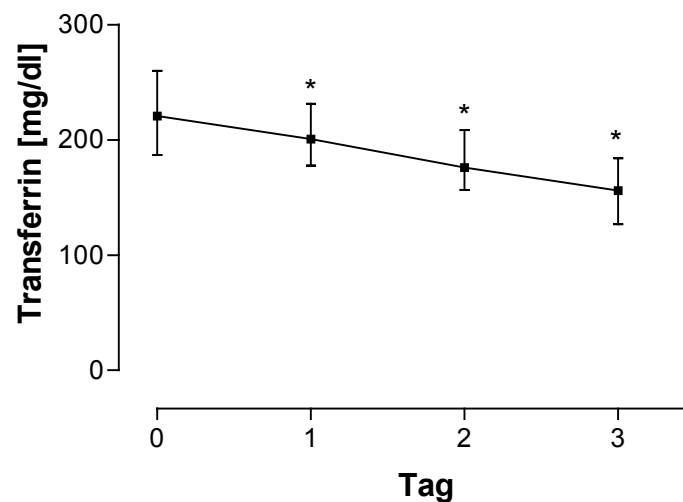


Abbildung 4: Verlauf des Transferrins nach Reanimation

Die Patientin mit Leberzirrhose hatte bereits initial mit 162 mg/dl eine gegenüber dem unteren Referenzwert erniedrigte Plasmakonzentration, die im Verlauf auf 110 mg/dl an Tag 3 sank. Nur zwei andere Patienten hatten am Tag 0 noch niedrigere Messwerte.

#### 4.1.4 Verlauf der Erythropoetin-Plasmakonzentration

Im zeitlichen Verlauf nach der Reanimation veränderte sich die Erythropoetin-Konzentration nicht wesentlich. Der Median stieg zwar leicht von anfänglich 23,5 U/l auf 31 U/l am dritten Tag und erreichte damit genau den oberen Referenzwert. Bei 12 von 21 untersuchten Patienten lag der Wert am Tag 3 über dem vom Tag 0. Die Zunahme der Erythropoetin-Konzentration war jedoch statistisch nicht signifikant. Berücksichtigt

werden muss dabei auch, dass es parallel zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration kam (siehe Abschnitt 4.1.6).

#### 4.1.5 Verlauf der Procalcitonin-Plasmakonzentration

Die Plasmakonzentration des Procalcitonins war am geringsten am Tag 0 und hatte ihr Maximum am Tag 2. Dabei unterschied sich die Konzentration an den Tagen 1 bis 3 signifikant vom Ausgangswert. Direkt nach der Aufnahme betrug die Procalcitonin-Konzentration im Median 0,2 µg/l. Am Tag 2 betrug der Median 1,4 µg/l und lag damit oberhalb des Referenzbereichs (bis 0,5 µg/l). 19 von 22 Patienten wiesen am Tag 2 gegenüber Tag 0 erhöhte Werte auf.

#### 4.1.6 Verlauf der Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration im Blut fiel bei beiden Geschlechtern im Verlauf nach der Reanimation stetig ab (siehe Abbildung 5). Der Abfall war bei beiden Gruppen bereits ab dem ersten Tag statistisch signifikant. Bei den Männern erfolgte dies ausgehend von 14,5 g/dl am Tag 0 bis auf 10,7 g/dl am Tag 3, d.h. unterhalb des unteren Referenzwertes von 14 g/dl. Am Tag 3 lagen alle gemessenen Hämoglobinkonzentrationen unterhalb der Werte der jeweiligen Patienten am Tag 0. Bei den Frauen fiel die Hämoglobinkonzentration von 13,7 g/dl am Tag 0 auf 10,8 g/dl am Tag 3 und entsprechend unter den unteren Referenzwert von 12 g/dl. Auch bei den Frauen lagen alle am Tag 3 gemessenen Konzentrationen unter den entsprechenden Werten von Tag 0.

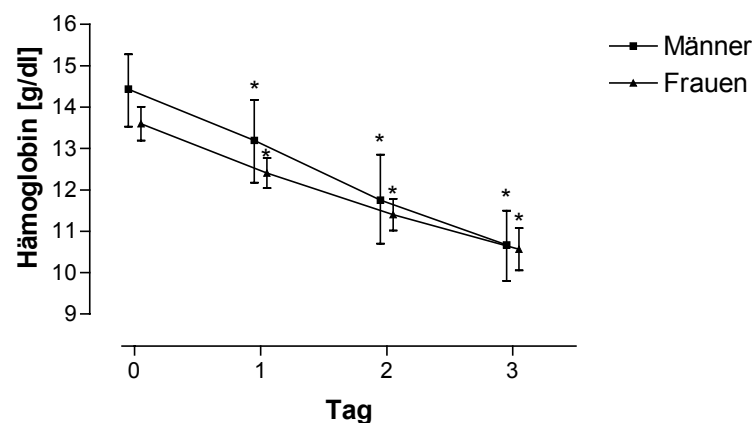


Abbildung 5: Verlauf des Hämoglobins nach Reanimation

#### 4.1.7 Verlauf der Leukozytenzahl

Der Leukozytenzahl nahm im Zeitverlauf kontinuierlich ab, was am dritten Tag zu einem statistisch signifikant niedrigeren Wert führte. Der Median sank dabei von  $13,3 \text{ nl}^{-1}$  am Tag 0 bis auf  $10,2 \text{ nl}^{-1}$  am Tag 3. 14 von 18 untersuchten Patienten wiesen am dritten Tag niedrigere Werte als am Tag 0 auf. Dabei lag der Median an allen Tagen über dem oberen Referenzwert von  $9,5 \text{ nl}^{-1}$ .

#### 4.1.8 Verlauf der Körpertemperatur

Nach der Aufnahme auf der Intensivstation stieg die Körpertemperatur an, wobei sich die Werte bereits ab dem ersten Tag signifikant vom Ausgangswert unterschieden. Den Höhepunkt erreicht die Körpertemperatur am Tag 2 mit einem Median von  $38,4^\circ\text{C}$  im Vergleich zu  $37,3^\circ\text{C}$  am Tag 0. Dabei zeigten 16 von 19 untersuchten Patienten höhere Messwerte als direkt nach der Aufnahme. Am dritten Tag fiel der Median auf  $37,8^\circ\text{C}$  ab, blieb jedoch signifikant gegenüber Tag 0 erhöht.

#### 4.1.9 Korrelation verschiedener Parameter

Um zu überprüfen, ob die Konzentrationen der verschiedenen Akute Phase Proteine und von Erythropoetin, Procalcitonin, Hämoglobin sowie die Leukozytenzahl und die Körpertemperatur miteinander korrelieren, wurde eine Spearman-Ranganalyse durchgeführt. Diese ergab jedoch keine signifikante Korrelation mit wesentlicher Ausprägung ( $> +0,8$  bzw.  $< -0,8$ ) des Korrelationskoeffizienten.

### 4.2 Subgruppen der Patienten mit Zustand nach Reanimation

Um mögliche Einflussgrößen auf die Synthese der Akute Phase Proteine und den Verlauf der Akute Phase Reaktion zu untersuchen, wurden die 22 Patienten bei denen alle Parameter bestimmt wurden anhand von vier Kriterien in verschiedene Subgruppen unterteilt. Diese Unterteilung erfolgte nach der Dauer der Anoxie, dem klinischen Status bei Entlassung (Outcome), der Dauer der Katecholamingabe und der Ursache des Herz-Kreislaufstillstandes. Das Auftreten einer Ventilator-assoziierten Pneumonie im klinischen Verlauf wird separat in Abschnitt 4.4 behandelt. Bei allen Patientengruppen wurde jeweils der Verlauf der Akute Phase Proteine sowie der anderen gemessenen

---

Parameter während der Tage 0 bis 3 nach der Reanimation miteinander verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede hin überprüft.

#### *4.2.1 Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der Anoxiedauer*

Die Dauer der Anoxie wird ausgedrückt durch das geschätzte Zeitintervall zwischen Herzstillstand und Beginn der Reanimation. Die Patienten wurden anhand der Größe des Zeitintervalls in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasst alle Patienten mit einer Anoxiedauer von weniger als 2 Minuten (n=11), die zweite zwischen 2 und 5 Minuten (n=3) und die dritte mit mehr als 5 Minuten (n=8).

Zwischen diesen drei Gruppen unterschieden sich die Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine einschließlich Transferrin nicht signifikant in ihrem Verlauf. Die Konzentrationen von Erythropoetin, Procalcitonin und Hämoglobin, die Leukozytenzahlen sowie die Körpertemperaturen unterschieden sich bei diesen Subgruppen ebenfalls nicht.

#### *4.2.2 Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit vom Outcome*

Eine weitere Unterscheidung erfolgte nach dem Outcome der Patienten, d.h. ihrem klinischen Status bei Entlassung aus der Klinik gemessen anhand der Cerebral Performance Category. Dabei kam die in Abschnitt 3.3.2 beschriebene vereinfachte Unterteilung mit 3 Kategorien – Cerebral Performance Category 1/2, 3/4 und 5 – zur Anwendung. Von den insgesamt 33 Patienten überlebten 18 ohne Defekte und 6 mit Postischämischer Enzephalopathie, während 9 verstarben. Bezogen auf die Subgruppe der ersten 22 Patienten, bei denen alle Akute Phase Proteine untersucht wurden, überlebten 13 ohne Defekte und 4 mit Postischämischer Enzephalopathie, während 5 verstarben.

Dabei gab es vier statistisch signifikante Unterschiede im Verlauf der untersuchten Parameter zwischen den Überlebenden ohne neurologische Defizite (Cerebral Performance Category 1/2) verglichen mit denen mit Postischämischer Enzephalopathie (Cerebral Performance Category 3/4) und den verstorbenen Patienten (Cerebral Performance Category 5). Erstens war die Serum Amyloid Konzentration am Tag 1 bei den Patienten mit Postischämischer Enzephalopathie im Vergleich zu den



anderen beiden Gruppen signifikant niedriger mit einem Median von 3,8 mg/dl gegenüber 18,2 mg/dl (Verstorbene) bzw. 12,5 mg/dl (Patienten ohne Defizite). Zweitens war die CRP-Konzentration am Tag 0 bei den im Verlauf verstorbenen Patienten mit einem Median von 0,9 mg/dl signifikant gegenüber den ohne Defizite überlebenden Patienten erhöht, deren Median unterhalb der Nachweisgrenze von 0,4 mg/dl lag. Drittens war die Erythropoetin-Konzentrationen, die bei mit und ohne Postischämischer Enzephalopathie überlebenden Patienten (Cerebral Performance Category 1 bis 4) untereinander keine Unterschiede zeigte, bei den verstorbenen Patienten (Cerebral Performance Category 5) am Tag 3 signifikant höher als in den beiden Gruppen von Überlebenden. Der Median betrug 55,5 U/l verglichen mit 27 U/l (mit Postischämischer Enzephalopathie) bzw. 26 U/l (ohne Postischämische Enzephalopathie). Viertens war die Körpertemperatur am Tag 0 bei den Verstorbenen signifikant erhöht gegenüber den ohne Defekte überlebenden Patienten. Der Median betrug 38,6 °C verglichen mit 36,6 °C. Zu anderen Zeitpunkten bestimmte Werte und die anderen gemessenen Parameter unterschieden sich nicht in Abhängigkeit vom Outcome.

#### *4.2.3 Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der Dauer der Katecholamingabe*

In Hinblick auf die Dauer der Gabe von Katecholaminen wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten, die länger als 24 Stunden mit Katecholaminen behandelt wurden (n=16) und zum anderen Patienten, die weniger als 24 Stunden oder gar nicht mit Katecholaminen behandelt wurden (n=6). Zwischen beiden Gruppen gab es zwei statistisch signifikante Differenzen hinsichtlich der untersuchten Parameter. Erstens war die Konzentration des  $\alpha$ 1-sauren Glycoproteins am Tag 1 mit einem Median von 98 mg/dl bei den Patienten mit einer Katecholamingabe von über 24 Stunden signifikant gegenüber der anderen Patientengruppe erhöht (Median 82 mg/dl). Zweitens zeigten die Patienten mit einer Katecholamingabe von über 24 Stunden am Tag 2 ein erhöhtes CRP mit einem Median von 15,0 mg/dl verglichen mit 9,6 mg/dl in der anderen Gruppe. Weitere statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter zeigten sich nicht.

#### *4.2.4 Verlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der Ursache des Herz-Kreislaufstillstandes*

Die vierte Subgruppenanalyse wurde nach der Ursache des Herz-Kreislaufstillstandes vorgenommen. Eine Analyse nach primär pulmonaler und primär kardialer Genese des Kreislaufstillstandes war leider aufgrund der geringen Fallzahl der Patienten mit pulmonalem Auslöser – nur 3 von 22 Patienten – nicht sinnvoll. Unterschieden wurde weiterhin zwischen Patienten mit ursächlichem Myokardinfarkt (n=15) und solchen, bei denen eine andere Ursache als ein Myokardinfarkt vorlag (n=7). Im Verlauf der Akute Phase Proteine und der anderen Parameter zeigten sich zwischen den beiden Gruppen zwei Unterschiede: Erstens lag die Erythropoetin-Konzentration am Tag 3 bei Patienten ohne Myokardinfarkt mit einem Median von 44 U/l signifikant höher als bei solchen mit Infarkt, die einen Median von 26 U/l aufwiesen. Zweitens war die Körpertemperatur am Tag 2 bei Patienten ohne Myokardinfarkt signifikant höher (Median 39,1 °C) als bei solchen mit (Median 38,1 °C). Andere Unterschiede mit statistischer Signifikanz wiesen die untersuchten Parameter nicht auf.

#### *4.2.5 Vergleich der verschiedenen Subgruppen miteinander*

Neben dem Vergleich der gemessenen Parameter in den verschiedenen Gruppen wurden auch die Gruppen an sich miteinander verglichen. Dabei ergab sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Outcome der Patienten und dem Zeitintervall zwischen Herzstillstand und Beginn der Reanimation. Je länger die geschätzte Anoxiezeit war, desto schlechter war das Outcome der Patienten. Keiner der elf Patienten mit einer geschätzten Anoxiezeit von weniger als 2 Minuten, einer der drei Patienten mit einer Anoxiezeit zwischen 2 und 5 Minuten und alle acht Patienten mit einer Anoxiezeit von mehr als 5 Minuten hatten Anzeichen einer Postischämischen Enzephalopathie oder verstarben. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,876. Zwischen den anderen Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

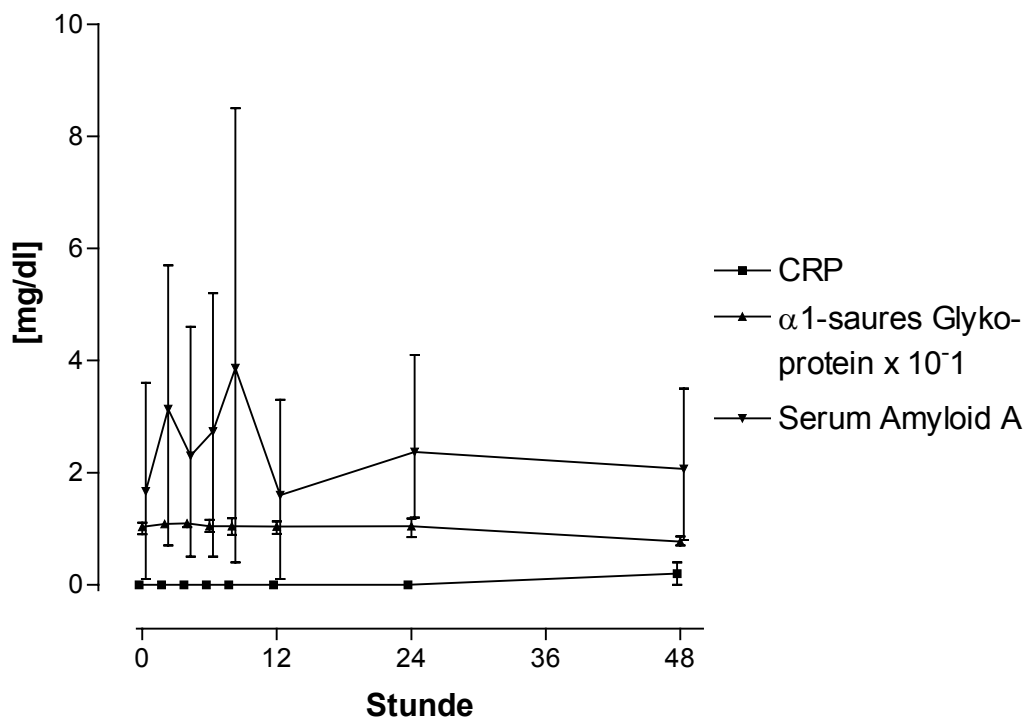
### **4.3 Effekte hypobarer Hypoxie bei Probanden**

Es wurden insgesamt sieben männliche Freiwillige im Alter von 20 bis 31 Jahren an der Universität Göttingen in die Untersuchung eingeschlossen. Bei diesen Probanden, die sich freiwillig einer kontrollierten Hypoxie unterzogen, wurden die sechs oben beschriebenen Akute Phase Proteine sowie Procalcitonin und Erythropoetin bestimmt.

