

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR THORAXCHIRURGIE
PROF. DR. HOFMANN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Verlaufsbeobachtung der Entzündungsparameter Procalcitonin, CrP und Leukozyten nach thoraxchirurgischen Operationen

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

Fakultät für Medizin
Der Universität Regensburg

Vorgelegt von Mohammad Khalil

2022

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Christian Schulz

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung	8
1.1 Nosokomiale Infektion in der Thoraxchirurgie	8
1.1.1 Postoperative Pneumonie (POP)	5
1.2 Definition der Variablen	7
1.2.1 Procalcitonin	7
1.2.2 C-reaktives Protein (CrP)	10
1.2.3 Leukozyten	12
1.3 Problemdarstellung	14
2 Zielsetzung	15
3 Patienten und Methoden	17
3.1 Patienten	17
3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	17
3.2 Methode	19
3.2.1 Laborabnahme	19
3.2.2 Referenzbereiche	19
3.2.3 Bestimmung des Parameters	20
3.2.4 Weitere Parameter	20
3.2.5 Datenerhebung	21
3.2.6 Bestimmung des Datenschutzes	
3.2.7 Einteilung der Untersuchungsgruppe in Subgruppen	22
3.2.8 Verwendete Geräte und Software	22

3.2.9 Die statistische Methode	23
3.2.10 Votum der Ethikkommission	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Patientenkollektiv	24
4.2 Daten zur primären chirurgischen Diagnose	25
4.3 Perioperative Antibiotikatherapie	26
4.4 Art des chirurgischen Eingriffs	26
4.5 Daten zu chirurgischen Zugangsarten	27
4.6 Daten zur Operationsdauer	27
4.7 Deskriptive Analyse der Laborparameter	30
4.7.1 PCT	30
4.7.2 CRP	32
4.7.3 Leukozyten	33
4.8 Verlaufsparemeter der Subgruppen	35
5 Diskussion	39
6 Zusammenfassung	46
7 Abbildungsverzeichnis	48
8 Tabellenverzeichnis	49
9 Literaturverzeichnis	50
10 Eidesstattliche Erklärung	58
11 Danksagung	59
12 Lebenslauf	60

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ASA	ASA (American Society of Anesthesiologists) -Risikoklassifikation
bzw.	beziehungsweise
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
CrP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
FEV ₁	forcierte expiratorische Ein-Sekunden-Kapazität
PCT	Procalcitonin
PAP	Perioperative Antibiotikatherapie
POD	Postoperativ Tag
POP	Postoperative Pneumonie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
VATS	Video-assistierte Thorakoskopie
Z. n.	Zustand nach
WBC	white blood cells (Leukozyten)

1. Einleitung:

Große chirurgische Eingriffe sind trotz Verbesserungen anästhesiologischer und chirurgischer Techniken mit postoperativen Komplikationen, wie Thrombembolie, Wundinfekt, Pneumonie oder Myokardinfarkt vergesellschaftet (1). Trotz verbesserter prophylaktischen Maßnahmen lassen sich Komplikationen bei chirurgischen Eingriffen nicht vollständig vermeiden. Die Erkennung und Beherrschung der Komplikation erfordert sehr viel klinische Erfahrung (2). Parallel dazu hat sich die Patientenstruktur in der Thoraxchirurgie geändert. Das Durchschnittsalter ist angestiegen, und die Grenzen der funktionellen Operabilität sind nach unten verschoben worden (3). Patienten, die aufgrund ihrer Lungenfunktion oder Komorbiditäten früher als inoperabel für einen thoraxchirurgischen Eingriff galten, können heute dank verbesserter Narkoseführung, parenchymsparender Eingriffe, intraoperativer lungenprotektiver Beatmung (4) und intensivmedizinischer, postoperativer Überwachung und Therapie in kurativer Absicht operiert werden (5). Patienten, die sich thoraxchirurgischen Eingriffen unterziehen, sind v.a. durch pulmonale Komplikationen wie Pneumonie und Atelektase gefährdet. Je nach Alter, präoperativer FEV₁, Operationsdauer und Resektionsausmaß wird in der Literatur die Morbidität mit bis zu 42%, die Mortalität mit bis zu 7% angegeben (1).

