

Die Diagnose der Sepsis

The diagnosis of sepsis

► **Summary** The early diagnosis of sepsis is mandatory for the further reduction of mortality due to sepsis. Current findings exist that accentuate the role of the time factor, comparable with acute myocardial infarction or

with ischemic stroke. On the other hand, there are no generally accepted diagnostics for sepsis, realizing the demands of early diagnosis and based on the physician's experience.

The diagnostics start with the recognition of the inflammatory reaction caused by infection (at least 2 of 4 criteria of inflammatory reaction have to be fulfilled). This definition has high sensitivity, but remarkably lower specificity and it leads either to too frequent admissions or only to hospitalization in case of a complicating organ failure. Making a careful history and knowledge about sepsis are essential for the out-patient department physicians. In addition to the varying pictures of sepsis, the clinicians have laboratory findings available, most of all procalcitonin. Patients have to be considered as septic with a serum PCT level higher than 1 ng/ml particularly when clinical signs do not exclude sepsis and in cases of positive blood cultures. Initially PCT is a product of macrophages if the defense reaction starts, but it becomes an infection marker, when the serum PCT level declines less than the half life falls.

► **Key words** Sepsis – diagnosis – infection marker – procalcitonin – inflammatory response

► **Zusammenfassung** Die frühe Diagnostik der Sepsis ist das Nadelöhr für die weitere Senkung der Sepsissterblichkeit. Inzwischen liegen Befunde vor, dass, vergleichbar mit akutem Myokardinfarkt und Schlaganfall, dem Faktor Zeit eine wichtige Rolle zukommt. Demgegenüber gibt es keine allgemein akzeptierte Sepsisdiagnostik, die der Forderung nach früher Diagnose und der Unabhängigkeit vom Erfahrungsstand des jeweiligen Arztes Rechnung tragen könnte.

Ausgangspunkt der Diagnose ist die durch Infektion hervorgerufene inflammatorische Reaktion (mindestens 2 von 4 SIRS-Kriterien erfüllt), die eine hohe Sensitivität, aber eine geringe Spezifität besitzt. Hier besteht das Dilemma für die ambulant tätigen Ärzte, die dann entweder zu häufig einweisen oder erst einweisen, wenn die Sepsis zum Organversagen geführt hat. Der ambulante Arzt kommt um das sorgfältige Erheben der Anamnese und das Wissen der Befunde bei Sepsis nicht herum. Ärzten von Notaufnahmen und klinisch tätigen Ärzten steht neben dem Wissen um die variable Klinik des septischen Patienten vor allem der Laborparameter Procalcitonin zur Verfügung. Patienten mit einem PCT ≥ 1 ng/ml sollten als septisch betrachtet werden, wenn die Klinik die Sepsis nicht

Prof. Dr. L. Engelmann (✉)
Universitätsklinikum Leipzig A. ö. R.
Einheit für Multidisziplinäre
Intensivmedizin
Liebigstraße 20
04103 Leipzig, Germany
Tel.: 0341/97 12700
Fax: 0341/97 12709
E-Mail: Lothar.Engelmann@medizin.uni-
leipzig.de

ausschließt und erst recht dann, wenn positive Blutkulturbefunde vorliegen. PCT ist zunächst das Produkt der Makrophagen am Be-

ginn der Abwehrreaktion, wird aber zum Infektionsmarker, wenn der Abfall des Serum-PCT nicht dessen Halbwertszeit folgt.

► **Schlüsselwörter** Sepsis – Diagnose – Infektionsmarker – Procalcitonin – Inflammationsreaktion

Die frühe und sichere Sepsisdiagnose stellt ein wesentliches Hindernis auf dem Wege der Surviving Sepsis Campaign dar, die Sterblichkeit an der Sepsis bis 2007 um 30% zu senken [1]. Im 6-Stunden-Management-Bundle der Campaign soll die Diagnose innerhalb von 2 Stunden gestellt werden [1]. Davon ist die klinische Praxis weit entfernt. Nur 22% der Intensivärzte und gar nur 5% der übrigen Ärzte [2] definierten die Sepsis nach den ACCP/SCCM-Kriterien [3]. In deutschen Intensivstationen, die sich an der PREVALENCE-Studie beteiligten, verwenden 56,6% die Konsensuskriterien von 1992, 81,5% halten eine positive Blutkultur für essentiell für die Sepsisdiagnose, 90,5% der Leiter der Intensivstationen nutzen Labormarker für die Diagnostik, darunter 90,1% das CRP, und 96,5% halten ihre klinische Erfahrung für entscheidend. Erfreulich dagegen ist, dass immerhin schon 13,9% regelmäßig Procalcitonin (PCT) bestimmen [4]. Einen wesentlichen Meilenstein zur Verbesserung der Diagnostik dürften die S2-Leitlinien der Deutschen Sepsisgesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin darstellen [5], deren Umsetzung aber kein Selbstläufer sein wird.

ACCP/SCCM-Kriterien und Sepsisdiagnostik

■ Systemische inflammatorische Reaktion

Die systemische inflammatorische Reaktion stellt eine uniforme Reaktion des menschlichen Organismus auf jede Art von Schädigung dar. Das systemische inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) findet sich beim akuten Myokardinfarkt ebenso wie beim Polytrauma oder eben der Infektion. Wenn zwei der vier SIRS-Kriterien (Tab. 1) positiv und durch eine Infektion bedingt sind, liegt nach dem ACCP/SCCM-Konsens eine Sepsis vor. Diese übergemäß vereinfachende Definition dürfte einer der Gründe sein, weshalb die SIRS-Kriterien auch heute noch keine allgemeine Akzeptanz für die Sepsisdiagnostik gefunden haben, weil natürlich klar ist, dass nicht jedes infektbedingte SIRS eine Sepsis ist. Diese Definition hat eine hohe Sensitivität, aber eine ungleich geringere Spezifität (Im eigenen Patientengut einer internistischen Intensivstation 84% Sensitivität und 53% Spezifität). *Der Vorteil einer solchen Betrachtung*

Tab. 1 Kriterien der systemischen inflammatorischen Antwortreaktion (SIRS; nach 3) Eine systemische inflammatorische Reaktion liegt vor, wenn ≥ 2 der 4 SIRS-Kriterien positiv sind

Kriterium	Interpretation
Körper(kern)-Temperatur	Fieber ≥ 38 Grad C oder Hypothermie ≤ 36 Grad C
Tachykardie	Herzfrequenz ≥ 90 /min Die Herzfrequenz bei Patienten unter Betablockern kann auch unter 90/min liegen
Tachypnoe	Atemfrequenz ≥ 20 Atemzüge/min oder $\text{paCO}_2 \leq 33$ mmHg Maschinelle Beatmung erfüllt das Kriterium ebenfalls
Leukozytenzahl	Leukozytose ≥ 12 Gpt/l oder Leukopenie ≤ 4 Gpt/l oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild

tungsweise aber ist, die Gruppe unter den Patienten dedektiert zu haben, in der sich der septische Patient befindet. Diese Patienten einer solchermaßen fokussierten Gruppe haben solange unter Sepsisverdacht zu stehen, bis das Gegenteil bewiesen ist.