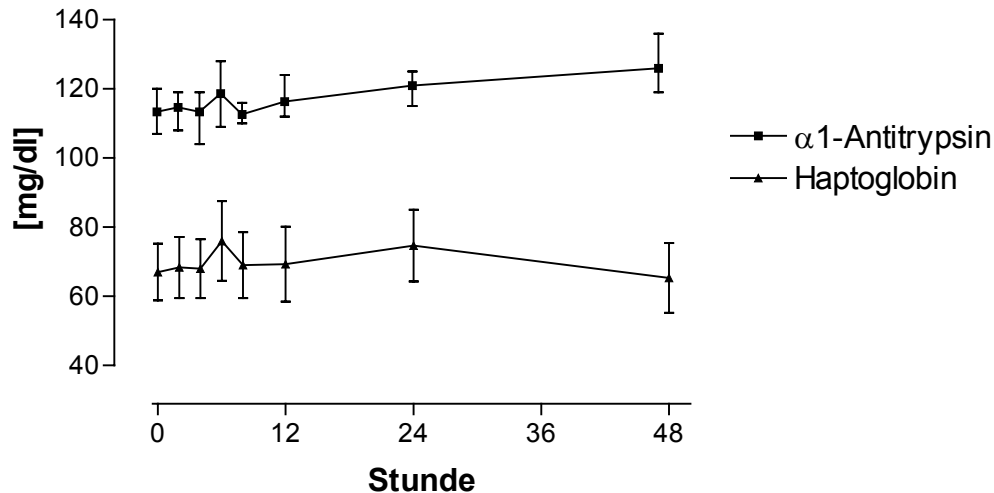
Die dafür notwendigen Blutentnahmen erfolgten vor Beginn der Hypoxie (Stunde 0), sowie nach 2, 4, 6 (Ende der Hypoxie), 8, 12, 24, 48 und 72 Stunden.

#### 4.3.1 Verlauf der Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine

Die sechsstündige hypobare Hypoxie rief keine signifikanten Änderungen in den Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine vom Typ I (siehe Abbildung 6) und Typ II (siehe Abbildung 7) sowie des negativen Akute Phase Proteins Transferrin innerhalb des dreitägigen Untersuchungszeitraums hervor. Die Abbildungen zeigen dabei nur den Verlauf der ersten beiden Tage, damit die engmaschig kontrollierten ersten Stunden besser aufgelöst werden.



**Abbildung 6:** Verlauf der Typ I Akute Phase Proteine nach Hypoxie-Exposition



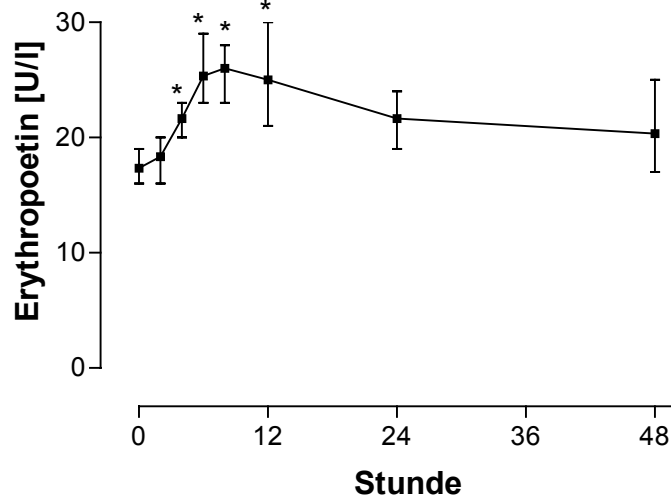
**Abbildung 7:** Verlauf der Typ II Akute Phase Proteine nach Hypoxie-Exposition

#### 4.3.2 Verlauf der Procalcitonin-Plasmakonzentration

Wie bei den Akute Phase Proteinen induzierte die hypobare Hypoxie bei den Probanden auch beim Procalcitonin keine Veränderung der Plasmakonzentration.

#### 4.3.3 Verlauf der Erythropoetin-Plasmakonzentration

Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Parametern stieg die Plasmakonzentration von Erythropoetin nach der Hypoxieexposition bei den Probanden deutlich an (siehe Abbildung 8). Die Zunahme wurde 4 Stunden nach Beginn der Hypoxie statistisch signifikant und dauerte während des simulierten Höhengaufenthalts an. Dabei stieg sie vom einem Median von 17 U/l zu Beginn der Hypoxie auf maximal 27 U/l in Stunde 8. Anschließend nahm die Erythropoetin-Konzentration wieder ab, bis sie sich 24 Stunden nach Untersuchungsbeginn bei einem Median von 22 U/l nicht mehr signifikant vom Ausgangswert unterschied.



**Abbildung 8:** Verlauf des Erythropoetins nach Hypoxie-Exposition

#### 4.4 Infektionsdiagnose nach der Reanimation

Um die Eignung der verschiedenen beim Patientenkollektiv mit Zustand nach Reanimation bestimmten Parameter für die Infektionsdiagnose zu überprüfen, wurde der Infektstatus der Patienten erhoben und das Patientenkollektiv entsprechend gruppiert. Außerdem wurden die Plasmakonzentrationen von CRP und Procalcitonin sowie die Leukozytenzahl und die Körpertemperatur über den gesamten Zeitverlauf (Tage 0 bis 7 sowie Tag 14) betrachtet, während sie in Abschnitt 4.1 gemeinsam mit den anderen Parametern für den Verlauf der Akute Phase Reaktion nur während der Tage 0 bis 3 betrachtet wurden. Hinsichtlich der Beschreibung und grafischen Darstellung gelten dabei die in Abschnitt 4.1 genannten Kriterien. Zusätzlich wurde für jeden Patienten der maximale Wert jedes Parameters innerhalb der ersten Woche bestimmt, um einen Anhaltspunkt für die Bestimmung von Grenzwerten zu erhalten.

##### 4.4.1 Beurteilung der Infektsituation

Alle 33 Patienten wurden intubiert und beatmet in die Klinik eingeliefert und über einen unterschiedlich langen Zeitraum nach der Aufnahme weiter mechanisch beatmet. Darunter entwickelten 14 Patienten nach den in Abschnitt 3.4 beschriebenen Kriterien eine bewiesene Ventilator-assoziierte Pneumonie. Neun Patienten hatten keine Anzeichen einer Ventilator-assoziierten Pneumonie. Zehn Patienten gehörten zur Gruppe mit einer unsicheren Diagnose der Ventilator-assoziierten Pneumonie. Sechs

dieser Patienten zeigten ein verdächtiges Röntgenbild zusammen mit einer negativen Kultur. Die verbleibenden vier Patienten hatten einen negativen Röntgenbefund, aber positive Befunde in der mikrobiologischen Kultur. Eine eindeutige Zuordnung zur Gruppe der Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie war jedoch in keinem der Fälle möglich und es ist ebenfalls denkbar, dass eine andere Infektion für die Anzeichen verantwortlich war oder es sich lediglich um transiente Symptome ohne Krankheitswert handelte.

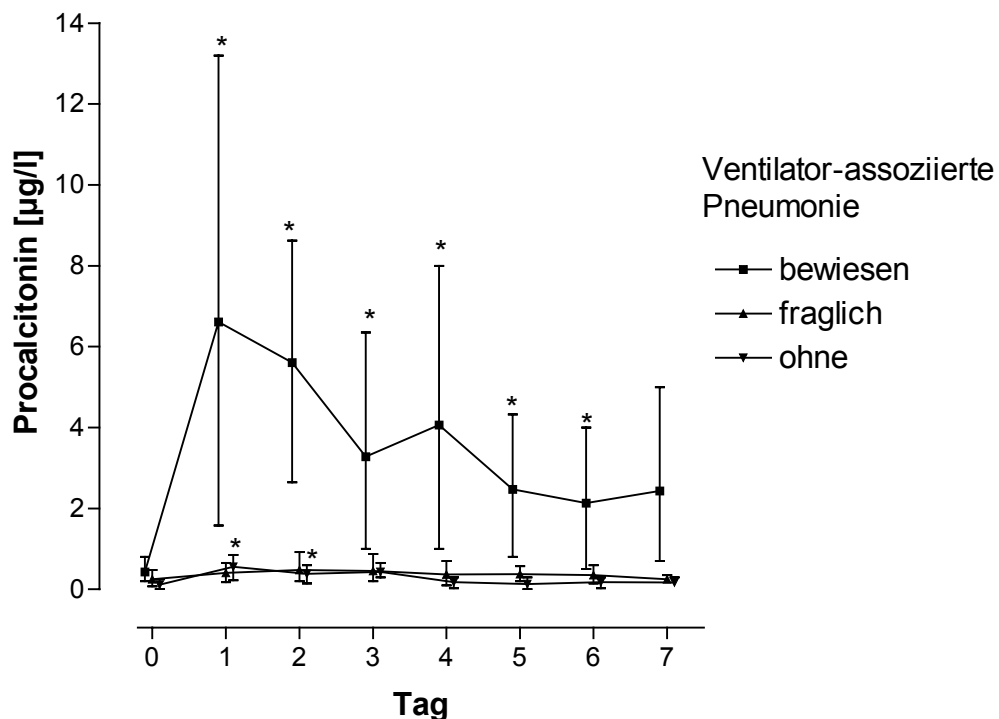
Alle Patienten mit bewiesener und fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie wurden antibiotisch behandelt, wobei teilweise bereits aufgrund des klinischen Befundes eine kalkulierte Initialtherapie eingeleitet wurde. Da die Procalcitonin-Bestimmung in allen Proben jeweils erst nach Abschluss der Therapie durchgeführt wurde, hatte ihr Ergebnis keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten einschließlich der antimikrobiellen Chemotherapie.

#### *4.4.2 Verlauf der Procalcitonin-Konzentration*

Der Zeitverlauf von Procalcitonin zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 9). Während das Procalcitonin bei Patienten mit nachgewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie bereits am Tag 1 nach kardiopulmonaler Reanimation auf einen Median von 5,1 µg/l gegenüber 0,3 µg/l am Tag 0 anstieg, betragen die Mediane bei Patienten ohne oder mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie nur 0,4 µg/l bzw. 0,6 µg/l verglichen mit 0,2 µg/l bzw. 0,1 µg/l am Tag 0. Im Verlauf der ersten Woche stiegen die Werte bei nachgewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie im Median auf maximal 6,6 µg/l mit einem höchsten Einzelwert von 45,8 µg/l. Bei Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie betrug der Median der Maxima 0,8 µg/l und der höchste Einzelwert lag bei 1,7 µg/l. Bei Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie lag der Median der Maximalwerte bei 0,6 µg/l mit einem höchsten Einzelwert von 0,9 µg/l.

Im Verlauf lagen die Werte bei nachgewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie an den Tagen 1 bis 6 signifikant über dem Aufnahmetag. Bei den Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie lagen sie nur an den Tagen 1 und 2 und bei den Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie an keinem der Tage über den

Ausgangswerten. Im Vergleich der Kategorien untereinander unterschied sich der Procalcitonin-Konzentrationsverlauf der Patienten mit nachgewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie signifikant von den anderen beiden Kategorien, die sich hingegen untereinander nicht signifikant unterschieden. Dabei war die Procalcitonin-Konzentration bei den Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie im Vergleich zu Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie an den Tagen 1 bis 7 sowie im Wochenmaximum höher und verglichen mit den Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie an den Tagen 0 bis 7 sowie im Wochenmaximum.

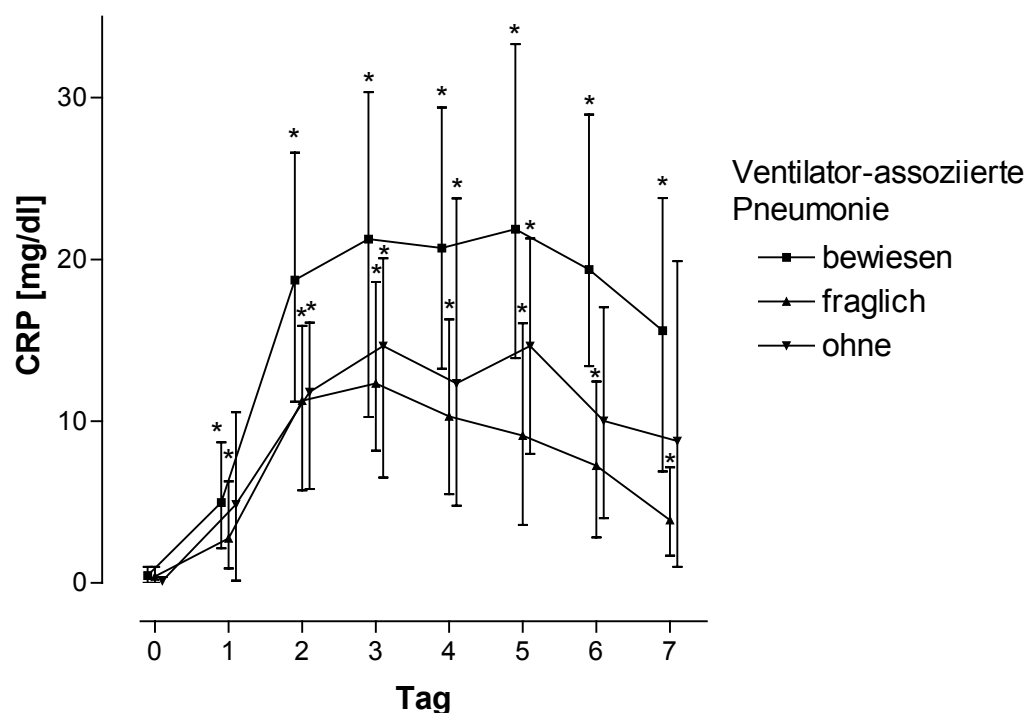


**Abbildung 9:** Verlauf des Procalcitonins aufgegliedert nach Infektstatus

#### 4.4.3 Verlauf der CRP-Konzentration

Die CRP-Konzentration stieg im Zeitverlauf in allen drei Gruppen signifikant an (siehe Abbildung 10). Bei den Patienten mit bewiesener bzw. fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie lag sie dabei während der gesamten ersten Woche signifikant über dem Niveau von Tag 0. Die maximalen Werte der einzelnen Patienten hatten einen Median von 30,2 mg/dl für Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie bzw. 14,4 mg/dl bei fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie, wobei die höchsten

Einzelwerte bei 55,8 mg/dl bzw. 36,4 mg/dl lagen. Bei den Patienten mit ausgeschlossener Ventilator-assoziiertes Pneumonie war das CRP hingegen nur an den Tagen 2 bis 5 signifikant erhöht. Die maximalen Werte hatten einen Median von 19,8 mg/dl mit einem höchsten Einzelwert von 34,2 mg/dl. Beim Vergleich der Kategorien miteinander zeigten sich an den einzelnen Tagen kaum Unterschiede. Die einzige signifikante Differenz zeigte sich an den Tagen 3 bis 7 zwischen Patienten mit bewiesener und fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie. Hinsichtlich der maximalen Werte zeigte die Gruppe der Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie ebenfalls signifikant höhere Werte als die der Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie, während sich bei den anderen Vergleichen keine Unterschiede ergaben.



**Abbildung 10:** Verlauf des CRP aufgliedert nach Infektstatus

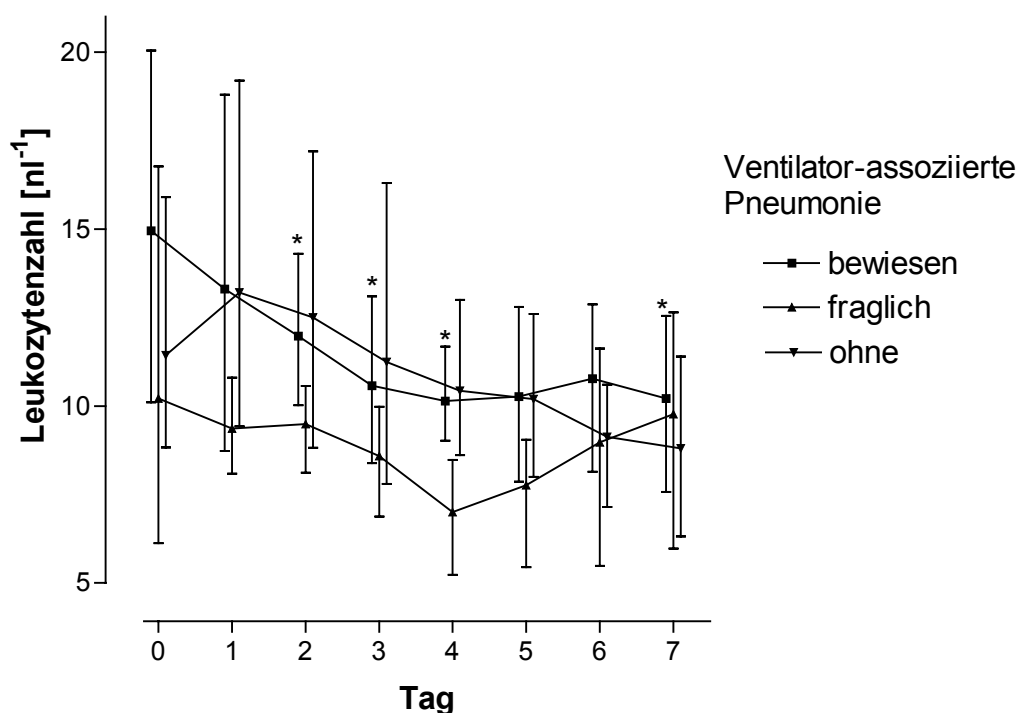
#### 4.4.4 Verlauf der Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl stieg nur bei den Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie signifikant über das Niveau der ersten Messung (siehe Abbildung 11). An den Tagen 2 bis 4 und 7 war dies der Fall. Dabei lag der Median der maximal erreichten



Leukozytenzahl bei  $18,5 \text{ nl}^{-1}$  mit einem höchsten Einzelwert von  $33,2 \text{ nl}^{-1}$ . In den anderen beiden Gruppen stieg die Leukozytenzahl hingegen nicht signifikant über den Wert am Tag 0. Der Median der maximalen Werte betrug bei den Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie  $12,6 \text{ nl}^{-1}$  und bei denen ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie  $14,1 \text{ nl}^{-1}$ . Die höchsten Einzelwerte lagen bei  $20,3 \text{ nl}^{-1}$  bzw.  $32,4 \text{ nl}^{-1}$ .

Im Vergleich der Kategorien untereinander zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bewiesener und fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie am Tag 4 sowie zwischen den Patienten mit fraglicher und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie an den Tagen 1 und 4. Die Maxima in der ersten Woche unterschieden sich nicht signifikant.