1.1 Nosokomiale Infektion in der Thoraxchirurgie:

Im Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist eine nosokomiale Infektion definiert, als jede Infektion mit lokalen oder systemischen Infektionszeichen im Sinne einer Reaktion auf Erreger oder deren Toxine, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer stationären oder einer ambulanten medizinischen Maßnahme steht, soweit sie nicht vorher bestand (6).

Nosokomiale Infektionen erhöhen nicht nur die Morbidität und Mortalität der Patienten, sondern stellen auch eine erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar (7). Die Anzahl nosokomialer Infektionen wird in Deutschland auf ca. 400.000 bis 600.000

pro Jahr geschätzt (8). Nosokomiale Infektionen haben in der Chirurgie nach wie vor eine große Bedeutung, jeder 15. Patient ist betroffen. Die häufigsten nosokomialen Infektionen sind postoperative Wund- oder Harnwegsinfektionen, als auch Pneumonien. Man geht davon aus, dass ca. 1/3 der nosokomialen Infektionen vermieden werden können. Dabei ist das Vermeidungspotenzial, bei den verschiedenen Infektionsarten und in den einzelnen Krankenhäusern (9) sehr unterschiedlich. Krankenhauspatienten sind im Allgemeinen einem höheren Infektionsrisiko ausgesetzt (10), als ambulante Patienten. Neben Immunsuppression, höherem Alter, sowie weiteren Komorbiditäten, gehören operative Eingriffe zu den Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen (11).

Pulmonale Komplikationen und Wundinfektionen stellen die häufigsten Infektionen nach thoraxchirurgischen Eingriffen dar. Grundsätzlich spielen drei verschiedene Formen der bronchopulmonalen Infektion in der postoperativen Phase nach einem thoraxchirurgischen Eingriff eine Rolle:

Die nosokomiale Pneumonie (die postoperative Pneumonie), das Pleuraempyem und die bakteriell getriggerte Exazerbation einer vorbestehenden COPD (12).

1.1.1 Postoperative Pneumonie (POP):

Die POP zählt zu den nosokomial erworbenen Pneumonien, die definitionsmäßig während des stationären Aufenthalts erstmalig auftreten und sich bis zu 14 Tage nach der Entlassung entwickeln (13,14). Die nosokomiale Pneumonie zählt zu den häufigsten nosokomialen Infektionen und führt aufgrund der einhergehenden höheren Morbidität und Letalität zu einer verlängerten Krankenhausverweildauer (15). Thoraxchirurgische Eingriffe sowie Rauchen, COPD, Adipositas, eine längere mechanische Beatmung und Begleiterkrankungen gehören zu den Risikofaktoren für nosokomiale Pneumonien bei chirurgischen Patienten (13).

Die POP ist eine häufige und schwerwiegende Komplikation nach thoraxchirurgischen Operationen, die lebensbedrohlich sein kann. Die exakte Inzidenz der POP nach lungenresezierenden Eingriffen ist abhängig von verschiedenen Faktoren und liegt zwischen 2,5% und bis 25% und die damit verbundene Mortalität zwischen 30% und 46% (16).

Die wichtigsten präoperativen Maßnahmen zur Prävention der POP ergeben sich aus den potenziell beeinflussbaren Risikofaktoren: COPD, Nikotinkonsum, Komorbidität und Schweregrad der Grunderkrankung. Weitere Risikofaktoren für eine POP sind das Ausmaß der Lungenresektion, die intraoperative bakterielle Kolonisation, männliches Geschlecht, ein BMI (Body Mass Index) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ und die Wahl der perioperativen Antibiotikaprohylaxe (17).

Diagnostisch müssen klinische, radiologische und labortechnische Zeichen verwertet werden. Dabei sind zunehmende pulmonale Infiltrate, purulentes Sputum, kontinuierliche Temperaturerhöhung über 38° Celsius und Leukozytose, unmittelbar nach Gewinnung von Sputum, Anlass zur Einleitung einer Antibiotikatherapie. Dabei wird eine empirische Kombinationstherapie von Cephalosporinen der Zweit- oder Drittgeneration und Clindamycin als Initialtherapie empfohlen, da auch aerobe und anaerobe grampositive Kokken erfasst werden. Nach Keimidentifizierung wird die Therapie auf das spezifische Pathogen eingestellt (18).