In der Klinik ist ein solches Konzept umsetzbar, nicht aber in der ambulanten Praxis. Jede Pneumonie und jeder Harnwegsinfekt hätten danach als Sepsis zu gelten und wäre stationär behandlungspflichtig. Weil das genannte Herangehen so nicht umsetzbar ist, wurde das PIRO-Konzept hinzugefügt [6]. Dabei stehen das P für Prädisposition, I für Insult, R für Response und O für Organdysfunktion. Die für eine Graduierung gedachte Punkteskala steht allerdings noch aus. Praktisch nützlich erscheint sowohl die Bewertung der Prädisposition – der durch eine Erkrankung oder Behandlung immunsupprimierte Patienten mit infektbedingter SIRS ist stärker gefährdet, eine Sepsis zu aquirieren als der immunkompetente Patient – als auch das Auftreten von Organdysfunktionen, unter denen die Dysfunktion des Zentralnervensystems mit quantitativen oder qualitativen Bewusstseinstörungen früh auftreten kann.

■ Infektion

Die Infektion ist eine unabdingbare Voraussetzung für die Sepsis. Für den Nachweis der Infektion empfiehlt sich ein systematisches Vorgehen, das sich an der Häufigkeit der möglichen Infektionsorte orientiert. Danach sind die unteren Atemwege mit etwa

Tab. 2 Systematische Fokussuche entsprechend der Häufigkeit der Infektionsherde

• untere Atemwege/Lunge
• Abdomen/Becken
– Gallenblase
– Darm
– Pankreas
– Aszites
• Urogenitalsystem
• Haut/Bindegewebe/Gelenke
• Herz
• Hirn
• Nasennebenhöhlen/Ohren
• Zähne

50%, die abdomino-pelvine Region mit 20%, die Harnwege mit 10% die häufigsten Infektionsorte bei Sepsis [7]. *In der täglichen Praxis sollte eine systematische Fokussuche erfolgen, die konsequent durchzuführen ist (Tab. 2).*

Aus dem Fokus bzw. dem infektionsverdächtigen Herd ist die Materialentnahme (Trachealsekret, Sputum, Urin, Wundabstriche, Punktate, Liquor) zur Erreger- und Resistenzbestimmung unerlässlich. Die Entnahme sollte vor dem Beginn der antimikrobiellen Therapie erfolgen, aber in keinem Falle ihren sofortigen Beginn verzögern. Zudem ist bei jeder Sepsis und jedem Sepsisverdacht die sofortige Abnahme einer Blutkultur erforderlich.

Die Wahrscheinlichkeit einer positiven Blutkultur nimmt nach Beginn der antimikrobiellen Therapie rasch ab, so dass sie dann in der Regel unergiebig und kostentreibend ist. Dagegen sind Kontrollblutkulturen zur Überprüfung des Therapieeffektes bei Endokarditis, sowie positiven Blutkulturen mit Pilzen oder Staph. aureus innerhalb der ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn sinnvoll [8].

Ein Blutkulturset besteht aus je einer aeroben und einer anaeroben Blutkulturflasche. Die Abnahme mehrerer Blutkulturen (2–4) ist im kurzem zeitlichen Nacheinander und bei Verdacht auf Endokarditis auch über einen Zeitraum von mehreren Stunden sinnvoll. Immer aber ist das jeweilige Blutkulturset mit einer neuen, durch direkte Venenpunktion gewonnenen Blutprobe zu beimpfen. Zum Nachweis einer Intravasalkatheter-assoziierten Infektion sind gepaarte Blutproben aus peripherer Vene und Katheter zu entnehmen. Pro Punktion sind etwa 20 ml Blut zu aspirieren, die auf die beiden Blutkulturflaschen verteilt werden. Um die Kontamination mit Hautkeimen zu vermeiden, ist die hygienische Händedesinfektion mit 30 s Einwirkzeit beim Entnehmenden sowie eine 60 s Einwirkzeit auf die Punktionsstelle und deren vollständige Trocknung einzuhalten. Der Transport der beimpften Blutkulturflaschen zum

mikrobiologischen Labor muss schnellstmöglich und gegen Abkühlung geschützt erfolgen. Ist eine Zwischenlagerung unvermeidbar, dann sollte diese unter Raumtemperatur stattfinden [8].

Diagnosesicherung in der fokussierten Patientengruppe

Aus der durch die hohe Sensitivität der Konsensus-Definition [3] als sepsisverdächtig bestimmten Patientengruppe sind im weiteren Untersuchungen hinzuzufügen, mit denen die Sepsis bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. *Die Diagnosesicherung erfolgt durch das klinische Bild, die positive Blutkultur und das Labor.*

■ Klinisches Bild

Die klinische Symptomatik kann von der lokalisierten Organinfektion bis hin zur schweren Allgemein-erkrankung reichen, was impliziert, dass die Symptomatik der vermeintlich lokalisierten Organinfektion eine Sepsis nicht ausschließt. So kann die Pneumonie einmal eine auf das Organ begrenzte Infektion zum anderen eine systemische Infektion sein. In beiden Fällen wird eine systemisch inflammatorische Reaktion vorliegen und die *SIRS-Kriterien* werden erfüllt sein. Hinweisend kann deren starke Intensität bei Sepsis sein, das betrifft vor allem das Verhalten der Leukozyten und das Fieber, wobei neben der sel-teren Hypothermie *alle Fiebertypen* und *häufig Schüttelfrost* auftreten können.

Pathophysiologisch beinhaltet die Sepsis Vasodilatation, Blutvolumenumverteilung und kompensatorisch den Anstieg des Herzzeitvolumens, so dass die meisten Patienten eine *warme Peripherie* und eine *rosige bis rote Haut* aufweisen. Abhängig von der Intensität des infektiösen Insultes und einer individuell unterschiedlichen Antwortreaktion kann es beim gegebenen Intravasalvolumenbestand des Patienten zu unterschiedlichen Graden einer relativen Hypovolämie kommen, die sich entweder in einer erheblichen *Tachykardie*, in *Blutdruckabfall* oder aber in einer anderen Schockformen vergleichbaren *Zentralisation mit nun kalter Peripherie* darstellt. Die relative Hypovolämie kann von einer absoluten Hypovolämie begleitet sein, wenn die Sepsis über Tage besteht und eine, gemessen am Fieber, unzureichende Flüssigkeitszufuhr erfolgte. Dann finden sich gleichzeitig die Zeichen der *Exsikkose*.

Während die warme und rosige Peripherie die Sepsis nahelegt, schließt die Zentralisation die Sepsis nicht aus. Differentialdiagnostisch wird es wichtig

Tab. 3 Klinische Hinweise für Sepsis

- Fieber: alle Fiebertypen, seltener Hypothermie
- Schüttelfrost
- Wärme, eher gerötete Haut bis in die Akren; warmes Schwitzen; seltener Zentralisation, dann auch kalte und blasse Akren
- Gestörter Vasomotion (livide Marmorierung der Haut, häufig zuerst im Bereich der Knie, Livedo)
- Intravasaler Volumenmangel (fehlende Venenfüllung bei horizontaler Körperlage, Tachykardie)
- Exsikkose (stehende Hautfalten, trockene Zunge)
- Hypotension und Tachykardie
- Organdysfunktionszustände (s. Tab. 4)

sein, die schwere Linksherzinsuffizienz bzw. den kardiogenen Schock abzugrenzen. Neben der Anamnese ist hierfür die Beobachtung hilfreich, dass der bewusstseinswache Patient mit Sepsis flach liegen kann, nicht aber der Patient mit schwerer Herzinsuffizienz. In der Regel finden sich bei letzterem dann auch die typischen Stauungsgeräusche über der Lunge. Weitere klinische Hinweise enthält die Tabelle 3.