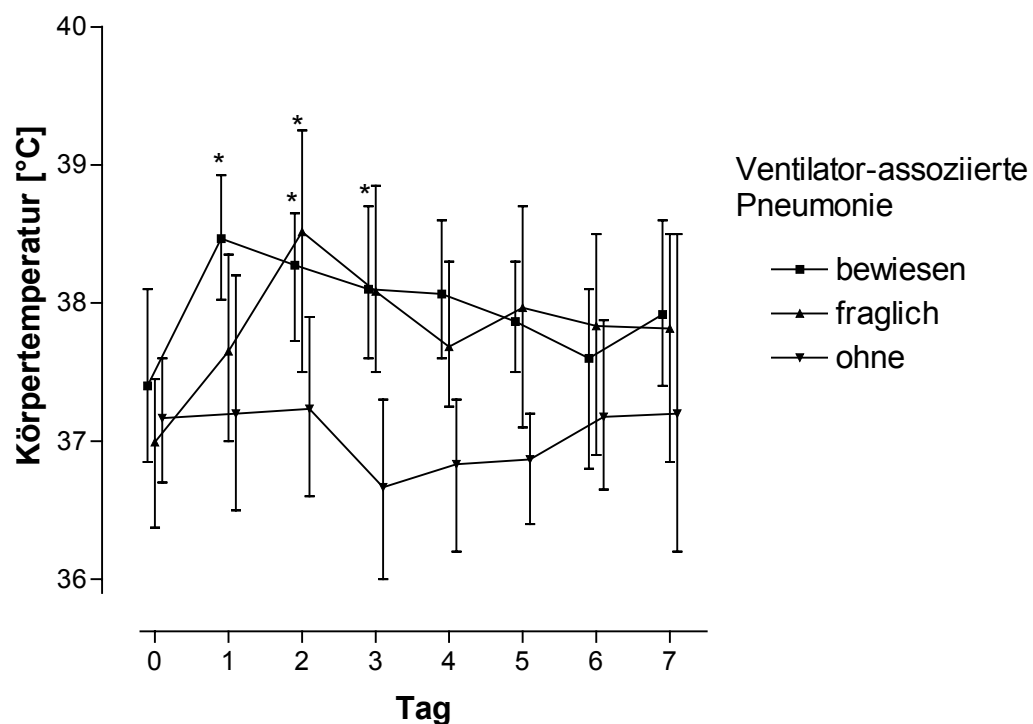
**Abbildung 11:** Verlauf der Leukozytenzahl aufgegliedert nach Infektstatus

#### 4.4.5 Verlauf der Körpertemperatur

Bei der Betrachtung der Körpertemperatur zeigten nur die Patienten mit bewiesener und fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie im Verlauf signifikante Unterschiede gegenüber dem Tag 0 (siehe Abbildung 12). Bei der bewiesenen Ventilator-assoziierten

Pneumonie war dies an den Tagen 1 bis 3 der Fall und bei der fraglichen nur am Tag 2. Der Median der maximal gemessenen Werte lag bei bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie bei 38,8 °C mit einem höchsten Einzelwert von 40,4 °C. Bei fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie lag der Median ebenfalls bei 38,8 °C und der höchste Einzelwert bei 39,6 °C. Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie zeigten bei ihren Höchstwerten einen Median von 37,8 °C, wobei der höchste Einzelwert bei 39,2 °C lag.

Im Vergleich der drei Patientengruppen untereinander zeigten sich einige signifikante Unterschiede. Zwischen Patienten mit bewiesener und ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie war die Temperatur an den Tagen 1 bis 5 verschieden und zwischen Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie und ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie an den Tagen 2 bis 5. Außerdem unterschieden sich die Maxima der Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie in der ersten Woche signifikant von denen der beiden anderen Gruppen. Die Patienten mit bewiesener und fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie unterschieden sich hingegen weder an einzelnen Tagen noch im Vergleich der Maxima signifikant.



**Abbildung 12:** Verlauf der Körpertemperatur aufgliedert nach Infektstatus

---

#### 4.4.6 *Verlauf der weiteren Akute Phase Proteine, Erythropoetin und Hämoglobin*

Für die bei 22 Patienten an den Tagen 0 bis 3 zusätzlich bestimmten Parameter Serum Amyloid A,  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein, Haptoglobin,  $\alpha$ 1-Antitrypsin, Transferrin, Erythropoetin und Hämoglobin zeigten sich zwischen den drei Gruppen – bewiesene, fragliche und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie – für keinen der Parameter signifikante Unterschiede im Verlauf.

## 5 Diskussion

Im Mittelpunkt dieser Untersuchung steht die Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation. Eine wesentliche Frage war dabei, ob sich der Verlauf der Akute Phase Reaktion in Abhängigkeit von der Ursache und den Begleitumständen der Reanimation unterscheidet und inwieweit Komplikationen – insbesondere infektiöser Genese – Einfluss auf ihren weiteren Verlauf nehmen. Andere Untersuchungen zu dieser Fragestellung sind in der Literatur bislang praktisch nicht beschrieben worden. Lediglich zum Verlauf der Akute Phase Reaktion nach Myokardinfarkt bei nicht reanimationspflichtigen Patienten machen einige Literaturquellen Angaben [85,122,123,124]. Eine andere kürzlich veröffentlichte Studie über Procalcitonin, CRP, Leukozytenzahl und Körpertemperatur bei Patienten mit Myokardinfarkt umfasst zwar unter anderen auch reanimierte Patienten, vergleicht allerdings explizit nur deren Procalcitonin-Konzentration [152].

### 5.1 Verlauf der Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation

Alle Patienten mit Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation zeigten die Auslösung einer Akute Phase Reaktion mit Anstieg aller untersuchten positiven Typ I und Typ II Akute Phase Proteine und einem Abfall des untersuchten negativen Akute Phase Proteins Transferrin. Kinetik und Ausmaß der Veränderungen der Plasmakonzentrationen der einzelnen Proteine unterschieden sich dabei erheblich voneinander. Der Gesamtverlauf ist vereinbar mit den Resultaten anderer Untersuchungen und zeigt den typischen Verlauf einer Akute Phase Reaktion [81,153]. Insbesondere zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich von Patienten mit und ohne Myokardinfarkt sowie beim Vergleich anderer Subgruppen. Es kann deshalb angenommen werden, dass die interindividuellen Schwankungen innerhalb der jeweiligen Gruppen größer als die Unterschiede der verschiedenen Gruppen sind.

#### 5.1.1 Bewertung des Verlaufs der Akute Phase Proteine vom Typ I

Das CRP erreichte bei den Patienten seinen maximalen Wert am Tag 3. Da der Median des Ausgangswertes unterhalb der Messgrenze von 0,4 mg/dl lag und deshalb nicht exakt bestimmt werden kann, kann für den Anstieg kein Faktor angegeben werden. Bei angenommenen Ausgangswerten zwischen 0,05 mg/dl bis 0,4 mg/dl ergäbe sich jedoch

beispielsweise ein Anstieg auf das 40- bis 350-fache. Verschiedene Literaturangaben beschreiben im Rahmen einer Akute Phase Reaktion bei unterschiedlichen Auslösern einen Anstieg vom ca. 100-fachen [154], über das 300-fache [153] bis zum 1000-fachen [85,155]. Für Patienten nach Myokardinfarkt wird sowohl ein Anstieg auf ein mehrere Hundertfaches beschrieben [122], dass am Tag 3 [122,123] erreicht wird, als auch ein Anstieg auf das 50-fache, der nach 8 Stunden signifikant wird und ein Maximum am Tag 2 zeigt [124]. Absolutwerte sind leider nur in einer Quelle verfügbar [152] und beschreiben einen maximalen Anstieg auf einen Median von 15,2 mg/dl für Patienten im kardiogenen Schock nach akutem Myokardinfarkt ohne Reanimation. Dies liegt nur wenig unter dem hier gemessenen Median von 17,6 mg/dl, wobei mangels Rohdaten kein Signifikanztest durchgeführt werden kann.

Beim Serum Amyloid A zeigten die Patienten maximal einen 34-fachen Anstieg am Tag 3, wobei die mediane Plasmakonzentration bereits am Tag 2 nur wenig darunter lag. Literaturangaben beschreiben im Rahmen der Akute Phase Reaktion einen Anstieg des Serum Amyloid A vom mindestens 20-fachen [154], über ein max. 300-faches [153] bis zum 1000-fachen [85,93,122] des Ausgangswertes. Das Maximum der Serum Amyloid A-Konzentration wird dabei am Tag 2 erreicht [153]. Nach Myokardinfarkt wird ein bis zu tausendfacher Wert mit Maximum an Tag 2 bis 3 beschrieben [122]. Eine andere Quelle beschreibt einen Myokardinfarkt als den stärksten Stimulus für Serum Amyloid A überhaupt mit einem Anstieg bis zum 1000-fachen [85]. Verglichen mit diesem Faktor konnte bei den hier beobachteten Patienten nur ein geringer Anstieg beobachtet werden. Dieser niedrige Wert kann jedoch auf die großen Schwankungen der Serum Amyloid A-Konzentration auch bei gesunden Probanden zurückzuführen sein, durch die eine zuverlässige Bestimmung des Faktors nicht möglich ist. Dies wird dadurch bestätigt, dass die maximal erreichten absoluten Werte mit einem Median von 45,7 mg/dl in ihrer Größenordnung gut mit Literaturangaben überein stimmen, die beispielsweise für einen Myokardinfarkt einen Anstieg auf 30 bis 100 mg/dl beschreiben [94].

Das  $\alpha$ 1-saure Glycoprotein stieg deutlich geringer an als die beiden anderen Typ I Akute Phase Proteine. Bei den Patienten erreichte es im Maximum das 1,8-fache des Ausgangswertes am Tag 3, wobei bereits am Tag 2 ein ähnlich hoher Wert gemessen wurde. Nach Literaturangaben wird im Rahmen der Akute Phase Reaktion ein 2- bis 4-

facher Anstieg erreicht [85,154] wobei speziell für den Zustand nach Myokardinfarkt ein 1,4- bis 1,5-facher Anstieg mit einem Maximum am Tag 3 beschrieben ist [122].

### *5.1.2 Bewertung des Verlaufs der Akute Phase Proteine vom Typ II*

Bei den Messungen des  $\alpha$ 1-Antitrypsins zeigten die Patienten mit Zustand nach Reanimation einen maximalen Anstieg auf das 1,8-fache am Tag 3. Dies ist vergleichbar mit Literaturangaben, die nach Myokardinfarkt einen 1,6-fachen Anstieg beschreiben [122], der ein Maximum am Tag 4-5 [123] bzw. Tag 5 [122] aufweist.

Für das Haptoglobin wurde bei den Patienten ein maximal 2,0-facher Anstieg am Tag 3 gemessen. Dies steht im Einklang mit Literaturangaben, die im Rahmen der Akute Phase Reaktion einen 2-fachen Anstieg am Tag 3 mit einem Maximum vom 2,5-fachen am Tag 7 beschreiben [153] bzw. speziell für Patienten nach Myokardinfarkt einen 1,5- bis 2,0-fachen Anstieg mit Maximum am Tag 3 [122].

### *5.1.3 Bewertung des Verlaufs der negativen Akute Phase Proteine*

Das negative Akute Phase Protein Transferrin erreichte bei den Patienten am Tag 3 ein Minimum mit dem 0,7-fachen des Ausgangswertes. Dies steht in guter Übereinstimmung mit Literaturangaben, die einen Abfall auf das 0,7-fache am Tag 3 mit einem Minimum vom 0,5-fachen am Tag 5 beschreiben [153]. Speziell für Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt wird ein Abfall auf das 0,9- bis 0,2-fache am Tag 7 beschrieben [122].

### *5.1.4 Bewertung des Verlaufs von Erythropoetin*

Die Patienten zeigten nach dem Herz-Kreislaufstillstand keinen signifikanten Anstieg der Erythropoetin-Konzentration bei den vier Messungen an Tag 0 bis 3. Allenfalls ein unter dem Signifikanzniveau liegender Anstieg um den Faktor 1,3 war zu beobachten. Da eine Anoxie durch Herz-Kreislaufstillstand eigentlich ein starker Stimulus für Erythropoetin sein sollte, erscheint dieser Befund zunächst unerwartet. Es sind jedoch zwei mögliche Ursachen denkbar. Einerseits könnte die Erythropoetin-Konzentration bereits bei Aufnahme erhöht gewesen sein, weshalb es zu keinem weiteren Anstieg kam. Dies wäre durch einen sehr schnellen Anstieg der Erythropoetin-Konzentration

erklärbar, stünde aber im Widerspruch zu der Beobachtung, dass die Messwerte stets im Referenzbereich lagen. Andererseits wäre es aber auch möglich, dass der Kreislaufstillstand trotz Anoxie kein ausreichender Stimulus ist. Letzteres könnte darauf beruhen, dass entweder die Hypoxiedauer zu kurz ist oder wegen des Sistierens der Zirkulation kein ausreichendes Signal für die Induktion der Erythropoetin Produktion generiert wird.

Für einen schnellen Anstieg der Erythropoetin-Konzentration spricht, dass in Tierexperimenten gezeigt werden konnte, dass schon 10 min Hypoxie ausreichen, um in der Nachfolge einen geringen Anstieg der Erythropoetin-Konzentration messen zu können [156]. Ob diese Erkenntnis auf den Menschen übertragbar ist, erscheint jedoch fraglich, da der Verlauf bei den Hypoxie-Probanden sowie vergleichbare Literaturangaben [145] zeigen, dass es rund zwei Stunden dauert, bis die Werte signifikant über das Ausgangsniveau ansteigen. Die Zeitspanne der Anoxie beim Herz-Kreislaufstillstand ist hingegen wesentlich kürzer, da sie binnen weniger Minuten zunächst durch die kardiopulmonale Reanimation und anschließend durch die Wiederherstellung der spontanen Kreislauffunktion aufgehoben wird.

Daher erscheint insgesamt die erste Hypothese – erhöhter Wert bei Aufnahme – deutlich weniger wahrscheinlich als die zweite – kein ausreichender Stimulus. Andernfalls wäre nach Tag 0 eher ein signifikanter Abfall zu erwarten gewesen, weil die Patienten zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme – ca. 1-2 Stunden nach der Reanimation – in etwa die maximale Erythropoetin-Konzentration erreicht haben müssten, wenn die Anoxie tatsächlich ein ausreichender Stimulus wäre. Außerdem lag der Median der Werte während der drei Tage stets im Referenzbereich, was ebenfalls die zweite Hypothese stützt. Die Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation zeigten zudem vermutlich eine Überlagerung durch einen anderen Effekt. Dieser Effekt war ein langsamer, nicht signifikanter Anstieg der Erythropoetin-Konzentration bis zu einem Maximum an Tag 3. Dieser Anstieg ging mit einem parallelen Abfall der Hämoglobinkonzentration einher, der bei Patienten mit intensivmedizinischer Therapie beschrieben, in seiner Ursache aber nicht eindeutig geklärt ist [157]. Ein solcher langsamer Anstieg wird beispielsweise auch nach schweren Operationen beobachtet, lässt sich dort jedoch durch den nachhaltigen Blutverlust erklären [158].

### 5.1.5 Bewertung des Verlaufs der übrigen Parameter

Der gemessene Ausgangswert der Leukozytenzahl entspricht vermutlich nicht dem Wert vor dem Kreislaufstillstand, da die Leukozytenzahl bereits während einer kurzzeitigen Hypoxie und damit vor der Aufnahme ins Krankenhaus signifikant ansteigt [116]. Dies zeigt sich auch daran, dass die Leukozytenzahl mit  $13,3 \text{ nl}^{-1}$  deutlich über dem oberen Referenzwert von  $9,5 \text{ nl}^{-1}$  lag. Dementsprechend zeigte sich im Zeitverlauf eine abnehmende Leukozytenzahl, obwohl die Akute Phase Reaktion den gegenteiligen Effekt vermuten lassen würde. Nimmt man jedoch an, dass die Leukozytenzahl bereits vor der ersten Blutentnahme deutlich angestiegen war, stellt die Abnahme folgerichtig die Wiederherstellung des ursprünglichen Zustands dar.

Für die anderen in dieser Arbeit untersuchten Parameter stellt das Zeitintervall zwischen dem Kreislaufstillstand und der ersten Blutentnahme kein Problem dar, da ihre Plasmakonzentrationen allesamt deutlich langsamer nach dem initialen Ereignis ansteigen als die Erythropoetin-Konzentration und die Leukozytenzahl. Der untersuchte Parameter mit dem nächstschnellsten Anstieg ist das Procalcitonin. Bei den Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation zeigte es einen signifikanten Anstieg ab dem Tag 1 mit einem Maximum an Tag 3. Dieser Zeitverlauf steht in guter Übereinstimmung mit einer Studie an kardiochirurgischen Patienten, die einen intraoperativem Myokardinfarkt erlitten. Gegenüber einer Vergleichsgruppe zeigten sie 4 Stunden nach der Operation signifikant erhöhte Procalcitonin-Werte mit einem Maximum nach 48 Stunden [124]. Auch Patienten mit durch Injektion von Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  induzierter Akute Phase Reaktion zeigten nach 3,5 Stunden signifikant erhöhte Procalcitonin-Werte [89].

Die Körpertemperatur zeigte ebenfalls ab Tag 1 einen signifikanten Anstieg mit einem Maximum an Tag 2. Ein solcher Anstieg wird in der Literatur für Akute Phase Reaktionen mit anderen Ursachen beschrieben [65,74] und findet sich auch nach kardiopulmonalem Bypass [125]. Betrachtet man den Temperaturanstieg im Detail, zeigt sich jedoch eine starke Abhängigkeit von einer im Verlauf zusätzlich auftretenden Ventilator-assoziierten Pneumonie. Betrachtet man nur die Patienten ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie, findet sich hingegen kein signifikanter Anstieg. Es lässt sich jedoch nicht völlig ausschließen, dass der fehlende Anstieg in dieser Gruppe auch auf



einen systematischen Fehler in Folge von Temperaturmessungen trotz laufender Nierenersatztherapie zurück zu führen ist.