Die hohe Letalität der postoperativen Pneumonie muss Anlass sein, alle prophylaktischen Maßnahmen wie Physiotherapie, Frühmobilisation und optimale Schmerztherapie (z.B. Periduralkatheter) konsequent auszuschöpfen. Idealerweise wird der Patient bereits präoperativ mit den Prinzipien der Physiotherapie vertraut gemacht (19).

Als Komplikationen einer POP nach intrathorakalen bzw. lungenresezierenden Eingriffen, insbesondere nach erweiterten Resektionen (z.B. Manschettenresektion), zählen das Pleuraempyem (ca. 15%), die karnifizierende Pneumonie, das ARDS und die Sepsis mit begleitender respiratorischer Insuffizienz (20,21). Diese Fälle erfordern zusätzlich eine bestenfalls Antibiotogramm-gerechte Antibiotikatherapie sowie bei ausgeprägten Befunden eine entsprechende chirurgische Intervention (Thoraxdrainage, Dekortikation, Keilresektion, Lobektomie) und intensivmedizinische Betreuung (22).

1.2 Definition der Variablen:

1.2.1 Procalcitonin:

Procalcitonin (PCT), das Propeptid von Calcitonin, wurde 1993 zum ersten Mal als ein neuer Parameter zur Verifizierung und Verlaufsbeobachtung von bakteriellen Infektionen beim Menschen beschrieben (23).

Procalcitonin ist ein Peptid mit 116 Aminosäuren, das eine Molekülmasse von 14,5 kDa aufweist und zu der Calcitonin (CT) -Superfamilie der Peptide gehört. Es kann in drei Abschnitte unterteilt werden, einschließlich des Amino-Terminus der PCT-Region, des unreifen Calcitonins und des Calcitonin-Carboxyl-Terminus-Peptids-1 (CCP-1, auch Katacalcin genannt) (24). Seine Produktion wird durch das Calcitonin-1-Gen (CALC-1) auf Chromosom 11 gesteuert. Das Produkt dieses Gens, prePCT, wird einer proteolytischen Spaltung unterzogen, wobei PCT erzeugt wird, das zum reifen Calcitoninmolekül weiterverarbeitet wird. Die Transkription und Translation des CALC-1-Gens sind normalerweise auf die Schilddrüsen-C-Zellen und in geringerem Maße auf andere neuroendokrine Zellen beschränkt. Die Produktion wird jedoch in allen Parenchymgeweben als Reaktion auf eine bakterielle Infektion aktiviert, die durch die Zytokine Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 β (IL- β) vermittelt wird. Von diesem Polypeptid werden 84 Aminosäuren proteolytisch abgetrennt, um das stoffwechselaktive Hormon Calcitonin zu synthetisieren. Das Procalcitonin wird hauptsächlich von neuroendokrinen Zellen in der Schilddrüse sowie im Lungengewebe und der Bauchspeicheldrüse synthetisiert. Dadurch ergibt sich auch der entsprechend starke Anstieg desselben bei Infektionen des Lungengewebes. (25).

PCT hat eine Reihe von Eigenschaften, die seine Anwendung im Rahmen der klinischen Routine unterstützen. So ist PCT in der entnommenen Blutprobe ein relativ stabiles Protein. Es kann zur Bestimmung zusammen mit anderen, routinemäßige durchgeführte Blutproben abgenommen und auf regulärem Weg in das Labor transportiert werden, ohne dass ein nennenswertes Zerfall auftritt (26,27). Im Körper beträgt