Mit Abfall des Blutdruckes, zweckmäßig ist hier die Beurteilung des arteriellen Mitteldruckes, können die Organperfusion vermindert und *Organdysfunktionszustände* nachweisbar werden. Das Auftreten von Organdysfunktionszuständen erweitert das klinische

Tab. 4 Akute Organdysfunktionen

Organsystem	Synonym	Definition
Kreislauf	Schwere Sepsis/septischer Schock	Weite, warme Peripherie: ZVD < 8 mm Hg, AMP < 65 mmHg, Tachykardie, CI > 3,5 l/min/m ² , SVRI < 800 dyn s cm ⁵ /m ² ; seltener Zentralisation: kalte Akren, SVRI dennoch häufig niedrig, weil nur im zentralen Kompartiment messbar; Arterienolpflichtigkeit
Zentrales Nervensystem	Akute Enzephalopathie	Quantitative (eingeschränkte Vigilanz, Somnolenz, Sopor) und qualitative (psychomotorische Unruhe, Desorientiertheit, Delirium) Bewusstseinsstörungen [9]
Niere	Akutes Nierenversagen	Diurese ≤ 0,5 ml/kg/h für ≥ 2 Stunden, Kreatininanstieg ≥ 2 × Referenzbereich [5]
Lunge	ALI/ARDS	Röntgenologisch bilaterale Infiltrate, akuter Beginn (< 72 h), Ausschluss von Linksherzinsuffizienz oder PCWP < 18 mmHg; paO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg (ALI) oder > 200 mmHg (ARDS)
Darm	Paralytischer Ileus	Gebültes Abdomen, spärliche oder fehlende Darmgeräusche, fehlender Stuhlgang, intraabdomineller Druck > 15 mmHg; hoher Magenrücklauf, seltener Stressblutungen, spät: Miserere
Gerinnung/Fibrinolyse	Disseminierte intravasale Gerinnung	Abfall von Thrombozyten, Quick und AT-III, Anstieg D-Dimer. <i>Phase der Hyperkoagulabilität</i> : PTT kurz, Thrombozyten und AT-III bereits reduziert, D-Dimer erhöht, thrombotische Gefäßverschlüsse; <i>Phase der Hypokoagulabilität</i> : Thrombozyten, Quick und AT-III deutlich verringert, PTT verlängert, D-Dimer erhöht, Blutungen. DIC-Score > 5 (Verbrauchskoagulopathie); <i>Spätphase</i> : Blutungen, D-Dimer erhöht, PTT verlängert, Quick, Thrombozyten und AT-III sehr niedrig, Reptilasezeit verlängert [10, 11]
Stoffwechsel	Metabolische Azidose	Base Excess ≤ 5 mmol/l oder Laktat > 1,5 × Referenzbereich, Blutzuckerentgleisung
Herz	Septische Kardiomyopathie	Zum niedrigen SVRI inadäquater Anstieg des CI; Troponin T/I-Anstieg [12], Anstieg des natriuretischen Peptides [13, 14]
Leber	Septisches Leberversagen	Bilirubinanstieg ≥ 1,5 × Referenzbereich, Ikterus; spät im Sepsisverlauf
Peripheres Nervensystem/Muskulatur	Critical illness polyneuro-(myo)pathy	Buntes Bild der Polyneuropathie (sensibel wie motorisch), gelegentlich bis zur Tetraparese; Myopathie; langsame Rückbildung [9, 15]
Vegetatives Nervensystem		Reduktion der Herzfrequenzvariabilität („Herzfrequenzstarre“), Abschwächung des Sympathikus und auch des Parasympathikus [16]; kardiale Symptome [9]
Immunsystem	Immunparalyse	Abfall der HLA-DR-Expression auf Monozyten unter unteren Normwert [17], Abfall des Serum-TNF bei Anstieg des Serum-IL-6

Benutzte Abkürzungen: AMP arterieller Mitteldruck, CI Herzindex, SVRI systemischer Gefäßwiderstandsindex, ALI acute lung injury, ARDS acute respiratory distress syndrome, PCWP pulmonalkapillärer Druck, FiO₂ inspiratorische Sauerstoffkonzentration

Tab. 5 Klinische Schweregrade der Sepsis

Schweregrad	Befunde
Sepsis	≥ 2 von 4 SIRS-Kriterien+Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis+≥ 1 Organdysfunktion
Septischer Schock	Schwere Sepsis + Arterienolpflichtigkeit bei ausreichender Volumenzufuhr

Bild (Tab. 4) und dient auch der Schweregradbeurteilung der Sepsis (Tab. 5). Eine Verlaufsbewertung der Organdysfunktionen wird mit dem SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)-Score vorgenommen [18]. Er bewertet den Schweregrad der Dysfunktion von Lunge, Hämostase, Leber, Kreislauf, ZNS und Niere in einer Punkteskala, ist aber nicht sepsisspezifisch (Tab. 6). Mit dem SOFA-Score konnte kürzlich aber auch für die Sepsis die prognostische Bedeutung früher therapeutischer Interventionen belegt werden [19], wie sie beispielhaft für die Behandlung des akuten Myokardinfarktes oder des Schlaganfalles seit längerem akzeptiert sind.

Das Auftreten von Organ- oder Multiorgandysfunktionszuständen ist nicht sepsisspezifisch, aber im Kontext mit der Infektion sepsistypisch.

Tab. 6 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment; nach [18]). (Katecholamine werden über mindestens eine Stunde verabreicht. Die Spalten enthalten die Punkte für den Grad der Dysfunktion)

	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	< 400	> 300	< 200	< 100
Thrombozyten (Gpt/l)	< 130	< 100	< 50	< 20
Bilirubin (umol/l) (mg/dl)	21–32 1,2–1,9	33–100 2,0–5,9	101–203 6,0–11,9	≥ 204 ≥ 12
Hypotension	mittlerer arterieller Druck < 70 mmHg	Dobutamin (jede Dosierung)	Adrenalin oder Noradrenalin ≤ 0,1 ug/kg × min	Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1 ug/kg × min
Glasgow Coma Scale	13–14	10–12	6–9	< 6
Kreatinin (umol/l) (mg/dl)	106–168 1,2–1,9	169–301 2,0–3,4	302–433 3,5–4,9 oder Urin < 500 ml/d	≥ 434, ≥ 5,0 oder Urin < 200 ml/d

■ Positive Blutkultur

Im Kontext einer infektionsgetriggerten SIRS bestätigt eine positive Blutkultur die Sepsis, andererseits schließt eine negative Blutkultur die Sepsis nicht aus. Die Rate positiver Blutkulturen soll im Vergleich zur Gesamtzahl der abgenommenen Kulturen zwischen 10 und 25% liegen [8]. Bei schwerer Sepsis erreicht die Nachweisrate bei nichtselektierten hospitalisierten Erwachsenen im Krankenhaus 43%. Dabei findet sich in den Intensivstationen eine 30- bis 40-mal höhere Inzidenz einer bakteriämischen schweren Sepsis als außerhalb dieser [9]. In der eigenen Einrichtung lag die Rate positiver Blutkulturen bei 44,2% der klinisch und mittels PCT diagnostizierten Sepsis. In knapp 2/3 der Sepsisfälle leistet die Blutkultur damit keine diagnostische Hilfestellung.