Der beobachtete Abfall der Hämoglobinkonzentration, der in der Literatur nicht in Zusammenhang mit einer Akute Phase Reaktion beschrieben wird, ist ein häufiger Befund bei Intensivpatienten, der unterschiedliche Ursachen hat und insgesamt noch nicht befriedigend geklärt ist. In der Frühphase eines Intensivaufenthaltes spielt neben Blutentnahmen vermutlich eine Zunahme des Plasmavolumens eine Rolle [158].

## **5.2 Bewertung der Akute Phase Reaktion und des Erythropoetin-Verlaufs bei Hypoxie-Probanden**

### *5.2.1 Bewertung des Verlaufs von Erythropoetin nach Hypoxie*

Das Erythropoetin stieg nach Beginn der Hypoxie, die einer Höhe von 4000 m entspricht, innerhalb von 4 Stunden signifikant an. Dies entspricht in etwa einer früheren Studie, bei welcher der Anstieg bereits nach 84 Minuten signifikant war [145]. Die Differenz lässt sich vermutlich durch den geringeren Stichprobenumfang der aktuellen Untersuchung erklären, der zum Erreichen des Signifikanzniveaus eines deutlicheren Anstiegs bedarf. Der Umfang des Anstiegs (von 17 auf 27 U/l) entspricht sehr gut dem in der Literatur vorgeschriebenen Wert (von 16,7 auf 28,0 U/l) [145]. Der zeitliche Verlauf des Abfalls entspricht ebenfalls dem in einer früheren Studie, wenn man das größere Messintervall der aktuellen Untersuchung berücksichtigt.

### *5.2.2 Bewertung des Verlaufs der Akute Phase Proteine nach Hypoxie*

Der simulierte Höhengenaufenthalt auf 4000 m induzierte bei den Probanden keine Veränderungen in den Plasmakonzentrationen der Typ I oder Typ II Akute Phase Proteine. Damit konnten für eine größere Anzahl von Akute Phase Proteinen unter definierten Laborbedingungen verschiedene Literaturangaben bestätigt werden, bei denen einzelne Akute Phase Proteine unter Feldbedingungen in großer Höhe und ohne die Möglichkeit zur Bestimmung von Kinetiken untersucht wurden. Nach einer Angabe hatte beispielsweise ein viertägiger Aufenthalt gesunder Probanden auf 4350 m keinen Einfluss auf die CRP-Konzentration, obwohl es einen bis zu 7,3-fachen Anstieg der Interleukin-6 Konzentration gab [115]. Eine andere Studie fand während eines 18-

stündigen Aufenthalts auf 4000 m bei gesunden Probanden ebenfalls keine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von CRP und  $\alpha$ 1-Antitrypsin, während die Erythropoetin-Konzentration zugleich signifikant anstieg [159]. Auch beim negativen Akute Phase Protein Transferrin zeigte sich keine Veränderung der Plasmakonzentration durch die induzierte Hypoxie. Auch dieser Befund steht in Einklang mit der Literatur [159]. Ebenfalls keinen Einfluss auf die Konzentrationen der Akute Phase Proteine bei den Probanden scheint der diskutierte Einfluss von psychischem Stress zu spielen, der im Rahmen eines simulierten Höhengaufenthalts mit Hypoxie durchaus denkbar ist. Eine Stressexposition führt nach Literaturangaben bei gesunden, stressempfänglichen Probanden zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Haptoglobin und  $\alpha$ 1-saurem Glycoprotein, während stressresistente Probanden eine niedrige Konzentration dieser Akute Phase Proteine während der Stressphase zeigen [160].

### **5.3 Ursachen der Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation**

Über den Verlauf der Akute Phase Reaktion nach einem Herz-Kreislaufstillstand mit anschließender kardiopulmonaler Reanimation finden sich keine Veröffentlichungen. Die Akute Phase Reaktion und der damit verbundene Anstieg der Akute Phase Proteine stehen jedoch im Einklang mit dem Konzept einer systemischen inflammatorischen Reaktion im Anschluss an eine globale Ischämie, die in der Literatur als „Postresuscitation Syndrome“ beschrieben wird [1,2,3,4]. Man nimmt an, dass die Kombination von systemischer zirkulatorischer Hypoxie, Wiederbelebensmaßnahmen und nachfolgender Reperfusion dieses Krankheitsbild hervorruft, welches viele Gemeinsamkeiten mit dem Multiorganversagen hat [44].

Im Gegensatz zum vollen Krankheitsbild des „Postresuscitation Syndrome“, das mit einer schlechten Prognose einher geht und im allgemeinen nicht bei Patienten mit optimaler Erholung bzw. *restitutio ad integrum* auftritt [4], wurden die Veränderungen der Konzentrationen der Akute Phase Proteine bei allen Patienten und unabhängig von Verlauf und Outcome gefunden. Die Stärke des Anstiegs der verschiedenen Parameter entspricht den Literaturangaben für verschiedene Auslöser der Akute Phase Reaktion. Dieser Befund steht in Einklang damit, dass die Akute Phase Reaktion sich weitgehend unabhängig vom Verlauf der Patienten zeigte und insbesondere auch bei Patienten mit einer sehr kurzen Dauer des Herzstillstands, keinen Komplikationen im Verlauf sowie

einem exzellenten Outcome gefunden wurde. Es konnte auch kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Myokardinfarkt gefunden werden, so dass der Myokardinfarkt als Auslöser der Akute Phase Reaktion nach Reanimation keine ausschlaggebende Rolle zu spielen scheint, obwohl die Konzentrationen der Akute Phase Proteine im Verlauf nach Literaturangaben (siehe Abschnitte 5.1.1 bis 5.1.5) den hier gemessenen Werten ähneln.

Die Konzentrationsänderungen der einzelnen Akute Phase Proteine zeigten bei den verschiedenen Patienten in ihrer Stärke deutliche Unterschiede. Allerdings lies sich dabei kein Muster finden, dass auf eine einheitliche Regulation hindeuten würde. So wiesen Patienten mit einem niedrigen Niveau eines der Typ I Akute Phase Proteine nicht zwangsläufig auch niedrige Werte der beiden anderen auf. Entsprechendes galt für die Typ II Akute Phase Proteine. Auch die Amplitude der Änderungen der Typ I Akute Phase Proteine korrelierte nicht mit dem Ausmaß der Änderungen der Typ II Akute Phase Proteine. Diese Feststellung stimmt mit der theoretischen Überlegung überein, dass die Akute Phase Proteine durch eine komplexe Mediator-kaskade reguliert werden [63]. Zwar lassen sich nach einem Herzstillstand Interleukin-1 und Interleukin-6 in erhöhten Konzentrationen nachweisen [4], doch trotz dieser gemeinsamen Induktion verläuft die weitere Regulation der Akute Phase Proteine nach einem Herzstillstand mit kardiopulmonaler Reanimation unabhängig voneinander. Die Ausprägung der Akute Phase Reaktion erscheint deshalb als Kontrolle für den Verlauf nach einer kardiopulmonalen Reanimation nicht geeignet.

### *5.3.1 Auslöser der Akute Phase Reaktion*

Verschiedene Hinweise legen den Schluss nahe, dass die Akute Phase Reaktion als direkte Antwort auf den Herzstillstand und die Wiederherstellung der Zirkulation erfolgt und nicht mit den daraus resultierenden Komplikationen zusammenhängt.

Erstens erfolgte die vermehrte Synthese der Akute Phase Proteine rasch nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation. So war beispielsweise das CRP bereits am Tag 1, d.h. am Morgen des ersten Tages nach der Reanimation, signifikant erhöht mit einem Median von 3,4 mg/dl verglichen mit einem Median unterhalb der Nachweisgrenze von 0,4 mg/dl unmittelbar nach der Reanimation (Tag 0). Gleiches gilt

für das Serum Amyloid A mit einem Median von 12,3 mg/dl am Tag 1 verglichen mit 1,34 mg/dl am Tag 0.

Zweitens zeigten alle Patienten unabhängig vom klinischen Verlauf ähnliche Kinetiken der Akute Phase Proteine nach der Wiederherstellung der spontanen Zirkulation. Gleiches gilt für die relativen Konzentrationsänderungen. Diese Aussagen gelten sowohl für den Vergleich von Patienten mit und ohne Myokardinfarkt als auch für die Patientin mit Leberzirrhose, die zwar eine im Vergleich auffällig niedrige Konzentration der Akute Phase Proteine zeigte – was mit der Vermutung übereinstimmt, dass die Akute Phase Proteine im wesentlichen von der Leber produziert werden – aber keinen grundsätzlich anderen Verlauf. Da die absoluten Werte für die zur Analyse verwendete nicht-parametrische Statistik nicht relevant sind, sondern die relativen Änderungen innerhalb des Individuums erfasst werden, hat die Patientin mit Leberzirrhose deshalb auch keinen verfälschenden Einfluss auf die Auswertung.

### *5.3.2 Abhängigkeit der Akute Phase Reaktion vom Outcome*

Das Outcome der Patienten – in dieser Untersuchung gemessen an der Cerebral Performance Category – stellt das ultimative Ergebnis der kardiopulmonalen Reanimation und aller nachfolgenden ärztlichen Maßnahmen dar. Betrachtet man die Literatur zu diesem Thema (siehe Abschnitt 1.1.2), zeigt sich ein breites Spektrum an möglichen Outcomes in Abhängigkeit von den konkreten Bedingungen der Reanimation. Von den 33 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten überlebten 6 mit erheblich eingeschränkter und 18 mit guter neurologischer Funktion. Gemessen an der Literatur stellt dies einen günstigen Verlauf dar. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass Patienten mit erfolgloser Reanimation oder Tod innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Der Großteil der Todesfälle wird im Rahmen dieser Untersuchung also nicht erfasst, was auch beabsichtigt ist, da der Untersuchungsgegenstand der Verlauf der Akute Phase Reaktion und nicht das globale Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation ist.

Als herausragendes Kriterium für das Outcome wird in der Literatur die Dauer der Anoxie beschrieben [9,17,28]. Dazu passend zeigt sich bei den Patienten ebenfalls eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Outcome und Anoxiezeit in dem Sinne,

dass eine kurze Anoxiezeit ein guter Vorhersageparameter für ein gutes Outcome ist. Insbesondere eine frühe Reanimation durch Zeugen des Herz-Kreislaufstillstandes (Laienreanimation) mit einer daraus resultierenden Hypoxiezeit von unter 2 Minuten hat einen hohen Vorhersagewert für ein gutes Outcome. Im Rahmen der Untersuchung verstarb keiner dieser Patienten. Alle Patienten, die erst nach mehr als 5 Minuten durch den eintreffenden Rettungsdienst reanimiert wurden, verstarben hingegen oder überlebten nur mit deutlichen neurologischen Beeinträchtigungen. Neben der Hypoxiezeit korrelierte das Outcome außerdem mit der Ursache der Reanimation. Patienten mit ursächlichem Myokardinfarkt hatten dabei ein besseres Outcome als solche mit einer anderen Genese. Dies lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass die Patienten mit Myokardinfarkt bis zum Eintreten des Kreislaufstillstandes, in der Regel in Folge von Herzrhythmusstörungen, weitgehend ausreichend oxygeniert waren. Der Kreislaufstillstand bei anderer Ursache – insbesondere pulmonaler Ursache (z. B. Asthmaanfall) – kann hingegen Folge einer Sauerstoffmangelversorgung sein.

### *5.3.3 Abhängigkeit der Akute Phase Reaktion von Myokardinfarkt und Katecholaminen*

Bei den Patienten mit und ohne Myokardinfarkt zeigten sich zwei statistisch signifikante Unterschiede: die Erythropoetin-Konzentration am Tag 3 sowie die Körpertemperatur am Tag 2. Die höhere Erythropoetin-Konzentration am Tag 3 bei Patienten ohne Myokardinfarkt, die auf eine höhere Erythropoetin-Konzentration im Gesamtverlauf und damit eine stärkere Hypoxie hinweist, lässt sich eventuell durch die bei der Hälfte dieser Patienten vorliegende pulmonale Genese des Herz-Kreislaufstillstandes erklären, die auch nach dem Ereignis meist eine verminderte Sauerstoffversorgung bedingt. Dies wird dadurch bekräftigt, dass die Hämoglobin-Konzentration bei diesen Patienten nicht niedriger als bei den anderen war. Allerdings wurde in der Literatur über erhöhte Erythropoetin-Konzentrationen, die nicht in Zusammenhang mit der Hämoglobin-Konzentration stehen, auch bei septischen Patienten mit schlechtem Outcome berichtet, wobei die Mechanismen dieser Reaktion unklar sind [161]. Die unterschiedliche Körpertemperatur am Tag 2 lässt sich dadurch erklären, dass die Patienten mit bewiesener bzw. fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie, die einen Einfluss auf den Temperaturverlauf hat (siehe Abschnitt 5.4.3), ungleichmäßig zwischen beiden Gruppen verteilt waren. In beiden Fällen dürfte den statistisch signifikanten Unterschieden keine wesentliche klinische Relevanz zukommen.

Hinsichtlich der Dauer der Katecholamingabe zeigten sich für zwei der Akute Phase Proteine signifikante Unterschiede, wobei jeweils die Patienten mit längerer Gabe (über 24 h) erhöhte Werte der Akute Phase Proteine gegenüber den Patienten mit kürzerer Gabe (unter 24 h) zeigten. Dies betraf das  $\alpha$ 1-saure Glycoprotein am Tag 1 sowie das CRP am Tag 2. Dies ließe sich damit erklären, dass Patienten mit einer längeren Katecholamingabe unter der Therapie eine schlechtere Kreislauffunktion zeigen, die aufgrund einer verminderten Durchblutung des Mesenteriums eine transiente Bakteriämie bedingen kann [127]. Da im Rahmen dieser Untersuchung allerdings nur das Auftreten einer Ventilator-assoziierten Pneumonie dokumentiert wurde, nicht jedoch infektiöse Komplikationen im Allgemeinen, kann die klinische Relevanz dieses Befundes nicht näher untersucht werden.

#### *5.3.4 Abhängigkeit der Akute Phase Reaktion von der Anoxiedauer*

Die eigentliche Anoxiedauer lässt sich nicht exakt bestimmen, da eine Sauerstoffmessung in den betroffenen Geweben erfolgen müsste. Als Schätzgröße dient das Zeitintervall zwischen Herzstillstand und Beginn der kardiopulmonalen Reanimation. Das neurologische Outcome der Patienten zeigt eine klare Abhängigkeit von diesem Zeitintervall. Je länger es ist, desto schlechter ist das Outcome gemessen an der Cerebral Performance Category. Dies weist darauf hin, dass es sich bei dem Zeitintervall um eine geeignete Schätzgröße für die Dauer der initialen Anoxie handelt und bestätigt zugleich, dass die Dauer mit den verwendeten Kriterien gut abgeschätzt werden konnte.

Der Verlauf der Akute Phase Reaktion hängt hingegen nicht von diesem Zeitintervall ab. Dies zeigt, dass die Anoxiedauer selber und damit das Ausmaß der Hypoxie keinen dominierenden Einfluss auf die Ausbildung der Akute Phase Proteine hat und weitere Faktoren den Verlauf bestimmen. Dieser Befund steht in Einklang mit der oben beschriebenen Beobachtung, dass eine Hypoxie durch simulierten Aufenthalt in 4000 m Höhe bei gesunden Probanden ebenfalls keine Akute Phase Reaktion auslöst.

### *5.3.5 Vergleich von Erythropoetin und Akuter Phase Reaktion*

Der simulierte Höhengenaufenthalt gesunder Probanden dient als in vivo Modell, um eine solche Induktion erkennen zu können. Der signifikante Erythropoetin-Anstieg zeigt, dass die Probanden dabei einer Hypoxie ausgesetzt waren, die im Organismus kompensatorische Mechanismen auslöste. Zugleich reichte die Hypoxie jedoch nicht aus, um auch die Plasmakonzentrationen der Akute Phase Proteine signifikant zu verändern. Dies zeigt, dass entweder die Sauerstoffempfindlichkeit der Produktion der Akute Phase Proteine in vivo deutlich niedriger ist als die der Erythropoetin Bildung oder das Sauerstoffmangel als alleiniger Stimulus nicht ausreicht.

Für Erythropoetin wird in der Literatur anhand von Studien an Patienten nach einem chirurgischen Eingriff diskutiert, dass es sich wie ein Akute Phase Protein verhält [158]. Die Daten der Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation zeigen dies jedoch nicht. Nach der Reanimation gab es zunächst keine Veränderung in der Erythropoetin-Konzentration und die nachfolgende leichte, jedoch nicht statistisch signifikante Zunahme der Erythropoetin-Konzentrationen ab dem Tag 2 geht einher mit einer Abnahme der Hämoglobin-Konzentration. Dies lässt vermuten, dass dieser Anstieg zumindest teilweise auf einer Verminderung der Sauerstofftransportkapazität beruht.

Eine besondere Rolle spielt das Transferrin, das zwei gegenteiligen Effekten parallel unterliegt. Im Verlauf einer typischen Akute Phase Reaktion wird es als negatives Akute Phase Protein herunterreguliert, fungiert zugleich jedoch als Baustein beim Aufbau der Sauerstofftransportkapazität und wird in humanen Hepatozyten unter Hypoxie HIF-abhängig induziert [113]. Bei den Patienten nach Reanimation verhielt sich Transferrin als negatives Akute Phase Protein, was als weitere Bestätigung anzusehen ist, dass die Akute Phase Reaktion nach Herz-Kreislaufstillstand nicht bzw. nicht ausschließlich auf der Hypoxie basiert. Auch bei den Probanden führte die Hypoxieexposition nicht zu einer erhöhten Transferrin-Konzentration.