die klinische messbare Halbwertszeit des zirkulierenden, inaktiven Proteins etwa 24 bis 35 Stunden. Daher sind zur Verlaufskontrolle oder für ein Immun-Monitoring tägliche Messungen im Rahmen der klinischen Visiten ausreichend, um den Verlauf der Plasmaspiegel abzubilden. Die Induktionszeit dauert mit 4 bis 12 Stunden länger als bei Zytokinen, sie ist aber deutlich kürzer als bei CRP (27–29). Es wurde gezeigt, dass Procalcitonin (PCT) ein nützlicher Ersatzmarker bei der Identifizierung von Patienten mit verschiedenen bakteriellen Infektionen ist. PCT wurde als diagnostischer Marker bei der Unterscheidung bakterieller Pneumonien von anderen Atemwegserkrankungen, wie Exazerbation einer COPD oder viraler Pneumonie untersucht. Es hat sich gezeigt, dass die Unterscheidung zwischen bakterieller und nichtbakterieller Lungenentzündung mithilfe von PCT den Einsatz von Antibiotika, und damit die mit Antibiotika verbundenen Nebenwirkungen, sowie die Krankenhausverweildauer verringert. PCT wurde auch bei Patienten mit Sepsis untersucht, um den unnötigen Einsatz von Antibiotika zu reduzieren und die Dauer der Antibiotikatherapie zu verkürzen (30). Der Normwert liegt beim Erwachsenen unter 0,05 ng/ml, mit hochsensitiven Assays lassen sich pathologisch erhöhte Werte ab >0,10 ng/ml differenzieren (31). Bei Werten >0,5 ng/ml sollte der Verdacht auf eine Infektion geäußert werden (27).

Tabelle 1: Allgemeine Hinweise zur Interpretation von PCT bei Verdacht auf Sepsis (27)

PCT Wert	Klinischer Zustand
<0,05 ng/ml	Normalwert
0,5-2,0 ng/ml	Signifikante, aber mäßiggradige systematische Entzündungsreaktion. Eine Infektion ist möglich

>2-10 ng/ml	Schwere systematische Entzündungsreaktion, am wahrscheinlichsten infolge einer Infektion
>10 ng/ml	Ausgeprägte systematische Entzündungsreaktion, nahezu ausschließlich infolge einer schweren bakteriellen Sepsis oder eines septischen Schocks

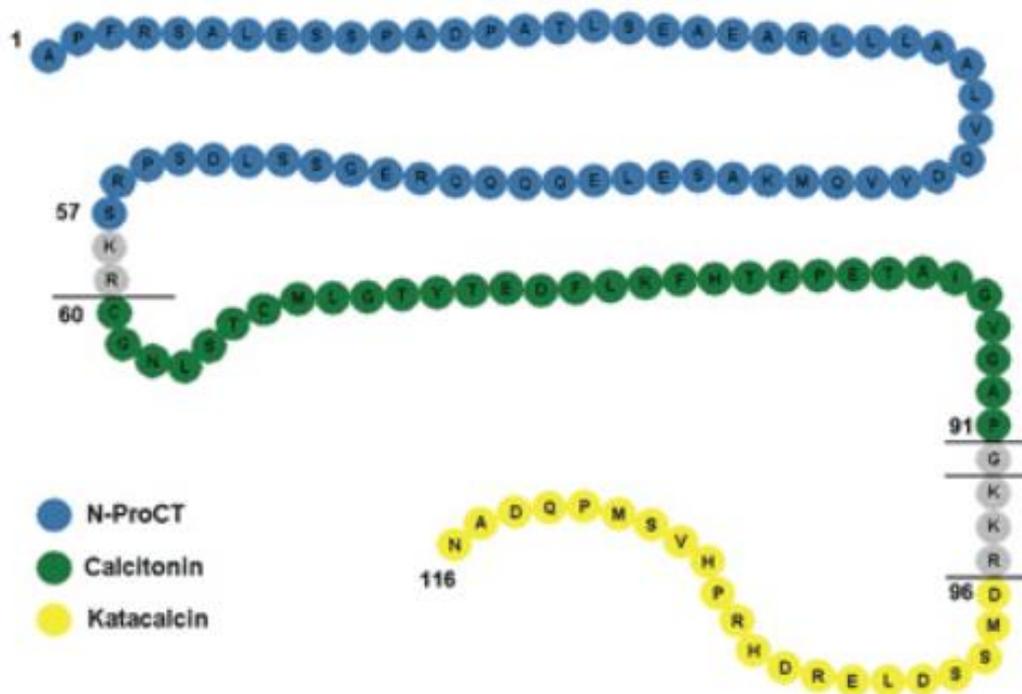


Abbildung 1: Molekulare Struktur des Procalcitonins (McGee KA., Baumann NA. Procalcitonin: Clinical utility in diagnosing sepsis. CLN 2009 July;35(7):10-12)