■ Laborbefunde bei Infektion und Inflammation

Die Sepsis ist durch eine infektionsinduzierte Inflammationsreaktion gekennzeichnet. Dabei muss die Intensität des infektiösen Triggers nicht mit der Intensität der inflammatorischen Antwortreaktion des Wirtsorganismus kongruent sein. Infektions- und Inflammationsmarker können sich hinsichtlich Intensität und Zeitverlauf different verhalten, woraus sich ergibt, dass die Labordiagnostik der Sepsis und besonders deren Dynamik die Bestimmung von Infektions- und Inflammationsmarkern erfordert. Einen beide umfassenden Sepsismarker gibt es derzeit nicht.

■ Infektionsparameter

In den letzten beiden Dekaden wurde der Versuch unternommen, die Bestimmung des Endotoxins, gemeinsamer Zellmembranbestandteil (Lipopolysaccha-

rid; LPS) gramnegativer Bakterien, als Infektionsparameter in die klinische Praxis einzuführen [21, 22]. Letztlich gelang dieser Schritt nicht, weil einerseits vor allem die Präanalytik, aber auch die Analytik des Endotoxins die Möglichkeiten der klinischen Routine überforderten und andererseits damit der wachsende Anteil grampositiver Infektionen nicht erfasst werden konnte.

Auch das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP) stellt keinen Infektionsmarker dar. In eigenen Untersuchungen konnte weder ein signifikanter Unterschied zwischen septischen und nicht-septisch bedingten Verläufen gezeigt werden (Abb. 1), noch unterschieden sich überlebende und verstorbene septische Patienten in der Höhe der LBP-Serumspiegels (Abb. 2). LBP reagiert in den Verläufen rascher als CRP und ist eher als Akut-Phase-Protein und damit als Inflammationsmarker zu werten.

Derzeit kommt lediglich dem Procalcitonin (PCT) die Rolle eines Infektionsparameters zu. Die PCT-Bestimmung im Serum ist seit Mitte der 90er Jahre und mittlerweile bis in den niedrigen Wertebereich hinein möglich [23–27]. Im Arbeitsbereich des Verfassers liegen nunmehr 10-jährige Erfahrungen mit dem PCT als Infektionsmarker bei Sepsis vor. Wegen seiner hohen Sensitivität und Spezifität ist er inzwischen unverzichtbarer Bestandteil der laborativen Routineuntersuchungen bei Sepsis und Bestandteil eines „Sepsisprogrammes“. Mittlerweile findet PCT eine zunehmende Akzeptanz als „Sepsismarker“ [28], 13,9% der in der deutschen PREVALENCE-Studie befragten Leiter von Intensivstationen benutzen PCT immer, 9,5% häufig und 15,2% manchmal [29] und es hat mit dem Evidenzgrad IIb, Empfehlungsgrad C Aufnahme in die deutsche Sepsisleitlinie gefunden [5].

Einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis des Verhaltens von PCT bei SIRS und Sepsis hat die Ar-

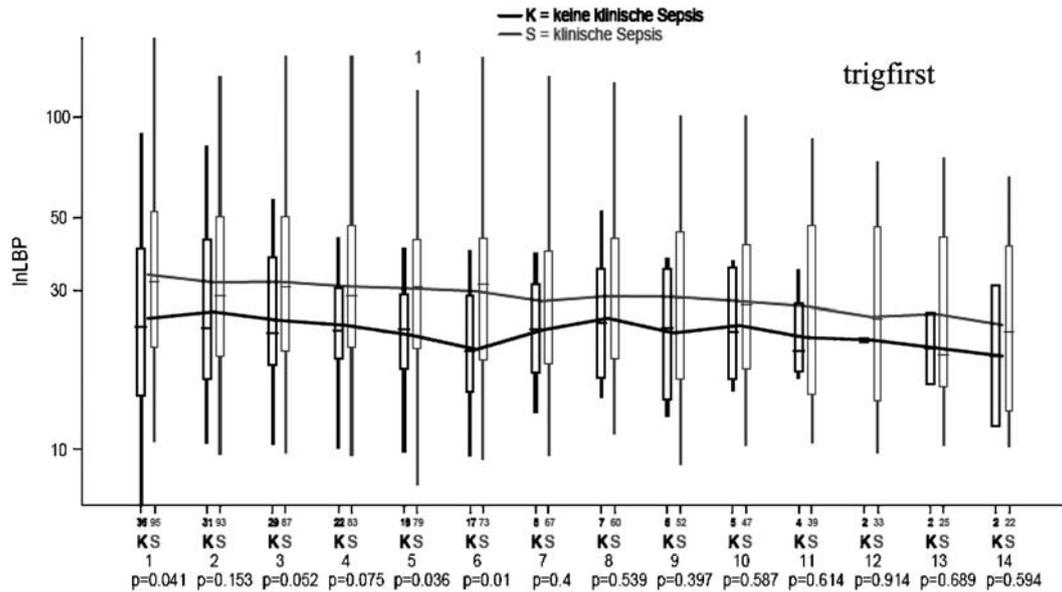


Abb. 1 LBP-Verlauf bei 131 Patienten mit inflammatorischer Reaktion septischer und nicht-septischer Genese