### *5.3.6 Auslösung der Akute Phase Reaktion und Reanimationsfolgen durch Hypoxie und/oder Reoxygenierung*

Die Akute Phase Reaktion verlief unabhängig von der Ursache der Reanimation, was auf einen Auslöser innerhalb der Reanimation hindeutet. Es wurde jedoch kein

Zusammenhang zwischen Hypoxie und Bildung der Akute Phase Proteine gefunden, der Verlauf der Akute Phase Reaktion war von der Dauer der Hypoxie unabhängig und die Hypoxie-Probanden zeigten keine Akute Phase Reaktion. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die reine Hypoxie als Auslöser der Akute Phase Reaktion nicht ausreicht. Statt dessen könnte die Reoxygenierung, der auch eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des „Postresuscitation Syndrome“ zugesprochen wird (siehe Abschnitt 1.3.2), ursächlich sein. Ein direkter Nachweis kann auf Grundlage der gewonnenen Daten jedoch nicht geführt werden.

Es ist außerdem denkbar, dass nur indirekt mit dem Kreislaufstillstand zusammenhängende Mechanismen die Akute Phase Reaktion nach der Reanimation beeinflussen. Eine Möglichkeit wäre eine Endotoxämie oder Bakteriämie aufgrund einer vorübergehenden Störung der Blut-Darm-Schranke während des Herz-Kreislaufstillstandes. Es wird diskutiert, dass in Folge der Ischämie bzw. der Reperfusion regelmäßig eine Störung der intestinalen Barriere während eines Kreislaufstillstandes auftritt, die zumindest eine transiente Bakteriämie durch eindringende Darmbakterien bedingt [162,163]. In einer Studie zeigten 36% der Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation sogar eine nachweisbare Bakteriämie mit zwei oder mehr positiven Blutkulturen, als deren Ursache eine mesenterische Ischämie angenommen wurde, da der gleiche Erreger auch im Stuhl isoliert werden konnte [127].

### *5.3.7 Vergleich zwischen Procalcitonin und Akuter Phase Reaktion*

Bei allen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation stieg die Procalcitonin-Plasmakonzentration nach dem Ereignis signifikant an. Die Höhe des Anstiegs unterschied sich dabei zwischen Patienten, die im Verlauf eine Ventilator-assoziierte Pneumonie entwickelten und solchen ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie (siehe Abschnitt 5.4.1). Die Procalcitonin-Konzentration war jedoch auch bei Patienten ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie an den Tagen 1 und 2 signifikant gegenüber Tag 0 erhöht, was für eine Einstufung von Procalcitonin als Akute Phase Protein spricht. Bei den Hypoxie-Probanden zeigte Procalcitonin keinen Anstieg der Plasmakonzentration, so dass es sich wie die anderen Akute Phase Proteine verhielt, die im Rahmen der Hypoxie ebenfalls nicht anstiegen. Ein Hinweis auf Procalcitonin als Akute Phase



Protein lässt sich daraus jedoch nicht ableiten. Bezüglich der möglichen Einstufung von Procalcitonin als Akute Phase Protein kann deshalb gesagt werden, dass zwar eine Reihe von Literaturangaben für die grundsätzliche Einstufung von Procalcitonin als Akute Phase Protein sprechen und diese These durch die Patientendaten dieser Untersuchung gestützt wird. Eine abschließende Beurteilung ist jedoch nicht zulässig, da dafür noch weitere in vivo Daten zu Ort und Stimuli der Bildung von Procalcitonin benötigt werden.

### *5.3.8 Vorhersagewert von Procalcitonin für das Outcome*

Procalcitonin wird in vielen Literaturstellen als guter Vorhersageparameter für das Outcome der Patienten nach Infektion und Sepsis beschrieben [106,130,131,136,142,164,165,166]. Die CRP-Konzentration erlaubt hingegen keine Rückschlüsse auf das Outcome der Patienten [106,165,166]. Konkret genannt werden beispielsweise in einer Studie an Patienten mit bakterieller Infektion mittlere Procalcitonin-Höchstwerte für Verstorbene von 71,3 µg/l und für Überlebende von 24,0 µg/l [166].

Für die vorliegenden Daten an Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation konnte jedoch keine Korrelation zwischen Procalcitonin-Konzentration und Outcome gezeigt werden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Outcome nach kardiopulmonaler Reanimation multifaktoriell bedingt ist, während sich die oben genannten Studien auf das Outcome nach schwerer Infektion beziehen. Nach kardiopulmonaler Reanimation ergibt sich das Outcome sowohl aus den Folgen des Herz-Kreislaufstillstandes und der nachfolgenden Reanimation, als auch aus einer eventuell im Verlauf zusätzlich aufgetretenen Infektion. Außerdem wird es beeinflusst durch unterschiedliche Vorerkrankungen und Auslöser für den Herz-Kreislaufstillstand. Weiterhin wurden in dieser Untersuchung keine Patienten berücksichtigt, die während der ersten drei Tage nach kardiopulmonaler Reanimation verstarben. Die nicht gefundene Korrelation zwischen Procalcitonin-Konzentration und Outcome kann deshalb nicht als Hinweis darauf angesehen werden kann, dass grundsätzlich keine Korrelation zwischen maximaler Procalcitonin-Konzentration und infektionsbedingtem Outcome besteht.

#### **5.4 Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie nach kardiopulmonaler Reanimation**

Eine typische Komplikation im Verlauf nach kardiopulmonaler Reanimation ist eine Ventilator-assoziierte Pneumonie. Da sich diese klinisch üblicherweise ebenfalls durch eine Akute Phase Reaktion bemerkbar macht [167], ist die Diagnosestellung durch das regelmäßige Vorliegen einer Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation erschwert. Diese Akute Phase Reaktion wird durch den Anstieg verschiedener Parameter, darunter übliche Infektionsparameter wie Körpertemperatur und Leukozytenzahl, gegenüber dem Aufnahmetag wiedergespiegelt. Eine parallel auftretende Ventilator-assoziierte Pneumonie lässt sich davon nur unterscheiden, wenn sich in den drei Gruppen – bewiesene, fragliche und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie – unterschiedliche Verläufe eines oder mehrerer Parameter ergeben, die sich dann als Indikator eignen würden. Es wird diskutiert, das Procalcitonin ein solcher Parameter sein kann (siehe Abschnitt 1.7.3).

Sofern andere Infektionen als eine Ventilator-assoziierte Pneumonie – die in dieser Untersuchung nicht separat erfasst wurden – in größerem Umfang auftreten, könnte dies Probleme bei der Suche nach einem geeigneten Parameter bereiten. Dieser Effekt wird durch die Verwendung der inhomogenen Gruppe der Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiierter Pneumonie vermindert. In dieser Gruppe werden aufgrund der dort erfassten Infektionszeichen verschiedenste Diagnosen gebündelt. Sie beinhaltet deshalb neben einigen Patienten mit Ventilator-assoziiierter Pneumonie und ohne Infektion vermutlich auch fast alle Patienten, bei denen ein anderer Infekt als eine Ventilator-assoziierte Pneumonie vorliegt. Dadurch stellen die anderen beiden Gruppen – Patienten mit bewiesener und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie – definierte Eckpunkte des Infektstatus dar. Ihr direkter Vergleich ermöglicht deshalb die beste Aussage darüber, ob ein Parameter sich für die Differenzierung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie im Anschluss an eine kardiopulmonale Reanimation eignet.

##### *5.4.1 Bewertung des Verlaufs des Procalcitonins*

Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiierter Pneumonie zeigen vom ersten bis zum sechsten Tag eine gegenüber der Aufnahme signifikant erhöhte Procalcitonin-Konzentration. Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiierter Pneumonie zeigen zwar

keinen signifikanten Anstieg an einzelnen Tagen, aber das Wochenmaximum der einzelnen Patienten ist dennoch signifikant gegenüber dem Tag 0 erhöht. Dies deutet auf ein zeitversetztes Verhalten der einzelnen Patienten dieser inhomogenen Gruppe hin, beispielsweise durch Infektanzeichen einzelner Patienten an verschiedenen Tagen. Diese Überlegung wird auch dadurch gestützt, dass das Wochenmaximum der Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie über dem derer ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie liegt. Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie zeigen ebenfalls einen leichten, aber dennoch signifikanten Anstieg des Procalcitonins an den ersten beiden Tagen. Dies ist ein Indiz für die Einstufung von Procalcitonin als Akute Phase Protein.

Im Vergleich der drei Gruppen fällt der Anstieg des Procalcitonins bei Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie am deutlichsten aus und hält am längsten an. Dies weist darauf hin, dass neben dem generell beobachteten leichten Anstieg nach kardiopulmonaler Reanimation ein zusätzlicher Effekt durch die Ventilator-assoziiertes Pneumonie zu beobachten ist. Der deutlich höhere Anstieg der Konzentration – im Wochenmaximum um den Faktor 22 bei Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie verglichen mit dem Faktor 4 bzw. 6 bei fraglicher bzw. ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie – deutet außerdem darauf hin, dass der Einfluss der Ventilator-assoziiertes Pneumonie auf die Procalcitonin-Konzentration deutlich größer ist als der Einfluss der reinen Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation.

Auch in der Literatur finden sich zahlreiche Studien, bei denen Procalcitonin einen unterschiedlichen Verlauf bei Patienten mit und ohne Infektion zeigte [101,141,164]. Dabei zeigten Patienten ohne oder mit lediglich lokaler Infektion nur sehr niedrige Procalcitonin-Werte, die in zwei Studien im Mittel bei 0,1 µg/l lagen [141]. Für Patienten mit einer viralen Meningitis ergab sich ein Mittel von 0,32 µg/l [141]. Bei Patienten mit Zustand nach Trauma oder umfangreicher chirurgischer Therapie, die im Verlauf üblicherweise eine Akute Phase Reaktion zeigen, fanden sich leicht erhöhte Procalcitonin-Werte [168]. Patienten mit systemischer Infektion zeigten hingegen sehr hohe Procalcitonin-Konzentrationen, die beispielsweise in Studien bei bakterieller Meningitis im Mittel bei 54,5 µg/l [141] und allgemein bei bakteriellen Infekten zwischen 6 und 53 µg/l lagen [101]. Eine andere Studie ergab bei schwerer Sepsis im Mittel 8,7

µg/l Procalcitonin und bei SIRS ohne Infektion im Mittel 1,3 µg/l [109]. Vergleichbare Verläufe zeigten sich auch bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen, die bei normalem postoperativen Verlauf oder leichten Wundinfektionen Procalcitonin-Werte von im Mittel 0,5 µg/l und bei schweren Infektionen einen Mittelwert von 11 µg/l zeigten [108].

Von besonderer Bedeutung sind drei Studien, bei denen – wie in der hier diskutierten Untersuchung nach kardiopulmonaler Reanimation – Patienten mit einer infektiösen Komplikation bei vorliegender nicht-infektiöser Grunderkrankung untersucht wurden. Patienten mit kardiogenem Schock zeigten ohne Infektion im Mittel 1,4 µg/l, während Patienten mit Pneumonie 2,4 µg/l aufwiesen [169]. Nach Lebertransplantation zeigten Patienten mit oder ohne Rejektion keine erhöhten Procalcitonin-Werte, während sich bei Patienten mit Infektion Werte ab 2,2 µg/l fanden [134]. Für die Unterscheidung von steriler und infizierter nekrotisierender Pankreatitis wurde ein Grenzwert von 1,8 µg/l gefunden [143]. Die Befunde der vorliegenden Untersuchung an Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation – mit einem maximalen Median von 0,6 µg/l bei Patienten ohne und 6,6 µg/l mit Ventilator-assoziiertes Pneumonie – ordnen sich gut in diesen von der Literatur gesteckten Rahmen ein.

#### *5.4.2 Bewertung des Verlaufs des CRP*

In allen drei Gruppen stieg die CRP-Konzentration innerhalb der ersten Woche über das Niveau des Aufnahmetags an. Bei Patienten mit bewiesener und fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie war sie bereits ab Tag 1 signifikant erhöht, bei Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie erst ab Tag 2. Dies zeigt an, dass die Akute Phase Reaktion in allen drei Gruppen und damit unabhängig von einem Infekt ausgelöst wird.

Im Vergleich der einzelnen Gruppen unterschied sich die CRP-Konzentration hingegen kaum. Dies zeigt an, dass der Infektstatus keinen wesentlichen Einfluss auf die Stärke der Akute Phase Reaktion nach kardiopulmonaler Reanimation hat. Der Unterschied zwischen Patienten mit bewiesener und fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie in der zweiten Wochenhälfte deutet eher auf den inhomogenen Verlauf innerhalb der Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie als auf pneumoniebedingte

Ursachen hin, da sich der Unterschied zwischen Patienten mit bewiesener und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie nicht zeigte.

In der Literatur wird berichtet, dass die CRP-Plasmakonzentration im Verlauf einer Infektion regelmäßig ansteigt und auch zur Kontrolle des Therapieerfolgs verwendet werden kann, da sie beim Nachlassen der Infektion wieder sinkt [170,171]. Allerdings ist das CRP auch im Rahmen anderer Ereignisse, die mit einer Akute Phase Reaktion einhergehen, deutlich erhöht, beispielsweise nach einem Myokardinfarkt für rund 7-10 Tage [172]. Der in der Untersuchung an Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation beobachtete deutliche Anstieg der CRP-Konzentration entspricht dem in der Literatur beschriebenen Anstieg der CRP-Konzentration im Rahmen dieses Ereignisses. Zu SIRS-Patienten mit und ohne Infektion finden sich widersprüchliche Angaben in der Literatur. So zeigten sich in einer Studie signifikante Unterschiede in der CRP-Konzentration zwischen beiden Gruppen [166], während eine andere keine Unterschiede fand [151]. Diese zweideutige Aussage spiegelt sich darin wider, dass auch die nach kardiopulmonaler Reanimation gemessenen maximalen CRP-Konzentrationen von Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziierte Pneumonie zwar das 1,5-fache des Wertes von Patienten ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie betragen, aber dennoch nicht signifikant verschieden waren. Dies könnte darauf hindeuten, dass ein eventuell vorhandener leichter Unterschied aufgrund der niedrigen Patientenzahl statistisch nicht erfasst wurde.

#### *5.4.3 Bewertung des Verlaufs der Körpertemperatur*

Der Verlauf der Körpertemperatur zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Patienten mit bewiesener bzw. fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie einerseits und den Patienten ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie andererseits. Dabei waren die Werte für Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziierte Pneumonie bereits ab Tag 1 signifikant erhöht, bei denen mit fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie ab Tag 2. Im Verlauf fielen die Temperaturen bei fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie auch schneller wieder auf das Ausgangsniveau als bei Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziierte Pneumonie. Dies lässt sich damit erklären, dass die Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziierte Pneumonie einen klareren und einheitlicheren Verlauf zeigten als solche mit fraglicher Ventilator-assoziierte

Pneumonie. Zugleich zeigten die Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie jedoch ebenfalls eine erhöhte Körpertemperatur und damit ein typisches Infektionszeichen. Die Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie zeigten hingegen keinen signifikanten Anstieg.

Die Unterschiede werden auch im direkten Gruppenvergleich sichtbar. Sowohl die Patienten mit bewiesener als auch mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie unterschieden sich hinsichtlich ihrer Körpertemperatur während des größten Teils der ersten Woche signifikant von denen ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie, wobei der Unterschied bei den Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie wiederum erst ab Tag 2 signifikant wurde. Auch dies lässt sich mit der inhomogenen Zusammensetzung dieser Gruppe erklären.

In der Literatur wird eine erhöhte Körpertemperatur zwar allgemein als Bestandteil der Akute Phase Reaktion angesehen [65,74]. Ein signifikanter Unterschied zwischen infektiösem und nicht-infektiösem Verlauf ließ sich bei SIRS-Patienten jedoch nicht finden [151,166,173]. Der nach kardiopulmonaler Reanimation gefundene Unterschied lässt sich eventuell damit begründen, dass die Patienten ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie keine signifikant erhöhten Körpertemperaturen im Verlauf zeigten und sich damit im Verhalten von den SIRS-Patienten unterscheiden, die in beiden Gruppen im Verlauf signifikant erhöhte Werte zeigten.

#### *5.4.4 Bewertung des Verlaufs der Leukozytenzahl*

Die Leukozytenzahl war lediglich bei den Patienten mit bewiesener Ventilator-assoziiertes Pneumonie an einigen Tagen gegenüber der Aufnahme signifikant erhöht. Die beiden anderen Gruppen zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich der drei Gruppen miteinander zeigt sich kein einheitlicher Trend. Es fanden sich lediglich einzelne Befunde an den Tagen 1 und 4, die jeweils die Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziiertes Pneumonie im Vergleich zu einer der beiden anderen Gruppen betrafen. Die Leukozytenzahlen der Patienten mit bewiesener und ohne Ventilator-assoziiertes Pneumonie unterschieden sich im Verlauf hingegen nie signifikant voneinander.

In der Literatur wird beschrieben, dass eine Akute Phase Reaktion üblicherweise mit einer Leukozytose einhergeht [65,74]. Ein entsprechend eindeutiger Verlauf zeigte sich bei den untersuchten Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation nicht, was sich eventuell mit der relativ späten ersten Messung der Leukozytenzahl erst nach Aufnahme ins Krankenhaus erklären lässt. Letztere Annahme wird dadurch unterstützt, dass alle drei Gruppen gegenüber dem Referenzbereich des Labors von  $3,1-9,5 \text{ nl}^{-1}$  deutlich erhöhte maximale Leukozytenzahlen zeigten. Ein Unterschied zwischen infektiösem und nicht-infektiösem Verlauf bei SIRS-Patienten zeigte sich in der Literatur nicht [151,166]. Dies bestätigt den nach kardiopulmonaler Reanimation ebenfalls nicht gefundenen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie.

#### *5.4.5 Bewertung des Verlaufs der übrigen Parameter*

Für die anderen Parameter, die nur in den ersten drei Tagen bestimmt wurden, zeigten sich keinerlei Korrelationen mit dem Auftreten einer Ventilator-assoziierten Pneumonie. Dies bestätigt den Befund, dass die Akute Phase Reaktion weitgehend unabhängig von der Genese der Inflammation – z.B. infektiös vs. nicht-infektiös – verläuft und deshalb nicht zur Differenzierung herangezogen werden kann.