Das PCT steigt aber nicht nur durch infektiöse Reize an. Postoperativ steigt der PCT-Wert, abhängig von der chirurgischen Belastung (32). Nach größeren viszeralchirurgischen Eingriffen wie der Whipple-Operation, einer Gastrektomie und insbesondere nach einer Ösophagektomie oder nach einer Herzoperation kann ein geringfügiger bis

starker Anstieg der Serumkonzentrationen von PCT beobachtet werden (33,34). Ähnliches gilt für Patienten mit ausgeprägtem Trauma (Korrelation mit dem Injury Severity Score, ISS) oder Verbrennungen. Bei Patienten mit Trauma und initial erhöhtem PCT findet sich eine Assoziation mit dem Auftreten septischer Komplikationen und der Mortalität (31,35).

1.2.2 C-reaktives Protein (CrP):

1930 beschrieben Tillet und Francis den Befund einer Fällungsreaktion zwischen dem Serum von Lungenentzündungspatienten und dem somatischen C-Polysaccharid von Pneumokokken und 11 Jahre später isolierten Abernethy und Avery die, für die Fällung verantwortliche Substanz und klassifizierten diesen Fällungsfaktor als Protein. Seit dieser Zeit wird dieses Protein aufgrund seiner Reaktivität mit dem C-Polysaccharid von Pneumokokken als C-reaktives Protein (CrP) bezeichnet. 1977 wurde die Primärstruktur von CrP demonstriert. Die Aminosäuresequenz dieses nicht glykosylierten Moleküls ist auf dem langen Arm von Chromosom 1 (1q23.2) codiert. Dieses Molekül scheint für den Körper so wichtig zu sein, dass bisher keine funktionell relevanten genetischen Defekte beim Menschen beschrieben wurden. Das intakte Molekül (Molekulargewicht 115.135 Dalton) besteht aus fünf Untereinheiten (Monomeren) (Abb. 2) (36–39).