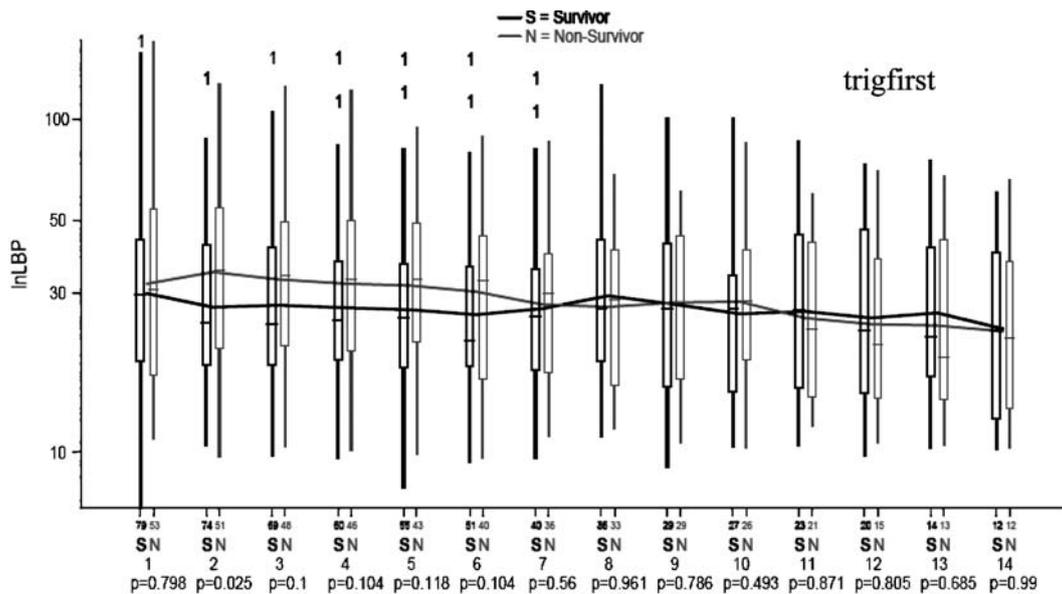


Abb. 2 LBP-Verlauf bei verstorbenen und überlebenden septischen Patienten

beit von Linscheid et al. geleistet [30]. In einer prospektiven In-vitro-Untersuchung wurden an humanen Monocyten-Kulturen, zirkulierenden Leukozyten und humanen Fettgewebszellen von gesunden Donatoren und Sepsispatienten Expressionsanalysen für Calcitonin-mRNA und Calcitonin-gene-related peptide (CGRP)-mRNA sowie die Bestimmung von PCT und CGRP-Protein vorgenommen. Die Ergebnisse belegen, dass aktivierte Monozyten zu einer raschen, aber transienten Produktion von PCT befähigt sind,

die sich aber innerhalb 18 Stunden erschöpft. Bei fortbestehender Zytokin- oder LPS-Stimulation erfolgte, zeitlich verzögert, die CT- und CGRP-mRNA-Transkription in Adipozyten, die nach 10 Stunden zum PCT-Nachweis führte und der solange anhielt, wie diese Stimulation erfolgte. Unter dieser Bedingung wird PCT zum „Sepsismarker“. Umgesetzt in die klinische Praxis kann man davon ausgehen, dass nach einer wenige Stunden dauernden Aktivierungsphase von Makrophagen mit entsprechendem An-

Tab. 7 Trimodales Muster der Calcitonin-I-Gen-Expression und Verhalten von Procalcitonin (PCT; nach [30])

	Neuroendokrine Zellen	Parenchymzellen	Monozyten
mRNA-Transkription	Konstitutiv	Induziert, verzögert, aufrechterhalten durch Zytokine/LPS, nachweisbar nach >6 h	Induziert; schnell, transient bei Adhäsion nachweisbar nach >2 h
mRNA-splicing	Spezifisch, CTmRNA in SD-C-Zellen; CGRP1 mRNA in sensorischen Nerven	Unspezifisch	Unspezifisch
Protein-Sekretion	Induziert; CT durch S-Ca ²⁺ o. Gastrin in SD, CGRP Bradykinin/Capsin/Hitze in sensiblen Nerven	Konstitutiv; nachweisbar nach >10 h, persistierend (>24 h)	Konstitutiv nachweisbar nach >4 h, transient (<18 h)
Zellmasse	Gering	Sehr hoch	Gering
Funktion	S-Ca ²⁺ ↓ (CT), nervale Inflammation (CGRP)	Sepsis-assoziierte PCT ↑	Lokale Vasodilatation (CGRP, PCT?)

Benutzte Abkürzungen: SD Schilddrüse, CT Calcitonin, CGRP Calcitonin gene-related peptide, S-Ca Serumkalzium

stieg des PCT dieses wieder abfällt, sofern nicht die fortbestehende Stimulation durch die Infektion zur Induktion der PCT-Bildung im Fettgewebe, wahrscheinlich aber auch in Parenchymzellen führt, die dann wegen ihrer Zellmasse für den persistierenden Anstieg des PCT zuständig sind, solange die Infektion vorhanden ist (Tab. 7).

Mit diesen Befunden sind auch die Beobachtungen von PCT-Anstiegen nach operativen Eingriffen [31, 32] oder anderen nichtinfektiösen Schädigungen [33, 34] vereinbar, bei denen sich aber der Halbwertszeit des PCT (22,5 Stunden; [35]) folgend ein steiler PCT-Abfall anschließen muss.

Die Kinetik des PCT folgt der Infektion [27, 36] und nicht der Inflammation, weshalb Arbeiten, die die Wertigkeit von PCT gegenüber IL-6, CRP und anderen Parametern im Sepsisverlauf untersuchen [37–41] Äpfel mit Birnen vergleichen.

PCT-Werte über 1 ng/ml beschreiben eine systemische Infektion, die von einer unterschiedlich ausgeprägten Inflammationsreaktion begleitet werden kann. Das klinische Bild der Sepsis folgt dabei dem PCT und weniger der inflammatorischen Reaktion. Die Komplexität der möglichen Konstellationen bildet der Pneumieverlauf in Abbildung 3 ab. Die Patientin mit der zur stationären Aufnahme führenden ambulant erworbenen Pneumonie befand sich klinisch im septischen Schock, von den Labormarkern waren sowohl das PCT als auch die Inflammationsmarker deutlich erhöht. Eine klinische Phase mit sich stabilisierenden Organdysfunktionen, einem sinkenden PCT und niedrigen Inflammationsmarkern wird von deren deutlichen Wiederanstieg, aber bei einem PCT <1 ng/ml gefolgt. Die nunmehrige nosokomiale Pneumonie ist klinisch eine lokalisierte Infektion, weil die klinischen Zeichen der Sepsis fehlen und das PCT <1 ng/ml bleibt.

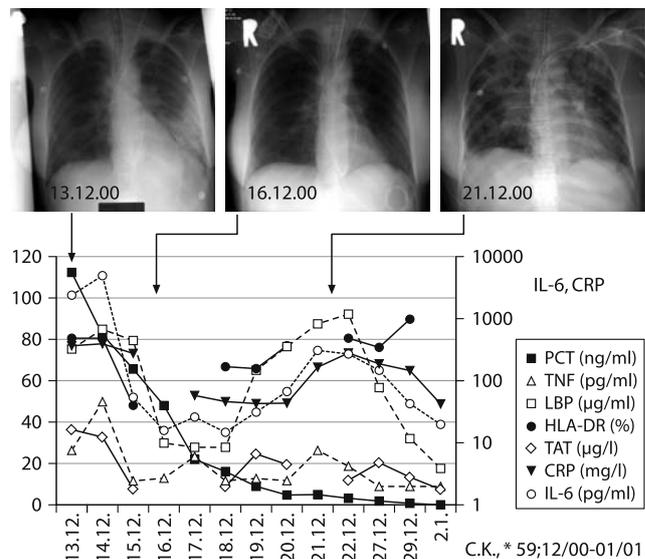


Abb. 3 Verlauf von PCT, TAT und HLA-DR sowie Inflammationsmarkern bei einer 42-jährigen Patientin mit zunächst ambulant erworbener Pneumonie mit septischem Schock und nachfolgender nosokomialer Pneumonie, die organbezogen bleibt (LBP: Lipopolysaccharid-bindendes Protein; TAT: Thrombin-Antithrombin-Komplex). Die linksseitige Ordinate enthält die Parameter PCT, TNF, LBP, HLA-DR und TAT; die rechtsseitige Ordinate mit logarithmischer Skalierung IL-6 und CRP)

Das Beispiel macht das Dilemma der Sepsisdefinition deutlich. Eine Inflammationsreaktion braucht die Patientin, um sowohl die ambulant erworbene als auch die nosokomiale Pneumonie zu überwinden. Klinisch bestand zunächst ein septischer Schock, dann eine lokalisierte Infektion. Der Nachweis der Inflammation ist danach für die Definition der Sepsis nicht tauglich, eher schon das PCT, dessen Verlauf die Klinik folgte. Zunehmend wird PCT als Infektionsmarker genutzt [27, 34, 41, 42].