#### *5.4.6 Diagnostische Bedeutung der verschiedenen Parameter*

Um möglichst zuverlässig die Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie nach einer kardiopulmonalen Reanimation stellen zu können, sollten die Parameter theoretisch zwei wesentliche Bedingungen erfüllen. Zum einen sollten sich ihre Konzentrationen zwischen Patienten mit und ohne Infekt signifikant unterscheiden. Ein idealer Parameter zeigt dabei überschneidungsfreie Werte, d.h. das eine Patientenkollektiv zeigt Konzentrationen, die vom anderen nie erreicht werden. In diesem Fall kann die untere Grenze dieser Konzentrationen als Grenzwert oder Cut-Off-Wert zur Unterscheidung der beiden Gruppen verwendet werden. Die andere wichtige Bedingung ist, dass die Konzentrationsunterschiede im Zeitverlauf möglichst rasch auftreten, um eine frühzeitige Diagnose der Ventilator-assoziierten Pneumonie und damit eine rechtzeitige Therapie zu ermöglichen. Zur Bestimmung des günstigsten Grenzwertes können Sensitivität und Spezifität dienen. Die Sensitivität bezeichnet den Anteil der erfassten positiven Patienten bezogen auf alle positiven Patienten, während

die Spezifität beschreibt, welcher Anteil der tatsächlich negativen Patienten als negativ erfasst wurde. Positiv und negativ meinen dabei im konkreten Fall das Vorliegen bzw. Fehlen einer Ventilator-assoziierten Pneumonie. Den grafisch aufgetragenen Verlauf von Sensitivität und Spezifität, der zum Ablesen des besten Grenzwertes verwendet werden kann, bezeichnet man als Receiver Operating Curve (ROC).

Eine enge Definition von Sensitivität und Spezifität bedingt, dass die Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziierten Pneumonie keine Berücksichtigung finden. Sollen auch diese Patienten berücksichtigt werden, was wegen der Inhomogenität der Gruppe zwangsläufig eine stärkere Unschärfe bedingt, müssen sie zu einer der beiden Gruppen hinzugezählt werden. Aufgrund der verwendeten Kriterien sollten dies die Patienten ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie sein. Statt dessen können aber auch der positive und der negative prädiktive Wert bestimmt werden. Sie sagen aus, welcher Anteil der als positiv bzw. negativ erfassten Patienten tatsächlich positiv bzw. negativ bezüglich einer Ventilator-assoziierten Pneumonie ist. Der positive und der negative prädiktive Wert sind umso niedriger, je höher der Anteil der falsch positiven bzw. negativen Ergebnisse ist. Sie hängen damit von der Größe der Gruppe der Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziierten Pneumonie, d.h. mit unsicherer Diagnose, ab.

Die erste Bedingung – signifikante Unterschiede in den gemessenen Konzentrationen – wird vom Procalcitonin und von der Körpertemperatur erfüllt. Das Procalcitonin erfüllt diese Bedingung jedoch deutlich besser, da fast keine Überlappung der beiden Bereiche auftrat, während bei der Körpertemperatur einige Überlappungen zu finden sind und damit die eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Kategorien – Ventilator-assoziierte Pneumonie oder nicht – anhand einzelner Werte unmöglich ist. Die zweite Bedingung – der möglichst rasche Anstieg – wird ebenfalls besser vom Procalcitonin als von der Körpertemperatur erfüllt, da sich die Unterschiede bereits einen Tag früher zeigten. Eine genauere Auftrennung ist aufgrund der täglichen Messungen nicht möglich. Da das Ende der Ventilator-assoziierten Pneumonie nicht bestimmt wurde, lässt sich auch keine Präferenz für einen der beiden Parameter diesbezüglich festmachen. Die Körpertemperatur unterscheidet außerdem nicht wesentlich zwischen Patienten mit fraglicher und bewiesener Ventilator-assoziierten Pneumonie, obwohl ein Teil der Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziierten Pneumonie nur transiente oder lokale Infektzeichen zeigte. Zusammenfassend erfüllt das Procalcitonin von den

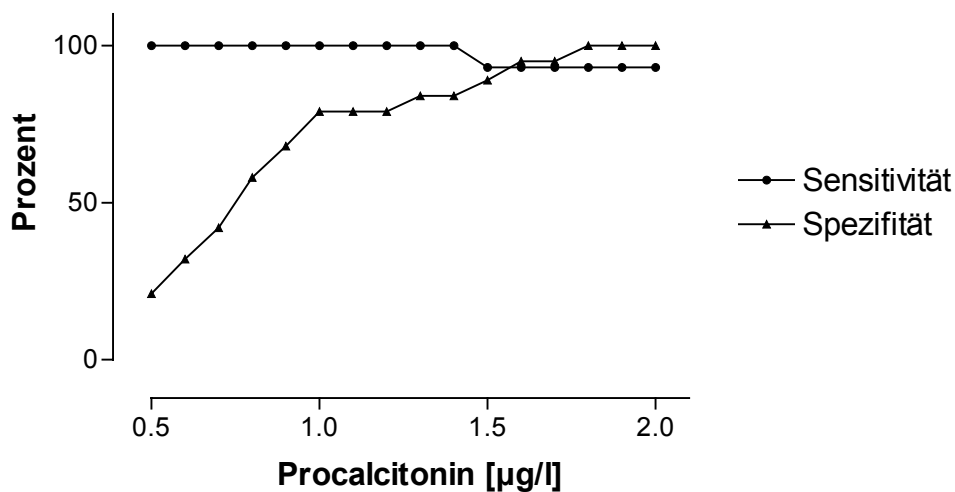


betrachteten Parametern am besten die Bedingungen, die für eine möglichst frühzeitige und zuverlässige Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie nach kardiopulmonaler Reanimation erforderlich sind.

Der deutliche Konzentrationsunterschied beim Procalcitonin zwischen Patienten mit und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie ermöglicht es, einen Grenzwert zu bestimmen, dessen Überschreiten das Vorliegen einer Ventilator-assoziierten Pneumonie sehr wahrscheinlich macht. In der Literatur finden sich für diesen Wert zahlreiche Vorschläge, die in ausgewählten Studien von 1 µg/l [140] über 1,5 µg/l [101,109] bis zu 1,8 µg/l reichen [143]. Ein Review-Paper beschreibt nach einer Literaturliteraturauswertung übliche Grenzwerte zwischen 1 und 2 µg/l, wobei in den meisten Fällen ein Wert über 1,5 µg/l angesetzt wird [106]. Für die in der hier vorliegenden Untersuchung betrachteten Patienten lässt sich der Grenzwert bestimmen, indem man entweder die Sensitivität oder die Spezifität maximiert. Alternativ dazu kann auch ein Optimum beider Werte angestrebt werden. Da sich die Procalcitonin-Konzentrationen der untersuchten Patienten mit bewiesener und ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie nicht überschneiden, ergibt sich ohne die Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie eine Grenzregion zwischen 0,9 µg/l (maximaler Wert bei Patienten ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie) und 1,4 µg/l (minimaler Wert bei Patienten mit Ventilator-assoziierte Pneumonie). Entsprechend erreicht die Spezifität ohne Betrachtung der Patienten mit fraglicher Ventilator-assoziierte Pneumonie bei 0,9 µg/l 100% und die Sensitivität beträgt 100% bis einschließlich 1,4 µg/l. Der negative prädiktive Wert erreicht 100% bei 0,9 µg/l, der positive prädiktive Wert hingegen erst bei 1,8 µg/l. Es erscheint deshalb sinnvoll, als Grenzwert den Wert zu nehmen, bei dem drei der vier Parameter 100% betragen und der vierte maximal ist. Dies ist bei einer Procalcitonin-Konzentration von 1,4 µg/l der Fall, bei welcher der positive prädiktive Wert 82% beträgt und die anderen drei Werte 100% betragen.

Zählt man die Patienten mit fraglicher zu denen ohne Ventilator-assoziierte Pneumonie hinzu, ergibt sich bei einer Procalcitonin-Konzentration von 1,4 µg/l als Grenzwert eine 100%ige Sensitivität bei einer Spezifität von 84%. Für diesen Fall (Sensitivität 100%) ist in der Literatur ein Grenzwert von 1,5 µg/l bei einer Spezifität von 72% [109] beschrieben. Ein Grenzwert von 1,8 µg/l ergäbe hingegen eine 100%ige Spezifität und eine Sensitivität von 93%, verglichen mit 88% Spezifität und 95% Sensitivität in einer

Literaturstudie [143]. Für die hier untersuchten Patienten ist 1,8 µg/l zugleich der Wert, bei dem ein Maximum beider Parameter (Summe: 193%) erzielt wird. Dies stimmt gut mit den in einer anderen Studie bestimmten optimalen Werten von 94% Spezifität und 89% Sensitivität überein [136]. Wenn der in der Literatur oft verwendete Grenzwert von 1,5 µg/l angesetzt wird, betrug die Sensitivität von Procalcitonin bei der Diagnose einer Ventilator-assoziierten Pneumonie 93% und die Spezifität 89%. Der Verlauf der beiden Parameter im Konzentrationsbereich von 0,5 bis 2,0 µg/l ist in Abbildung 13 dargestellt. Der sinnvollste Grenzwert für die klinische Praxis ergibt sich aus der Zielsetzung. Da es vor allem gilt, eine Ventilator-assoziierte Pneumonie und die daraus resultierenden Komplikationen möglichst früh zu erkennen und zu therapieren und die unnötige Therapie einer gegebenenfalls zuviel diagnostizierten Ventilator-assoziierten Pneumonie zwar Kosten aber für den Patienten geringere gesundheitlichen Nachteile verglichen mit einer unbehandelten Infektion bedingt, ist es sinnvoll, die Sensitivität zu maximieren. Als Schlussfolgerung ergibt sich dadurch ein optimaler Grenzwert von 1,4 µg/l, der damit für beide Betrachtungsweisen identisch ist.



**Abbildung 13:** Receiver Operating Curve für Procalcitonin auf Basis aller Patienten

## 6 Zusammenfassung

Eine erfolgreiche kardiopulmonale Reanimation löst eine Akute Phase Reaktion als Teil einer systemischen Inflammation aus, über deren Entstehungsmechanismen, genaue Charakteristika und Verlauf aber bislang wenig bekannt ist.

In dieser Arbeit sollten deshalb anhand von Patienten nach primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation verschiedene Aspekte der Akute Phase Reaktion untersucht werden. Ein wesentlicher Untersuchungsgegenstand war der Verlauf unterschiedlicher Akute Phase Proteine und von Procalcitonin nach kardiopulmonaler Reanimation sowie ein Vergleich der Stimulation der Akute Phase Proteine mit verschiedenen klinischen Parametern. Ebenso wurde das Verhalten der Akute Phase Proteine bei gesunden Probanden unter kontrollierter systemischer Hypoxie untersucht, um einen Anhalt für das Ausmaß der Hypoxie-induzierten Stimulation der Akute Phase Reaktion zu erhalten. Außerdem wurde betrachtet, welche der gemessenen Parameter sich für die Diagnose einer im Anschluss an die Reanimation auftretenden Ventilator-assoziierten Pneumonie eignen.

In die Untersuchung wurden 33 Patienten nach primär erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation eingeschlossen. Zum Vergleich wurden auch 7 freiwillige Probanden untersucht, die sich einer hypobaren Hypoxie ausgesetzt hatten. Im Rahmen der Untersuchungen ergaben sich dabei folgende Resultate:

- 1) Die Akute Phase Reaktion und die untersuchten Akute Phase Proteine – CRP, Serum Amyloid A,  $\alpha$ 1-Antitrypsin,  $\alpha$ 1-saures Glycoprotein, Haptoglobin und Transferrin – verhalten sich im Zeitverlauf und in den relativen Konzentrationsänderungen ähnlich wie dies in der Literatur für Akute Phase Reaktionen anderer Genese beschrieben ist. Dabei zeigt sich im Vergleich der verschiedenen Patienten jedoch kein einheitliches Muster. Auch das Procalcitonin zeigt gewisse Charakteristika eines Akute Phase Proteins. Anhand der vorliegenden Daten kann allerdings nicht abschließend beurteilt werden, ob es zu den Akute Phase Proteinen gerechnet werden kann.

- 2) Die durch die Akute Phase Reaktion bedingten Konzentrationsänderungen der Akute Phase Proteine treten bei allen Patienten unabhängig von ihrem individuellen Krankheitsverlauf und insbesondere unabhängig von der Dauer der Anoxie, dem neurologischen Outcome und einer eventuellen infektiösen Komplikation auf. Es kann deshalb geschlossen werden, dass nach einem Herzkreislaufstillstand mit nachfolgender kardiopulmonaler Reanimation unabhängig von der Ursache regelmäßig eine Akute Phase Reaktion auftritt.
- 3) Der durch den Herzkreislaufstillstand bedingte Sauerstoffmangel reicht zur Erklärung der Akute Phase Reaktion als alleinige Ursache vermutlich nicht aus. Dies ergibt sich daraus, dass die einer hypobaren Hypoxie ausgesetzten Probanden keine Akute Phase Reaktion zeigten, obwohl ein Anstieg der Erythropoetin-Konzentration anzeigte, dass eine Aktivierung der sauerstoffabhängigen Genexpression statt fand. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass entweder zum Auslösen einer Akute Phase Reaktion ein sehr starker hypoxischer Stimulus erforderlich ist, der unter den Versuchsbedingungen – entsprechend 4000 m Höhe – nicht erreicht wurde oder die Akute Phase Reaktion erst durch das Zusammenspiel mit der nachfolgenden Reoxygenierung entsteht.
- 4) Für die frühzeitige Erkennung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie als Komplikation nach kardiopulmonaler Reanimation sind die untersuchten Akute Phase Parameter ungeeignet, da ihr Verlauf dadurch nicht beeinflusst wird. Procalcitonin zeigte hingegen bereits frühzeitig im Verlauf deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne nachfolgenden Infekt. Als bester Vorhersagewert für eine infektiöse Komplikation nach kardiopulmonaler Reanimation erwies sich dabei das Erreichen eines Grenzwertes von 1,4 µg/l.

---

## 7 Literatur

- [1] Negovsky, Vladimir A.: Postresuscitation disease, *Critical Care Medicine* 16 (1988) 942-946.
- [2] Negovsky, Vladimir A., Gurvitch, Alexander M.: Post-resuscitation disease - a new nosological entity. Its reality and significance, *Resuscitation* 30 (1995) 23-27.
- [3] Safar, Peter: Resuscitation from clinical death: Pathophysiologic limits and therapeutic potentials, *Critical Care Medicine* 16 (1988) 923-941.
- [4] Cerchiari, E.L.: The postresuscitation syndrome, *Minerva Anestesiologica* 60 (1994) 563-566.
- [5] Hotchkiss, Richard S., Karl, Irene E.: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis, *Journal of the American Medical Association* 267 (1992) 1503-1510.
- [6] Wenger, Roland H., Rolfs, Andreas, Marti, Hugo H., Bauer, Christian, Gassmann, Max: Hypoxia, a novel inducer of acute phase gene expression in a human hepatoma cell line, *Journal of Biological Chemistry* 270 (1995) 27865-27870.
- [7] 1985 National Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care: Standards and Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) and Emergency Cardiac Care (ECC), *Journal of the American Medical Association* 255 (1986) 2905-2985.
- [8] Hofgärtner, F., Messelken, M., Stebich, M., Milewski, P., Sigel, H.: Präklinische Reanimation - Welche Faktoren beeinflussen den Langzeitverlauf ?, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 120 (1995) 1267-1272.
- [9] Sterz, Fritz, Janata, Karin, Kürkciyan, Istepan, Müllner, Markus, Malzer, Reinhard, Schreiber, Wolfgang: Possibilities of Brain Protection with Tirilazad after Cardiac Arrest, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 22 (1996) 105-112.
- [10] Bergmann, H.: Die wissenschaftliche Basis der kardiopulmonalen und zerebralen Reanimation, *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 27 (1992) 196-204.

- 
- [11] Stiell, Ian G., Wells, George A., Field, Brian J., Spaite, Daniel W., De Maio, Valerie J., Ward, Roxanne, Munkley, Douglas P., Lyver, Marion B., Luinstra, Lorraine G., Campeau, Tony, Maloney, Justin, Dagnone, Eugene: Improved Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survival Through the Inexpensive Optimization of an Existing Defibrillation Program, *Journal of the American Medical Association* 281 (1999) 1175-1181.
- [12] Cobb, Leonard A., Fahrenbruch, Carol E., Walsh, Thomas R., Copass, Michael K., Olsufka, Michele, Breskin, Maryann, Hallstrom, Alfred P.: Influence of Cardiopulmonary Resuscitation Prior to Defibrillation in Patients With Out-of-Hospital Ventricular Fibrillation, *Journal of the American Medical Association* 281 (1999) 1182-1188.
- [13] Schwid, Howard A., Rooke, G. Alec, Ross, Brian K., Sivarajan, Murali: Use of a computerized advanced cardiac life support simulator improves retention of advanced cardiac life support guidelines better than a textbook review, *Critical Care Medicine* 27 (1999) 821-824.
- [14] Pepe, Paul E., Abramson, Norman S., Brown, Charles G.: ACLS - Does it really work ?, *Annals of Emergency Medicine* 23 (1994) 1037-1041.
- [15] Torres, Norman E., White, Roger D.: Current Concepts in Cardiopulmonary Resuscitation, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11 (1997) 391-407.
- [16] Safar, Peter: Effects of the postresuscitation syndrome on cerebral recovery from cardiac arrest, *Critical Care Medicine* 13 (1985) 932-935.
- [17] Safar, Peter: Cerebral Resuscitation After Cardiac Arrest: Research Initiatives and Future Directions, *Annals of Emergency Medicine* 22 (1993) 324-349.
- [18] Berek, Klaus, Jeschow, Mario, Aichner, Franz: The Prognostication of Cerebral Hypoxia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Adults, *European Neurology* 37 (1997) 135-145.
- [19] Chamberlain, Douglas, Cummins, Richard O., Abramson, N., Allen, Mervyn, Baskett, Peter, Becker, Lance, Bossaert, Leo, Delooz, Herman, Dick, Wolfgang, Eisenberg, Mickey, Evans, Thomas, Holmberg, Stig, Kerber, Richard, Mullie, Arsene, Ornato, Joseph P., Sandoe, Eric, Skulberg, Andreas, Tunstall-Pedoe, Hugh, Swanson, Richard, Thies, William: Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the 'Utstein style', *Resuscitation* 22 (1991) 1-26.