C-REAKTIVES PROTEIN

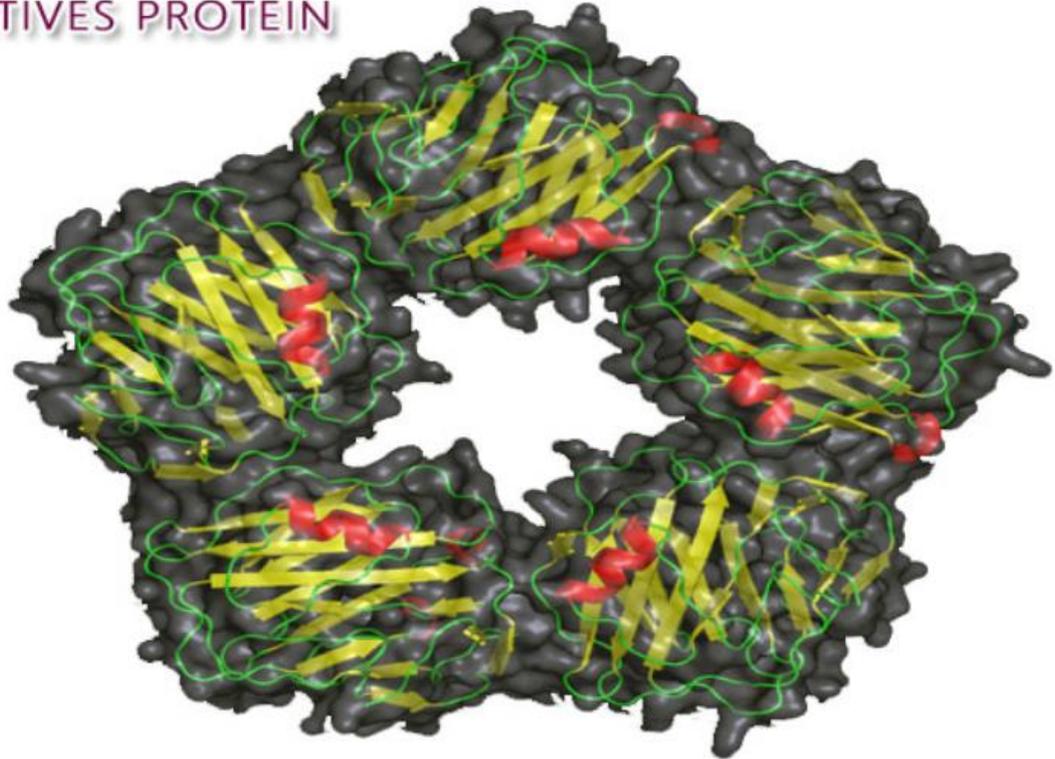


Abbildung 2: Molekulare Struktur des c-reaktives Proteins, <https://best-med-link.de/b/gesundheit/c-reaktives-protein-crp/> (mit freundlicher Genehmigung)

Das CrP gehört der Klasse der Akute-Phase Proteine an und wird unter dem Einfluss von proinflammatorischen Zytokinen in der Leber synthetisiert (40). Im klinischen Alltag wird die Bestimmung des CrP-Spiegels vor allem zur Diagnose und zur Verlaufskontrolle von Infektionen, sowie zur Risikostratifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt. Der wesentliche Vorteil der CrP-Bestimmung liegt in der guten und schnellen Verfügbarkeit sowie in den geringen Kosten. Nachteilig wirkt sich allerdings die geringe Spezifität für bakterielle Infektionen aus. So können hohe CrP-Werte durch eine Vielzahl von Ursachen bedingt sein, wie z.B. durch verschiedene inflammatorische Prozesse, Traumata, Operationen oder myokardiale Ischämie (41–43). Die Mediankonzentration von CrP im Serum liegt bei Gesunden unter 1 mg/l. CrP-Konzentrationen bei Gesunden korrelieren leicht mit dem Alter, ältere Menschen haben im Mittel höhere CrP-Serumwerte als jüngere. Bei bakteriellen Infektionen kann das CrP bis zu 1000fach erhöht sein und schon nach 5-8 Stunden ansteigen (44).

Tabelle 2: Interpretation von CrP-Werte (45)

< 10 mg pro Liter	Hierbei handelt es sich um einen Normwert.
10 – 50 mg pro Liter	leicht bis mittelschwere Entzündung.
> 50 mg pro Liter	eine schwere Entzündung im Körper vorhanden
>100 mg pro Liter	eine schwere bakterielle Infektion im Körper vorliegt. Dabei kann es sich um eine <u>Sepsis</u> handeln. Auch <i>Morbus Crohn</i> , eine Pneumonie oder eine Meningitis können vorliegen. Rheumatische Erkrankungen können nun auch der Grund dafür sein, dass der Wert im Blut so hoch ist.
> 200 mg pro Liter	Ein solch hoher Wert tritt zum Beispiel bei Verbrennungen auf.

1.2.3 Leukozyten:

Leukozyten sind kernhaltige Zellen im menschlichen Blut. Sie sind farblos und werden darum auch als weiße Blutkörperchen bezeichnet. Als "Gesundheitspolizei" unseres Körpers sorgen sie für die Abwehr von Krankheitserregern, wie Bakterien oder Viren. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen erhöht sich auch bei allergischen Reaktionen, Giftstoffbelastungen, Wurminfektionen und Autoimmunkrankheiten (46).

Die Leukozyten übernehmen die Immunabwehr. Diese Abwehr vollzieht sich auf zwei Ebenen, die miteinander agieren und wie folgt eingeteilt werden:

- Unspezifische Abwehr (angeboren): Hierzu zählen
 - neutrophile und eosinophile Granulozyten,
 - die Zellen des mononukleären Phagozytensystems (MPS) und
 - die NK-Zellen (Natürliche Killerzellen), eine Teilpopulation der Lymphozyten.

- Spezifische Abwehr (erworben): Träger der spezifischen Abwehr sind T- und B-Lymphozyten, da sie die Fähigkeit besitzen, durch spezifische Rezeptoren fremde und eigene Antigene zu unterscheiden (47).