Tab. 8 Befundinterpretation für PCT

- PCT erhöht bei Infektion mit grampositiven und gramnegativen bakteriellen Erregern, Pilzen und Protozoen (Malaria; [43]), nicht bei Virusinfektionen
- Ätiologisch wegweisend [44, 45]
- 0,25–1 ng/ml lokale Infektion
- 1–2 ng/ml-cut-off-Bereich für systemische Infektion
- Je höher die Werte, desto ausgeprägter die Infektion
- Höhe des Initialwertes ohne prognostische Bedeutung für die Sepsis
- PCT-Verlauf wichtig für Prognose und Beurteilung des Therapieeffektes [46]
- Vergleichbares PCT-Verhalten bei neutropenen und immunkompetenten Patienten [47]

Die von uns benutzte Werteinterpretation für PCT folgt dabei weniger irgendeiner Statistik als tatsächlich der jahrelangen klinischen Beobachtung (Tab. 8).

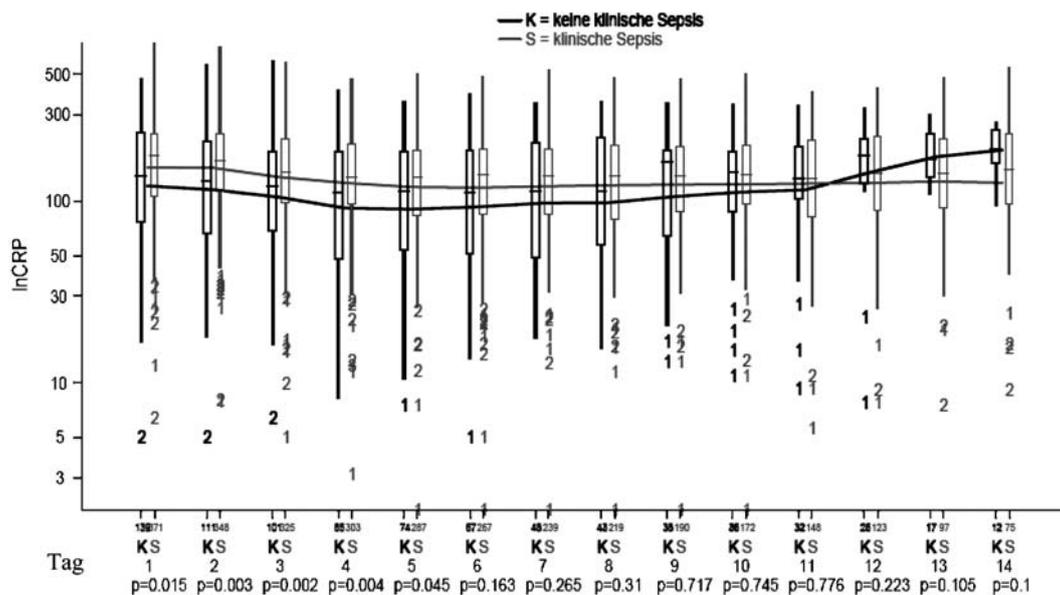
Inflationsparameter

Die SIRS-Kriterien als Ausdruck der Inflammation enthalten neben den mehr akut reagierenden Variablen wie Tachypnoe und Tachykardie die weniger schnell reagierenden Parameter Temperatur und den Laborparameter Leukozytenzahl. In den deutschen Kliniken wird von 90,1% der Intensivmediziner das CRP als Sepsisparameter genutzt [4]. CRP ist das Produkt der durch Zytokine stimulierten Hepatozyten und somit das Endergebnis der Inflammationsreaktion, damit ein Akut-Phase-Protein [48]. Es kann dann als Sepsisparameter genutzt werden,

wenn die Sepsis diagnostiziert, also die infektiöse Ursache gesichert ist. Damit unterscheidet es sich grundsätzlich vom PCT, das die Infektion beschreibt. Sinkt aber das PCT und nachfolgend die infektionsgetriggerte Inflammation, dann fällt auch das CRP. Dessen Halbwertszeit liegt bei 48 Stunden [49], damit ist CRP ein eher träge reagierender Parameter der Inflammation [50]. Patienten mit Inflammationsreaktion septischer und nicht-septischer Genese unterscheiden sich nicht im CRP-Verlauf (Abb. 4), während bei gesicherter Sepsis dem CRP-Verhalten eine prognostische Bedeutung zukommt (Abb. 5; [41, 50])

Die Inflammationsreaktion ist eine weitestgehend uniforme Reaktion des Organismus auf Schädigung. Initial steht die Aktivierung des Makrophagensystems, die u.a. über die Produktion „proximaler“ Zytokine wie IL-1 und TNF-alpha die Inflammationsreaktion triggert und die die Produktion „distaler“ proinflammatorische Zytokine (z.B. IL-6, IL-8) in allen Zellen des Körpers induziert. Die proinflammatorische Reaktion ist unerlässlich für die Elimination der Schädigung. Der Organismus wird aber versucht sein, die Entzündungsreaktion durch gleichzeitige Antiinflammation (z.B.IL-10) zu steuern, um sich selbst zu erhalten (Abb. 6). Gelingt die Kontrolle der inflammatorischen Reaktion nicht, was von einer Reihe von Faktoren abhängt (Stärke der Schädigung, genetische Prädisposition, Immunstatus), führt die Inflammationsreaktion zu Immunparalyse, Multiorganversagen und Tod.