- 
- [20] Schörkhuber, Waltraud, Kittler, Harald, Sterz, Fritz, Behringer, Wilhelm, Holzer, Michael, Frossard, Martin, Spitzauer, Susanne, Laggner, Anton N.: Time course of serum neuron-specific enolase - A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest, *Stroke* 30 (1999) 1598-1603.
- [21] Rogove, Herbert J., Safar, Peter, Sutton-Tyrrell, Kim, Abramson, Norman S.: Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation, *Critical Care Medicine* 23 (1995) 18-25.
- [22] Bassetti, C., Bomio, Fulvio, Mathis, Johannes, Hess, Christian W.: Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 61 (1996) 610-615.
- [23] Neumann, A., Schneider, K., Schuster, A., Waydhas, Ch.: Reanimation im Notarztwagen - Welche Faktoren die Überlebensrate beeinflussen, *Notfallmedizin* 16 (1990) 838-847.
- [24] Juchems, R., Jacob, E., Frese, W., Roth, H.J.: Kardiopulmonale Reanimation: Vergleich der Erfolgsquoten der prä- und intrahospital begonnenen Reanimationen, *Intensivmedizin* 25 (1988) 420-424.
- [25] Rozenbaum, Eliezer A., Shenkman, Louis: Predicting outcome of in-hospital cardiopulmonary resuscitation, *Critical Care Medicine* 16 (1988) 583-586.
- [26] Cobb, Leonard A., Weaver, Douglas W., Fahrenbruch, Carol E., Hallstrom, Alfred P., Copass, Michael K.: Community-Based Interventions for Sudden Cardiac Death, *Circulation* 85 (1992) I-98-I-102.
- [27] Eisenberg, Mickey S., Horwood, Bruce T., Cummins, Richard O., Reynolds-Haertle, R., Hearne, Thomas R.: Cardiac Arrest and Resuscitation: A Tale of 29 Cities, *Annals of Emergency Medicine* 19 (1990) 179-186.
- [28] Becker, Lance B., Ostrander, May Pat, Barrett, John, Kondos, George T.: Outcome of CPR in a Large Metropolitan Area - Where are the Survivors ?, *Annals of Emergency Medicine* 20 (1991) 355-361.
- [29] Peterson, Michael W., Schwartz, David A., Moseley, Pope L.: Outcome after Cardiopulmonary Resuscitation in a Medical Intensive Care Unit, *Chest* 100 (1991) 168-174.
- [30] Grubb, N.R., Elton, R.A., Fox, K.A.A.: In-hospital mortality after out-of-hospital cardiac arrest, *Lancet* 346 (1995) 417-421.

- 
- [31] Taffet, George E., Teasdale, Thomas A., Luchi, Robert J.: In-Hospital Cardiopulmonary Resuscitation, *Journal of the American Medical Association* 260 (1988) 2069-2072.
- [32] Thel, Mark C., O'Connor, Christopher M.: Cardiopulmonary resuscitation: Historical perspective to recent investigations, *American Heart Journal* 137 (1999) 39-48.
- [33] Tuchschildt, James A., Mecher, Carter E.: Predictors of Outcome from Critical Illness - Shock and Cardiopulmonary Resuscitation, *Critical Care Clinics* 10 (1994) 179-195.
- [34] Takino, M., Okada, Y.: Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation, *Intensive Care Medicine* 17 (1991) 419-420.
- [35] Müllner, Markus, Sterz, Fritz, Binder, Michael, Schreiber, Wolfgang, Deimel, Alexander, Laggner, Anton N.: Blood Glucose Concentration After Cardiopulmonary Resuscitation Influences Functional Neurological Recovery in Human Cardiac Arrest Survivors, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 17 (1997) 430-436.
- [36] Gleadle, Jonathan M., Ratcliffe, Peter J.: Hypoxia and the regulation of gene expression, *Molecular Medicine Today* 4 (1998) 122-129.
- [37] Vaangenes, Per, Ginsberg, Myron, Ebmeyer, Uwe, Ernster, Lars, Fischer, Matthias, Gisvold, Sven-Erik, Gurvitch, Alexander, Hossmann, Konstantin A., Nemoto, Edwin M., Radovsky, Ann, Severinghaus, John W., Safar, Peter, Schlichtig, Robert, Sterz, Fritz, Tonnessen, Tor, White, Robert J., Xiao, Feng, Zhou, Yuan: Cerebral resuscitation from cardiac arrest: Pathophysiologic mechanisms, *Critical Care Medicine* 24 (1996) S57-S68.
- [38] Ba, Zheng F., Wang, Ping, Koo, Douglas J., Cioffi, William G., Bland, Kirby I., Chaudry, Irshad H.: Alterations in tissue oxygen consumption and extraction after trauma and hemorrhagic shock, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 2837-2842.
- [39] Erslev, A.J.: Erythropoietin, *New England Journal of Medicine* 324 (1991) 1339-1344.
- [40] Guillemin, Karen, Krasnow, Mark A.: The hypoxic response - huffing and HIFing, *Cell* 89 (1997) 9-12.
- [41] Gassmann, Max, Wenger, Roland H.: Hif-1, a mediator of the molecular response to hypoxia, *News in physiological sciences* 12 (1997) 214-218.



- [42] Jiang, Bing-Hua, Semenza, Gregg L., Bauer, Christian, Marti, Hugo H.: Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O<sub>2</sub> tension, *American Journal of Physiology* 271 (1996) C1172-1180.
- [43] James, J. Howard, Luchette, Fred A., McCarter, Freda D., Fischer, Josef E.: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis, *Lancet* 354 (1999) 505-08.
- [44] Bone, Roger C., Balk, Robert A., Cerra, Frank B., Dellinger, R. Phillip, Fein, Alan M., Knaus, William A., Schein, Roland M.H., Sibbald, William J. (The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Chest* 101 (1992) 1644-1655.
- [45] Geppert, Alexander, Zorn, Gerlinde, Karth, Georg Delle, Haumer, Markus, Gwechenberger, Marianne, Koller-Strametz, Jeanette, Heinz, Gottfried, Huber, Kurt, Siostrzonek, Peter: Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 2360-2365.
- [46] Granger, D.Neil: Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury, *American Journal of Physiology* 255 (1988) H1269-H1275.
- [47] Shreeniwas, R., Koga, S., Karakurum, M., Pinsky, D., Kaiser, E., Brett, J., Wolitzky, B.A., Norton, C., Plocinski, J., Benjamin, W., Burns, D.K., Goldstein, A., Stern, D.: Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin-1 alpha. An autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface, *Journal of Clinical Investigation* 90 (1992) 2333-2339.
- [48] Saikumar, Pothana, Dong, Zheng, Weinberg, Joel M., Venkatachalam, M.A.: Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury, *Oncogene* 17 (1998) 3341-3349.
- [49] Buchman, Timothy G., Cabin, Deborah E., Vickers, Selwyn, Deutschman, Clifford S., Delgado, Elsa, Sussman, Marc M., Bulkley, Gregory B.: Molecular biology of circulatory shock. Part II. Expression of four groups of hepatic genes is enhanced after resuscitation from cardiogenic shock, *Surgery* 108 (1990) 559-566.

- 
- [50] Böttiger, Bernd W., Motsch, Johann, Braun, Volker, Martin, Eike, Kirschfink, Michael: Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans, *Critical Care Medicine* 30 (2002) 2473-2480.
- [51] Hoek, Terry L. Vanden: Preconditioning and postresuscitation injury, *Critical Care Medicine* 30 (2002) S172-175.
- [52] Willam, Carsten, Schindler, Ralf, Frei, Ulrich, Eckardt, Kai-Uwe: Increases in oxygen tension stimulate expression of ICAM-1 and VCAM-1 on human endothelial cells, *American Journal of Physiology* 273 (1999) H2044-H2052.
- [53] Kushner, Irving: The phenomenon of the acute phase response, *Annals of the New York Academy of Sciences* 389 (1982) 39-48.
- [54] Baumann, Heinz, Gauldie, Jack: The acute phase response, *Immunology Today* 15 (1994) 74-80.
- [55] Raynes, John G.: The acute phase response, *Biochemical Society Transactions* 22 (1994) 69-74.
- [56] Fearon, Douglas T., Locksley, Richard M.: The instructive role of innate immunity in the acquired immune response, *Science* 272 (1996) 50-54.
- [57] Moshage, Han: Cytokines and the hepatic acute phase response, *Journal of Pathology* 181 (1997) 257-266.
- [58] Ramadori, G., Christ, B.: Cytokines and the Hepatic Acute-Phase Response, *Seminars in Liver Disease* 19 (1999) 141-155.
- [59] Koj, Aleksander: Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines, *Biochimica et Biophysica Acta* 1317 (1996) 84-94.
- [60] Perlmutter, David H., Dinarello, Charles A., Punsal, Patricia I., Colten, Harvey R.: Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression, *Journal of Clinical Investigation* 78 (1986) 1349-1354.
- [61] Fantuzzi, Giamila, Dinarello, Charles A.: The inflammatory response in interleukin-1 beta-deficient mice: Comparison with other cytokine-related knock-out mice, *Journal of Leukocyte Biology* 59 (1996) 489-493.
- [62] Kopf, Manfred, Baumann, Heinz, Freer, Giulia, Freudenberg, Marina, Lamers, Marinus, Kishimoto, Tadimitsu, Zinkernagel, Rolf, Bluethmann, Horst, Köhler, Georges: Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice, *Nature* 368 (1994) 339-342.

- 
- [63] Trautwein, C., Böker, K., Manns, M.P.: Hepatocyte and immune system: acute phase reaction as a contribution to early defense mechanisms, *Gut* 35 (1994) 1163-1166.
- [64] Pober, Jordan S.: Cytokine-mediated activation of vascular endothelium, *American Journal of Pathology* 133 (1988) 426-433.
- [65] Ebersole, Jeffrey L., Cappelli, David: Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases, *Periodontology* 23 (2000) 19-49.
- [66] Papanicolau, Dimitris A., Wilder, Ronald L., Manolagas, Stavros C., Chrousos, George P.: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human diseases, *Annals of Internal Medicine* 128 (1998) 127-137.
- [67] Erdogan, Okan, Öngen, Zeki: The importance of acute phase proteins in acute coronary syndromes, *American Journal of Cardiology* 79 (1997) 1439-1440.
- [68] Chrousos, George P.: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation, *New England Journal of Medicine* 332 (1995) 1351-1362.
- [69] Trey, Joan E., Kushner, Irving: The acute phase response and the hematopoietic system: the role of cytokines, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 21 (1995) 1-18.
- [70] Kushner, Irving: Regulation of the acute phase response by cytokines, *Perspectives in Biology and Medicine* 36 (1993) 611-622.
- [71] Suffredini, Anthony F., Fantuzzi, Giamila, Badolato, Raffaele, Oppenheim, Joost J., O'Grady, Naomi P.: New insights into the biology of the acute phase response, *Journal of Clinical Immunology* 19 (1999) 203-214.
- [72] Mizock, Barry A.: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature, *American Journal of Medicine* 98 (1995) 75-84.
- [73] Koj, Aleksander : Termination of Acute-Phase Response: Role of Some Cytokines and Anti-Inflammatory Drugs, *General Pharmacology* 31 (1998) 9-18.
- [74] Heinrich, Peter C., Castell, Jose V., Andus, Tilo: Interleukin-6 and the acute phase response, *Biochemical Journal* 265 (1990) 621-636.
- [75] Marinkovic, Sanja, Jahreis, Gerald P., Wong, Gordon G., Baumann, Heinz: IL-6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo, *Journal of Immunology* 142 (1989) 808-812.

- 
- [76] Cucianu, M., Plesca, Luminita, Bodizs, G., Colhon, D., Brudasca, Ioana: Acute phase reaction and the hemostatic balance, *Romanian Journal of Internal Medicine* 34 (1996) 13-18.
- [77] Dandona, Paresh, Nix, David, Wilson, Michael F., Aljada, Ahmad, Love, John, Assicot, Marcel, Bohoun, Claude: Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79 (1994) 1605-1608.
- [78] Tilg, H., Dinarello, C.A., Mier, J.W.: IL-6 and APPs: Anti-inflammatory and immunosuppressive mediators, *Immunology Today* 18 (1997) 428-432.
- [79] Feldmann, Gerard, Scoazec, Jean Yves, Racine, Lorraine, Bernuau, Dominique: Functional hepatocellular heterogeneity for the production of plasma proteins, *Enzyme* 46 (1992) 139-154.
- [80] Jungermann, Kurt, Katz, Norbert: Functional Specialization of Different Hepatocyte Populations, *Physiological Reviews* 69 (1989) 708-764.
- [81] Gabay, Cem, Kushner, Irving: Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation, *New England Journal of Medicine* 340 (1999) 448-454.
- [82] Pannen, Benedikt H.J., Robothan, James L.: The Acute-Phase Response, *New Horizons* 3 (1995) 183-196.
- [83] Kalmovarian, Nuanthip, Friedrichs, William E., O'Brien, Houston V., Linehan, Leslie A., Bowman, B.H., Yang, Funmei: Extrahepatic expression of plasma protein genes during inflammation, *Inflammation* 15 (1991) 369-379.
- [84] Mackiewicz, Andrzej, Speroff, Theodore, Ganapathi, Mahrukh K., Kushner, Irving: Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines, *Journal of Immunology* 146 (1991) 3032-7.
- [85] Schultz, Duane R., Arnold, Patricia I.: Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 20 (1990) 129-147.
- [86] Szalai, Alexander J., van Ginkel, Frederik W., Wang, Yue, McGhee, Jerry R., Volanakis, John E.: Complement-Dependent Acute-Phase Expression of C-Reactive Protein and Serum Amyloid P-Component, *Journal of Immunology* 165 (2000) 1030-1035.
- [87] Maury, C.P.J.: Comparative study of serum amyloid A protein and C-reactive protein in disease, *Clinical Science* 68 (1985) 233-238.

- 
- [88] Morley, John J., Kushner, Irving: Serum C-reactive protein levels in disease, *Annals of the New York Academy of Sciences* 389 (1982) 406-418.
- [89] Nijsten, Maarten W.N., Olinga, Peter, The, T. Hauw, de Vries, Elisabeth G.E., Koops, Heimen Schraffordt, Groothuis, Geny M.M., Limburg, Pieter C., ten Duis, Henk J., Moshage, Han, Hoekstra, Harald J., Bijzet, J., Zwaveling, Jan H.: Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 458-461.
- [90] Vigushin, David M., Pepys, Mark B., Hawkins, Philip N.: Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease, *Journal of Clinical Investigation* 91 (1993) 1351-1357.
- [91] Macintyre, Stephen S.: C-Reactive Protein, *Methods in Enzymology* 163 (1988) 383-399.
- [92] Szalai, Alexander J., Agrawal, Alok, Greenhough, Trevor J., Volanakis, John E.: C-Reactive Protein: Structural Biology and Host Defense Function, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 37 (1999) 265-270.
- [93] Xu, Luoling, Badolato, Raffaele, Murphy, William J., Longo, Dan L., Anver, Miriam, Hale, Shirley, Oppenheim, Joost J., Wang, Ji Ming: A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion., *Journal of Immunology* 155 (1995) 1184-1190.
- [94] Marhaug, G., Dowton, S.B.: Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid, *Baillière's Clinical Rheumatology* 8 (1994) 553-573.
- [95] Benditt, Earl P., Eriksen, Nils, Meek, Rick L.: Serum Amyloid A Protein, *Methods in Enzymology* 163 (1988) 510-523.
- [96] Badolato, Raffaele, Wang, Ji Ming, Murphy, William J., Lloyd, Andrew R., Michiel, Dennis F., Bausserman, Linda L., Kelvin, David J., Oppenheim, Joost J.: Serum amyloid A is a chemoattractant: Induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes, *Journal of Experimental Medicine* 180 (1994) 203-209.
- [97] Arnaud, Phillipe, Miribel, Laurent, Roux, Anne Francoise: Alpha1-Acid Glycoprotein, *Methods in Enzymology* 163 (1988) 418-430.
- [98] Bowman, Barbara H., Barnett, Don R., Lum, Jean B., Yang, Funmei: Haptoglobin, *Methods in Enzymology* 163 (1988) 452-474.

- 
- [99] D'Armiento, Jeanine, Dalal, Seema S., Chada, Kiran: Tissue, temporal and inducible expression pattern of haptoglobin in mice, *Gene* 195 (1997) 19-27.
- [100] Arnaud, Phillipe, Chapuis-Cellier, Colette: Alpha1-Antitrypsin, *Methods in Enzymology* 163 (1988) 400-418.
- [101] Assicot, Marcel, Gendrel, Dominique, Carsin, Herve, Raymond, Josette, Guilbaud, Jean, Bohuon, Claude: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* 341 (1993) 515-518.
- [102] Gendrel, D., Bohuon, C.: Procalcitonin, a marker of bacterial infection, *Infection* 25 (1997) 133-134.
- [103] Russwurm, Stefan, Wiederhold, Matthias, Oberhoffer, Mathias, Stonans, Ilmars, Zipfel, Peter F., Reinhart, Konrad: Molecular Aspects and Natural Source of Procalcitonin, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 37 (1999) 789-797.
- [104] Nylen, Eric S., Whang, Kevin T., Snider, Richard H., Steinwald, Paul M., White, Jon C., Becker, Kenneth L.: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis, *Critical Care Medicine* 26 (1998) 1001-1006.
- [105] Steinwald, Paul M., Whang, Kevin T., Becker, Kenneth L., Snider, Richard H., Nylen, Eric S., White, Jon C.: Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis, *Critical Care* 3 (1999) 11-16.
- [106] Marik, Paul E.: Definition of sepsis: Not quite time to dump SIRS?, *Critical Care Medicine* 30 (2002) 706-708.
- [107] Whang, Keven T., Vath, Steven D., Becker, Kenneth L., Snider, Richard H., Nylen, Eric S., Muller, Beat, Li, Qichang, Tamarkin, Lawrence, White, Jon C.: Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis, *Shock* 14 (2000) 73-78.
- [108] Rothenburger, Markus, Markewitz, Andreas, Lenz, Thomas, Kaulbach, Hans-Georg, Marohl, Klaus, Kuhlmann, Wolf-Dieter, Weinhold, Christian: Detection of Acute Phase Response and Infection. The Role of Procalcitonin and C-Reactive Protein., *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 37 (1999) 275-279.
- [109] Oberhoffer, M., Karzai, W., Meier-Hellmann, A., Reinhart, K.: Procalcitonin - Ein neuer diagnostischer Parameter bei schweren Infektionen und Sepsis, *Anaesthesist* 47 (1998) 581-587.