Die verschiedenen Klassen von myeloischen und lymphoiden Zellen, die das Leukozytenrepertoire umfassen, erkennen und eliminieren Krankheitserreger und molekulare Muster, die als gefährlich angesehen werden. Zusammen können Leukozyten eine schützende Immunität erzeugen und den Wirt vor Schaden bewahren (48). Der Referenzwert der Leukozytenzahl bei gesunden Erwachsenen liegt bei: 4.000 - 10.000 Zellen/ μ l bzw. $4-10 \times 10^9/l$. Bei Säuglingen und Kindern sind auch deutlich höhere Leukozytenzahlen physiologisch. Neugeborene können beispielsweise Werte von 30.000 Zellen/ μ l und mehr aufweisen (49).

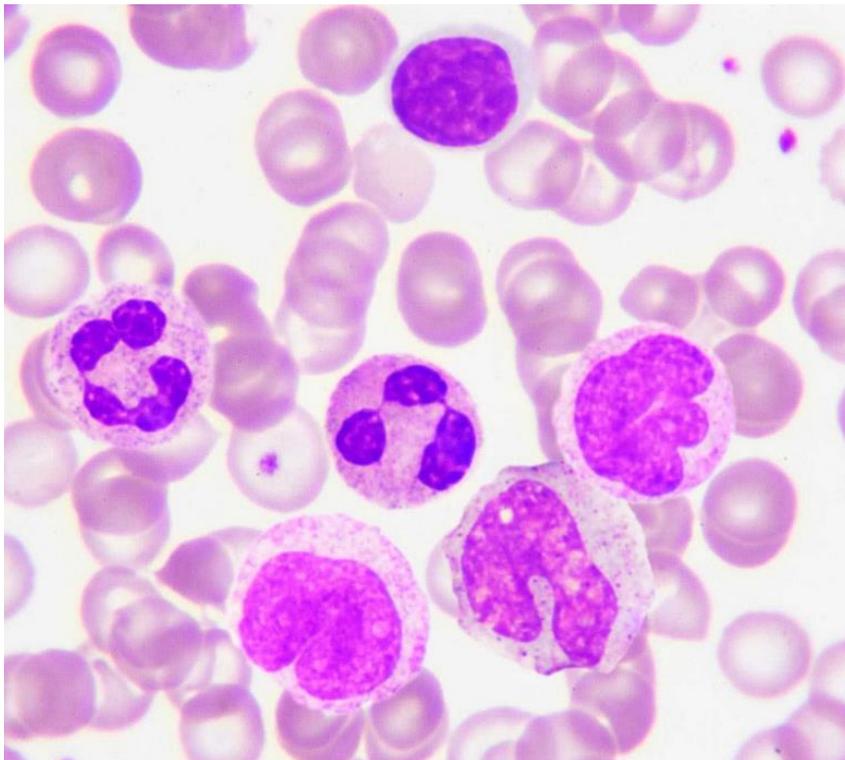


Abbildung 3: Leukozyten unter dem Mikroskop, mit freundlicher Genehmigung vom (<https://plenoy m- shutterstock.com/de/image-photo/blood-smear-showing-neutrophil-577227847>)

1.3 Problemendarstellung:

Die Häufigkeit von postoperativen Komplikationen nach thoraxchirurgischen Eingriffen liegt zwischen 6,8% und 30% (50). Hierdurch erhöhen sich die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten. Folglich kommt es zu einer Zunahme der Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Kosten (1). Zudem nimmt die Anzahl der Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie (Chemotherapie mit oder ohne Radiotherapie) sekundär einem lungenresezierenden Eingriff unterzogen werden zu. In dieser Situation ist mit einer deutlich erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität zu rechnen (51). Haupttodesursache nach einer Thoraxoperation sind pulmonale, infektiöse Komplikationen (52).