Vor diesem Hintergrund kann die Bestimmung ausgewählter „proximaler“ sowie pro- und antiinflammatorischer „distaler“ Zytokine wichtige Infor-

**Abb. 4** CRP-Verhalten bei 510 inflammatorischen Verläufen, davon 371 Patienten mit Sepsis und 139 mit nicht septisch bedingter Inflammationsreaktion

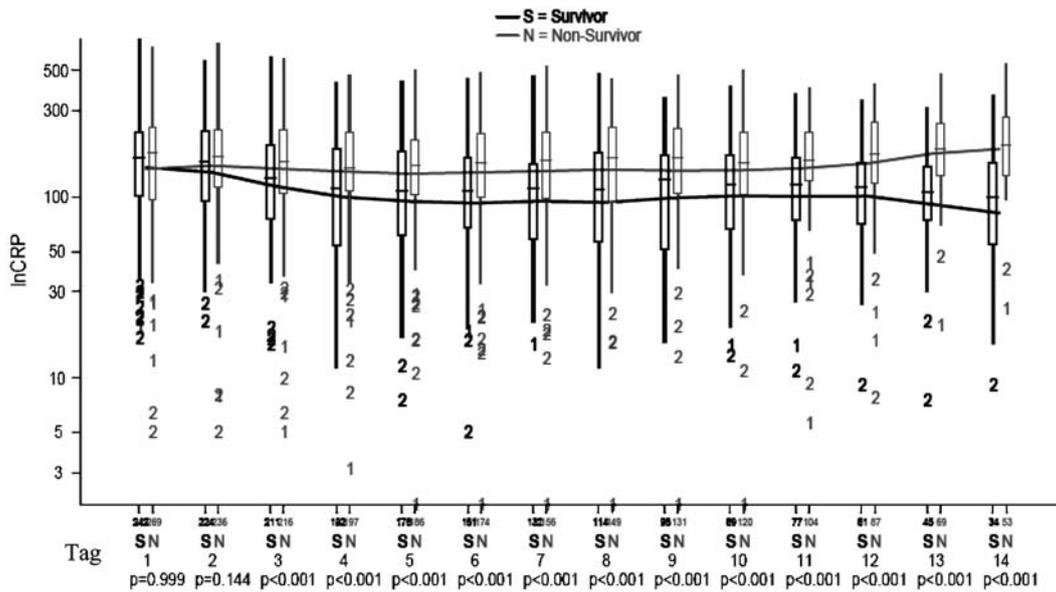


Abb. 5 CRP-Verlauf und Prognose bei 511 Patienten mit Sepsis

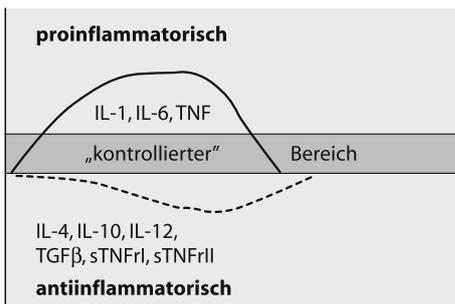


Abb. 6 Verlauf der inflammatorischen Reaktion bei Sepsis. Die gleichzeitige Aktivierung pro- und antiinflammatorischer Mechanismen ist die Voraussetzung für eine kontrolliert ablaufende Inflamationsreaktion

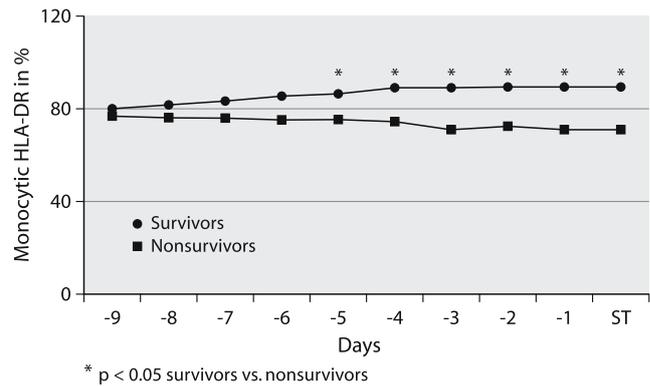


Abb. 7 HLA-DR-Expression auf Monozyten bei 194 Patienten mit Sepsis. [ST steht für Synchronisationstag: Die letzten Befunde der Überlebenden (letzter Befund, weil weitere Untersuchungen nicht erforderlich wurden) und der Verstorbenen (letzter Befund am Tag vor dem Tode) wurden synchronisiert und retrograd zugeordnet. Der Tag -9 stellt die Initialbefunde der 64 überlebenden und der 130 versterbenden Patienten dar]

Tab. 9 Verlaufsinterpretation im Kontext von PCT und Zytokinbefunden

Parameter	Initial	Verlauf		
		Kontrolliert	Unkontrolliert	Fatal
PCT	↑ bis ↑↑	↓	↑→↓	↑→↓
TNF	↑	↑	↑↑	↓
IL-6	↑↑	↓	↑↑	↑→↓
IL-10	↑	↓	↑→↓	↓

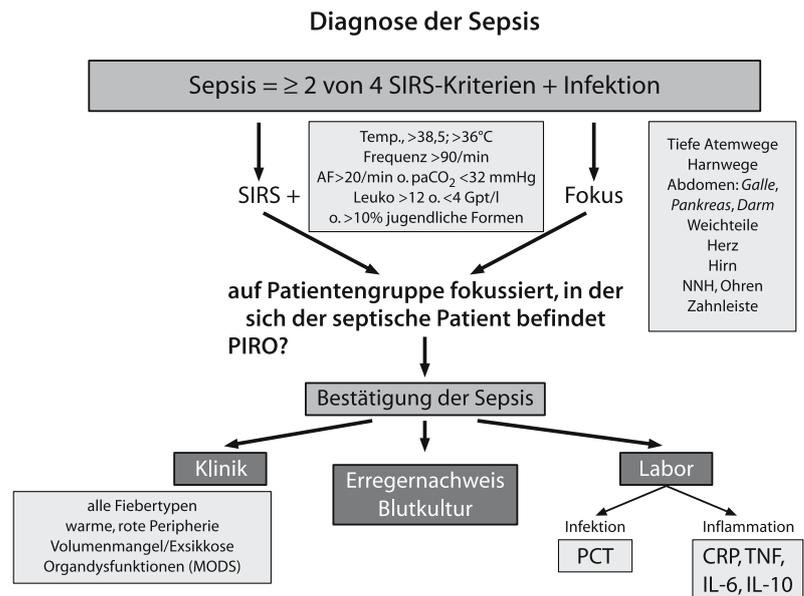
mationen über Therapieeffekte und Prognose liefern [51–59]. Hier sei auch auf die bereits erfolgte Darstellung einschlägiger Befunde serieller Sepsisverläufe verwiesen [36].

Die pathophysiologische Bedeutung der Zytokine hat aber bislang nicht zur allgemeinen Akzeptanz als diagnostische Marker bei Sepsis geführt. Argumente

gegen deren Einführung sind vielgestaltig (Serumspiegel seien nur die Spitze des „Eisberges“, fehlende zeitnahe Verfügbarkeit des Ergebnisses, kurze Halbwertszeit, Versagen der Antizytokinstrategien der 90er Jahre und die Kosten). Derzeit liegt keine höhere Evidenz vor, Zytokinbestimmungen in die Sepsisdiagnostik einzuführen. Die Betrachtung von PCT-, TNF-, IL-6- und IL-10-Verläufen im Kontext führt zwar zu prognostischen Schlussfolgerungen (Tab. 9), therapeutische Konsequenzen ergeben sich derzeit nicht regelhaft.