- [110] Gerard, Y., Hober, D., Petitjean, S., Assicot, M., Bohoun, C., Mouton, Y., Wattre, P.: High Serum Procalcitonin Level in a 4-Year-Old Liver Transplant Recipient with a Disseminated Candidiasis, *Infection* 23 (1995) 310-311.
- [111] Davis, T.M.E., Assicot, M., Bohoun, C., St John, A., Li, Guo Qiao, Anh, Trinh Kim: Serum procalcitonin concentrations in acute malaria, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88 (1994) 670-671.
- [112] Yan, Shi Fang, Tritto, Isabella, Pinsky, David, Liao, Hui, Huang, James, Fuller, Gerald, Brett, Jerold, May, Lester, Stern, David: Induction of interleukin 6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells - Central role of the binding site for nuclear factor-IL-6, *Journal of Biological Chemistry* 270 (1995) 11463-11471.
- [113] Rolfs, Andreas, Kvietikova, Ivica, Gassmann, Max, Wenger, Roland H.: Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1, *Journal of Biological Chemistry* 272 (1997) 20055-20062.
- [114] Simpson, R.J.: Effect of hypoxic exposure on iron absorption in heterozygous hypotransferrinaemic mice, *Annals of Hematology* 65 (1992) 260-264.
- [115] Klausen, Tom, Olsen, Niels Vidiendal, Poulson, Troels Dirch, Richalet, Jean-Paul, Pedersen, Bente Klarlund: Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans, *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 76 (1997) 480-482.
- [116] Klokke, M., Kharazmi, A., Galbo, H., Bygbjerg, I., Pedersen, B.K.: Influence of in vivo hypobaric hypoxia on function of lymphocytes, neutrocytes, natural killer cells, and cytokines, *Journal of Applied Physiology* 74 (1993) 1100-1106.
- [117] Hartmann, G., Tschöp, M., Fischer, R., Bidlingmaier, C., Riepl, R., Tschöp, K., Hautmann, H., Endres, S., Toepfer, M.: High Altitude increases circulating Interleukin-6, Interleukin-1 Receptor Antagonist and C-reactive Protein, *Cytokine* 12 (2000) 246-252.
- [118] Osterloh, Kurt R.S., Simpson, R.J., Snape, S., Peters, T.J.: Intestinal Iron Absorption and Mucosal Transferrin in Rats Subjected to Hypoxia, *Blut* 55 (1987) 421-431.
- [119] Cabin, Deborah E., Buchman, Timothy G.: Molecular biology of circulatory shock. Part III. Human hepatoblastoma (HepG2) cells demonstrate two patterns of shock-induced gene expression that are independent, exclusive, and prioritized, *Surgery* 108 (1990) 902-912.

- 
- [120] Buchman, Timothy G., Cabin, Deborah E., Porter, John M., Bulkley, Gregory B.: Change in hepatic gene expression after shock/resuscitation, *Surgery* 106 (1989) 283-291.
- [121] Men, Zhi Hong, Dyer, Kevin, Billiar, Timothy R., Tweardy, David J.: Essential role for IL-6 in postresuscitation inflammation in hemorrhagic shock, *American Journal of Physiology* 280 (2001) C343-C351.
- [122] Rosenson, Robert S.: Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism, *Journal of the American College of Cardiology* 22 (1993) 933-940.
- [123] Noma, A., Abe, A., Maeda, S., Seishima, M., Makino, K., Yano, Y., Shimokawa, K.: Lp(a): an acute-phase reactant? , *Chemistry and Physics of Lipids* 67 (1994) 411-417.
- [124] Lecharny, Jean-Baptiste, Khater, Daniele, Bronchard, Régis, Philip, Ivan, Durand, Geneviève, Desmots, Jean-Marie, Dehoux, Monique: Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery, *Critical Care Medicine* 29 (2001) 323-325.
- [125] Berendes, Elmar, Möllhoff, Thomas, Van Aken, Hugo, Erren, Michael, Deng, Mario C., Loick, Heinz Michael: Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass, *Critical Care Medicine* 25 (1997) 1527-1533.
- [126] Whicher, John, Biasucci, Luigi, Rifai, Nader: Inflammation, the Acute Phase Response and Atherosclerosis, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 37 (1999) 495-503.
- [127] Gaussorgus, P., Gueugniaud, P.-Y., Vedrinne, J.-M., Salord, F., Mercatello, A., Robert, D.: Bacteremia following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation, *Intensive Care Medicine* 14 (1988) 575-577.
- [128] Bonten, M.J.M.: Controversies on diagnosis and prevention of ventilator associated pneumonia, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 34 (1999) 199-204.
- [129] Muckart, David J. J., Bhagwanjee, Satish: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients, *Critical Care Medicine* 25 (1997) 1789-1795.



- [130] Ugarte, Hector, Silva, Eliezer, Mercan, Dany, De Mendonca, Arnaldo, Vincent, Jean-Louis: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit, *Critical Care Medicine* 27 (1999) 498-504.
- [131] Reinhart, K., Karzai, W., Meisner, M.: Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection, *Intensive Care Medicine* 26 (2000) 1193-1200.
- [132] Eberhard, O.K., Haubitz, M., Brunkhorst, F.M., Kliem, V., Koch, K.M., Brunkhorst, R.: Usefulness of Procalcitonin for Differentiation between Activity of Systemic Autoimmune Disease (Systemic Lupus Erythematoses / Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis) and Invasive Bacterial Infection, *Arthritis & Rheumatism* 40 (1997) 1250-1256.
- [133] Brunkhorst, Frank M., Eberhard, Oliver K., Brunkhorst, Reinhard: Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin, *Critical Care Medicine* 27 (1999) 2172-2176.
- [134] Kuse, Ernst-R., Langefeld, Iris, Jaeger, Karsten, Kulpmann, Wolf-R.: Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation - A variable to differentiate acute rejection from infection, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 555-559.
- [135] Whang, Kevin T., Steinwald, Paul M., White, Jon C., Nysten, Eric S., Snider, Richard H., Simon, Gary L., Goldberg, Robin L., Becker, Kenneth L.: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 (1998) 3296-301.
- [136] Müller, Beat, Becker, Kenneth L., Schächinger, Hartmut, Rickenbacher, Peter R., Huber, Peter R., Zimmerli, Werner, Ritz, Rudolf: Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 977-983.
- [137] Meisner, M., Tschaikowsky, K., Palmaers, T., Schmidt, J.: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA-scores during the course of sepsis and MODS, *Critical Care* 3 (1999) 45-50.
- [138] Gendrel, Dominique, Assicot, Marcel, Raymond, Josette, Moulin, Florence, Francoual, Christine, Badoual, Jean, Bohoun, Claude: Procalcitonin as a

- marker for the early diagnosis of neonatal infection, *Journal of Pediatrics* 128 (1996) 570-573.
- [139] Monneret, G., Labaune, J.M., Isaac, C., Bienvenu, F., Putet, G., Bienvenu, J.: Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections, *Acta Paediatrica* 86 (1997) 209-212.
- [140] Gendrel, Dominique, Raymond, Josette, Coste, Joel, Moulin, Florence, Lorrot, Mathie, Guerin, Sylvie, Ravilly, Sophie, Lefevre, Herve, Royer, Catherine, Lacombe, Catherine, Palmer, Pierre, Bohuon, Claude: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections, *Pediatric Infectious Disease Journal* 18 (1999) 875-81.
- [141] Gendrel, Dominique, Raymond, Josette, Assicot, Marcel, Moulin, Florence, Iniguez, Jean-Luc, Lebon, Pierre, Bohoun, Claude: Measurement of Procalcitonin Levels in Children with Bacterial or Viral Meningitis, *Clinical Infectious Diseases* 24 (1997) 1240-1242.
- [142] Schwarz, Stefan, Bertram, Markus, Schwab, Stefan, Andrassy, Konrad, Hacke, Werner: Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 1828-32.
- [143] Rau, B., Steinbach, G., Baumgart, K., Gansauge, F., Grünert, A., Beger, H.G.: The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in pancreatitis, *Intensive Care Medicine* 26 (2000) S159-64.
- [144] Nylen, Eric S., Snider, Richard H., Thompson, Keith A., Rohatgi, Prashant, Becker, Kenneth, L.: Pneumonitis-Associated Hyperprocalcitoninemia, *American Journal of the Medical Sciences* 312 (1996) 12-18.
- [145] Eckardt, Kai-Uwe, Boutellier, Urs, Kurtz, Armin, Schopen, Michael, Koller, Erwin A., Bauer, Christoph: Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia, *Journal of Applied Physiology* 66 (1989) 1785-1788.
- [146] Veneman, T. F., van Dijk, G.W., Boereboom, F., Joore, H., Savelkoul, T. J. F.: Prediction of outcome after resuscitation in a case of electrocution, *Intensive Care Medicine* 24 (1998) 255-257.
- [147] Perdiz, Pilar, Wachter, Niels, Laredo-Sanchez, Fernando, Cherem, Jose Halabe, Lifshitz, Alberto: Circadian variation of human acute phase response, *Archives of Medical Research* 27 (1996) 157-163.

- 
- [148] Clark, Geraldine H., Fraser, Callum G.: Biological variation of acute phase proteins, *Annals of Clinical Biochemistry* 30 (1993) 373-376.
- [149] Eckardt, K.-U., Kurtz, A., Hirth, P., Scigalla, P., Wieczorek, L., Bauer, C.: Evaluation of the stability of human erythropoietin in samples for radioimmunoassay, *Klinische Wochenschrift* 66 (1988) 241-245.
- [150] Karzai, W., Oberhoffer, M., Meier-Hellmann, A., Reinhart, K.: Procalcitonin - A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infections, *Infection* 25 (1997) 329-334.
- [151] Brunkhorst, F.M., Wegscheider, K., Forycki, Z.F., Brunkhorst, R. : Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock, *Intensive Care Medicine* 26 (2000) S148-52.
- [152] Remskar, Mojca, Horvat, Matija, Hojker, Sergej, Noc, Marko: Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction, *Wiener Klinische Wochenschrift* 114 (2002) 205-210.
- [153] Kushner, Irving, Rzewnicki, Debra L.: The acute phase response: General aspects, *Baillière's Clinical Rheumatology* 8 (1994) 513-530.
- [154] Fey, Georg H., Gauldie, J.: The Acute Phase Response of the Liver in Inflammation, *Progress in Liver Diseases* 9 (1990) 89-116.
- [155] Steel, Diana M., Whitehead, Alexander S.: The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein, *Immunology Today* 15 (1994) 81-88.
- [156] Eckardt, Kai-Uwe, Kurtz, Armin, Bauer, Christian: Triggering of erythropoietin production by hypoxia is inhibited by respiratory and metabolic acidosis, *American Journal of Physiology* 258 (1990) R678-R683.
- [157] Ahsen, Nicolas von, Müller, Christian, Serke, Stefan, Frei, Ulrich, Eckardt, Kai-Uwe: Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients, *Critical Care Medicine* 27 (1999) 2630-2639.
- [158] Lorentz, A., Eckardt, K.-U., Osswald, P.M., Kruse, C.: Perioperative plasma erythropoietin levels in hip arthroplasty, *Annals of Hematology* 68 (1994) 117-124.
- [159] Pavlicek, V., Marti, H.H., Grad, S., Gibbs, J.S.R., Kol, C., Wenger, R.H., Gassmann, M., Kohl, J., Maly, F.E., Oelz, O., Koller, E.A., Schirlo, C.: Effects of hypobaric hypoxia on vascular endothelial growth factor and the acute phase

- response in subjects who are susceptible to high-altitude pulmonary oedema, *European Journal of Applied Physiology* 81 (2000) 497-503.
- [160] Maes, Michael, Hendriks, Dirk, van Gastel, An, Demedts, Paul, Wauters, Annick, Neels, Hugo, Janca, Aleksandar, Scharpe, Simon: Effects of psychological stress on serum immunoglobulin, complement and acute phase protein concentrations in normal volunteers, *Psychoneuroendocrinology* 22 (1997) 397-409.
- [161] Abel, J., Spannbrucker, N., Fandrey, J., Jelkmann, W.: Serum erythropoietin levels in patients with sepsis and septic shock, *European Journal of Haematology* 57 (1996) 359-363.
- [162] Ragsdale, D. Nicholas, Proctor, Kenneth G.: Acadesine and intestinal barrier function after hemorrhagic shock and resuscitation, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 3876-3884.
- [163] Morris, Todd J., Dries, David J.: Gut protection: Why and how, *Critical Care Medicine* 29 (2001) 1636-1637.
- [164] Smith, Michael D., Supputtamongkol, Yupin, Chaowagul, Wipada, Assicot, Marcel, Bohuon, Claude, Petitjean, Sylvie, White, Nicholas, J.: Elevated Serum Procalcitonin Levels in Patients with Melioidosis, *Clinical Infectious Diseases* 20 (1995) 641-645.
- [165] Schröder, J., Staubach, K.-H., Zabel, P., Stüber, F., Kremer, B.: Procalcitonin as a marker of severity in septic shock, *Langenbeck's Archives of Surgery* 384 (1999) 33-38.
- [166] Cheval, C., Timsit, J. F., Garrouste-Orgeas, M., Assicot, M., de Jonghe, B., Misset, B., Bohoun, C., Carlet, J.: Procalcitonin is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients, *Intensive Care Medicine* 26 (2000) S153-158.
- [167] Dofferhoff, Anthonius S.M., Bom, Victor J.J., de Vries-Hospers, Hilly G., van Ingen, Jan, van der Meer, Jan, Hazenberg, Bouke P.C., Mulder, Paula O.M., Weits, Jan: Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans, *Critical Care Medicine* 20 (1992) 185-192.
- [168] Wanner, Guido A., Keel, Marius, Steckholzer, Ursula, Beier, Wilfried, Stocker, Reto, Ertel, Wolfgang: Relationship between pocalcitonin plasma levels and

- severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients, *Critical Care Medicine* 28 (2000) 950-957.
- [169] De Werra, Isabelle, Jaccard, Christian, Corradin, Sally Betz, Chiolero, Rene, Yersin, Bertrand, Gallati, Harald, Assicot, Marcel, Bohuon, Claude, Baumgartner, Jean-Daniel, Glausner, Michel P., Heumann, Didier: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia, *Critical Care Medicine* 25 (1997) 607-613.
- [170] Olaison, Lars, Hogevik, Harriet, Alestig, Kjell: Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis, *Archives of Internal Medicine* 157 (1997) 885-892.
- [171] Yentis, S.M., Soni, N., Sheldon, J.: C-reactive Protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit, *Intensive Care Medicine* 21 (1995) 602-605.
- [172] Whicher, J.T., Evans, S.W.: Acute phase proteins, *Hospital Update* 15 (1990) 899-905.
- [173] Reny, Jean-Luc, Vuagnat, Albert, Ract, Catherine, Benoit, Marie-Odile, Safar, Michel, Fagon, Jean-Yves: Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients, *Critical Care Medicine* 30 (2002) 529-535.

## **Danksagung**

Eine wissenschaftliche Arbeit wie diese wird erst durch die Unterstützung Vieler zu einem Gesamtpaket. Mein Dank gilt deshalb allen Wegbegleitern, die mir hilfreich zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt und Dr. Michael Oppert aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin am Campus Virchow-Klinikum der Charité. Ihre vielen Ratschläge und die wertvollen Diskussionen haben mich stets auf meinem Weg bestärkt und beim Überwinden mancher Hürde geholfen. Prof. Dr. Kai-Uwe Eckardt danke ich außerdem für die Überlassung des Themas. Mein Dank gilt aber auch Prof. Dr. Ulrich Frei, dem Direktor der Klinik, dem ich die Möglichkeit zu verdanken habe die Untersuchung in seiner Klinik durchführen zu können sowie den Teams der Intensivstationen 43 und 47 für Ihre Geduld mit einem weiteren Doktoranden.

Weiterer Dank gilt den vielen Helfern aus dem Zentrallabor des Campus Virchow-Klinikum, die mir den Zugang zu Proben und Analyseergebnissen ermöglichten. Besonderer Dank gilt dabei Dr. Christian Müller, der für meine Bitten stets ein offenes Ohr hatte und Renate Moritz aus seiner Arbeitsgruppe, die mich bei den vielen manuellen PCT-Bestimmungen unterstützt hat. Außerdem danke ich Prof. Dr. Christoph H. Gleiter aus der Abteilung Klinische Pharmakologie am Universitätsklinikum Tübingen für die Möglichkeit, Proben von Hypoxie-Probanden untersuchen zu können.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für den unerschütterlichen Glauben an den Erfolg meiner Arbeit. Meinen Schwiegereltern danke ich für einen ruhigen Platz unter dem Apfelbaum nebst Stromanschluss für mein ausgelaugtes Notebook. Allerherzlichster Dank gilt meiner Frau Tamara, ohne deren Durchhalteparolen ich längst noch nicht am Ziel wäre und die trotz ihrer eigenen Dissertation stets Zeit zum Korrekturlesen und für Diskussionen hatte.

Berlin, im Februar 2004

Albrecht Reinicke

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, sie auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 26.03.2004

Albrecht Reinicke