Erliegen die Regel- und Kompensationsmechanismen entwickelt sich Immundefizienz, die zum Tod

Abb. 8 Synopsis der Sepsisdiagnostik



im Multiorganversagen führt. Immunparalyse wurde als „generelle Insuffizienz der zellvermittelten T-Lymphozyten-abhängigen Immunantwort“ definiert [60], die durch eine Deaktivierung der Monozyten an Hand deren Fähigkeit, HLA-DR zu exprimieren, erkennbar ist. Der Abfall der zytofluorometrisch bestimmten HLA-DR-Expression [61] unterhalb des Normbereiches von 80% signalisiert den Weg in Richtung Immunparalyse, die für die Arbeitsgruppe um Volk unterhalb 30% gegeben ist. In eigenen Verlaufsbeobachtungen an septischen Patienten verstar-

ben diejenigen, deren HLA-DR-Expression unter 80% abfiel und sich nicht innerhalb von wenigen Tagen erholte (Abb. 7). Die Makrophagen befinden sich an der Schaltstelle zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem [62], so dass Immunparalyse auch als Verlust der Aktivierung des erworbenen Immunsystems definiert werden könnte. Andere Autoren sprechen der HLA-DR-Expression eine prognostische Bedeutung ab [63, 64].

Abbildung 8 fasst die Diagnostik der Sepsis nochmals synoptisch zusammen.

Literatur

- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–873
- Poeze M, Ramsay G, Gerlach H et al (2004) An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception of sepsis. *Crit Care* 8: R409–R413
- ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–874
- Brunkhorst FM, Engel C, Welte T et al (2005) Prevalence of infection in German intensive care units – results from the German Prevalence Study. *Infection* 33 (Suppl 1):47
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bloos F et al (2006) S2 Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 079/001
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250–1256
- Wheeler AP, Bernard GR (1999) Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340:207–214
- Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G et al (2006) Sepsis-Blutkulturdiagnostik. In: Mauch H, Podbielski A, Herrmann M (Hrsg) Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards. MiQ 3. Urban & Fischer, München, S1–S155
- Mewald Y, Hamann GF (2005) Versagen des zentralen, peripheren und vegetativen Nervensystems. *Intensivmed* 42:250–263
- Seifried E (1995) Disseminierte intravasale Gerinnung. *Hämostaseologie* 15:57–64
- Taylor FB, Toh CH, Hoots WK et al (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 86: 1327–1330
- Wu AHB (2001) Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med* 27:959–961

13. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P et al (2003) Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 29:1696–1702
14. Carpentier J, Luyt CE, Fulla Y et al (2004) Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 32:660–665
15. Latronico N, Fenzi F, Recupero D et al (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347:1579–1582
16. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T et al (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33:1994–2002
17. Volk HD, Reinke P, Döcke WD (1999) Immunological monitoring of the inflammatory process: which variables? When to assess? *Eur J Surg* 584 (Suppl):70–72
18. Vincent JL, de Medoza A, Cantraine F et al (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26:1793–1800
19. Levy MM, Macias WL, Vincent JL et al (2005) Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 33:2194–2201
20. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J et al (1996) Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICU and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 154:617–624
21. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, Wesley RA et al (1991) Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 99:169–175
22. Engelmann L, Al Zoebi A, Pilz U, Werner M et al (1996) Die Bedeutung der Endotoxinbestimmung bei Sepsis. *Intensivmed* 33:253–259
23. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515–518
24. Müller B, Becker KL, Schächinger H et al (2000) Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28:977–983
25. Steinbach G, Rau B, Debard AL et al (2004) Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor® system. *Clin Chem Lab Med* 42:440–449
26. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P et al (2004) Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1166–1169
27. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Binggisser R et al (2004) Effect of procalcitonin-guided treatment an antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 363:600–607
28. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J (2004) Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 32(Suppl):S466–S494
29. Brunkhorst FM, Engel C, Stüber F et al (2005) Diagnostic criteria for severe sepsis and septic shock: a representative survey among German ICU physicians—results from the German Prevalence Study. *Infection* 33(Suppl.1):47
30. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ et al (2004) Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 32:1715–1721
31. Kruse, ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR (2000) Procalcitonin – a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Med* 26:S187–S192
32. Rau B, Krüger CM, Schilling MK (2004) Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 389:134–144
33. Lateef A, Khoo SM, Lee KH (2005) Procalcitonin in hypoxic brain damage. *Intensive Care Med* 31:494
34. Delevaux I, Andre M, Colombier M et al (2003) Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 62:337–340
35. Brunkhorst FM (1998) Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 24:88–889
36. Engelmann L, Petros S, Gundelach K, Wegscheider K (2006) Die Bedeutung des „second hit“ für den Sepsisverlauf. *Intensivmed* 43:189–201
37. Herbarth S, Holecikova K, Froidevaux et al (2001) Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:396–402
38. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G (2001) Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 38:483–493
39. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kempainen E et al (2001) Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med* 29:63–69
40. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M (2002) Predictive value of procalcitonin and interleukin-6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 28:1220–1225
41. Simon L, Gauvin F, Amre DK et al (2004) Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as marker of bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *CID* 39:206–217
42. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N (2001) Usefulness of procalcitonin serum levels for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 20:524–527
43. Manegold C, Schmiedel S, Chiwakata CB, Dietrich M (2003) Procalcitonin serum levels in tertian malaria. *Malar J* 2:34
44. Jereb M, Kotar T (2006) Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 118:170–174
45. Masid M, Gutierrez F, Shum C et al (2005) Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia team severity index. *Chest* 128:2223–2229
46. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S et al (2006) Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 32:469–472
47. Giamarellos H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P et al (2004) Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 10:628–633
48. Whicher J (1998) C-reaktives Protein (CRP) In: Thomas L (Hrsg) *Labor und Diagnose*, 5. Aufl. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, S717–S724
49. Wahl HG, Herzum I, Renz H (2003) Sepsis und Sepsismarker-Update. *J Lab Med* 27:431–439
50. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmers T, Schidt J (1999) Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Critical Care* 3:45–50

51. Calandra T, Gerain J, Heumann D et al (1991) High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 91:23–29
52. Martin C, Saux P, Mege JL et al (1994) Prognostic value of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 20:272–277
53. Marty C, Misset B, Tamion F et al (1994) Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 22:673–679
54. Parson PE, Moss M (1996) Early detection and markers of sepsis. *Clin Chest Med* 17:199–212
55. Walley KR, Lukacs NW, Standiford TJ et al (1996) Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis. *Infect Immun* 64:4733–4738
56. Dinarello CA (1997) Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 112:321S–329S
57. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A (2000) Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *JID* 181:176–180
58. Brauner JS, Rohde LE, Clausell N (2000) Circulating endothelin-1 and tumor necrosis factor- α : early predictors of mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 26:305–313
59. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL (2002) Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndroms and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 30(Suppl):S58–S63
60. Volk HD, Reinke P, Krausch D et al (1995) HLA-DR-Expression auf Monozyten bei Peritonitis und Sepsis – Möglichkeiten eines therapeutischen Ansatzes. *Chir Gastroenterol* 11 (Suppl 2):34–41
61. Döcke WD, Syrbe U, Meinecke A et al (1994) Verbesserung der Monozytenfunktion – ein therapeutischer Ansatz? In: *Update in Intensive Care and Emergency Medicine* Bd 18. Springer, S 473–488
62. Hörner C, Bouchon A, Bierhaus A et al (2004) Bedeutung der angeborenen Immunantwort in der Sepsis. *Anästhesist* 53:10–28
63. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R et al (2003) Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Med* 29:1245–1252
64. Oczenski W, Krenn H, Jilch R et al (2003) HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 29:1253–1257