Die frühzeitige Erkennung einer Infektion hat einen großen Einfluss auf den klinischen Verlauf, das Management und das Ergebnis des Krankenhausaufenthaltes (53). Die meisten Komplikationen nach thoraxchirurgischen Eingriffen lassen sich mit entsprechender Erfahrung vermeiden oder werden in Kenntnis prädisponierender Faktoren antizipiert. Weil jegliche postoperative Komplikation die meist komorbiden Patienten zusätzlich gefährdet, ist eine lückenlose und professionelle Überwachung unter der Verantwortung und Begleitung des Operateurs unerlässlich (19). Unter Infektionsmonitoring versteht man verschiedene Methoden, wie nosokomiale Infektionen überwacht werden können. Es gibt verschiedene Methoden, die alle ihre Vor- und Nachteile haben (54). Alle Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen müssen routinemäßig nach der Extubation für einige Stunden überwacht werden (z.B. Aufwachraum). Eine Aufnahme auf die Intensivstation bzw. eine postoperative Überwachungsstation ist nicht in jedem Fall erforderlich. Kontrolle von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Röntgendiagnostik des Thorax, Sekretionsmenge über Thoraxdrainagen und engmaschige Kontrolle der Laborparameter gehören zur Routineüberwachung nach thoraxchirurgischen.

Die Unterscheidung zwischen postoperativen, physiologischen und pathophysiologischen Verläufen wird durch etliche Faktoren beeinflusst. Postoperativ kommt es in der Regel zu einem, mehr oder weniger großen Anstieg der Entzündungsparameter (12). Zur Überwachung entzündlicher Veränderungen kann eine große Anzahl von Entzündungsparametern (z.B. Leukozyten, CrP, PCT, Zytokine etc.) verwendet werden. In der täglichen Routine ist das häufig die Bestimmung der Leukozyten und des CrP's,

die zur Unterstützung der klinischen Verlaufsbeurteilung herangezogen werden. Der kritisch kranke Patient zeigt häufig ähnliche Krankheitsbilder bei Infektionen, Organfunktionsstörungen und bei den verschiedenen Schweregraden eines systemischen Entzündungsreaktionssyndroms (SIRS). Darüber hinaus beeinflussen die vorhandene Grunderkrankung, Art der Operation und Größe des chirurgischen Traumas Inzidenz und Verlauf septischer Komplikationen (3).

Außerdem sind die Unterschiede in der Körpertemperatur, der Herzfrequenz, der Anzahl der weißen Blutkörperchen und der Atemfrequenz häufig gering. Infolgedessen kann die Diagnose einer Sepsis bzw. Infektion schwierig sein. Positive bakteriologische Proben können verspätet sein oder fehlen. Die klinische Interpretation der lokalen Besiedlung kann mehrdeutig sein. Die traditionellen Infektionsmarker, wie die Körpertemperatur und Leukozyten-Zahl sind eher unspezifisch (55).

Sowohl C-reaktives Protein, als auch Procalcitonin sind akzeptierte Sepsis-Marker. Es gibt jedoch einige Debatten über die Korrelation zwischen ihren Serumkonzentrationen und dem Schweregrad der bakteriellen Infektion. Infolgedessen kann im postoperativen Monitoring die Unterscheidung zwischen chirurgischem Trauma und Infektion schwierig sein (56,57).

Es fehlen noch Daten zum prognostischen Wert von PCT, insbesondere nach den thoraxchirurgischen Operationen (56,57). Bisherige Studien haben sich mit der prädiktiven Wertigkeit und prognostischen Relevanz des Procalcitonin nach verschiedenen vor allem großen chirurgischen Eingriffen beschäftigt.

2 Zielsetzung und Fragestellung:

Die Komplexität der thoraxchirurgischen Eingriffe in Verbindung mit multimorbiden Patienten erfordert eine engmaschige postoperative Überwachung und Abbildung von möglichen perioperativen Komplikationen.

Unser Hauptziel war es, den prognostischen Wert von PCT nach elektiven komplikationsfreien thoraxchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu CrP und Leukozyten darzustellen und zu bewerten. Besonderes Augenmerk wurde auf den Einfluss des Operationstraumas und auf den Verlauf der Entzündungsparameter nach videoassistierter Thorakoskopie im Vergleich zur Thorakotomie gelegt.

Zum anderen wurden Patienten mit komplett unauffälligem postoperativen Verlauf Patienten mit postoperativer Pneumonie gegenübergestellt.

Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit, der Einfluss der Operationsdauer auf den Verlauf der Entzündungsparameter im Hinblick auf Zugangsart und auf den chirurgischen Eingriff, untersucht.

Wir stellten die Hypothese auf, dass die PCT- und CrP-Konzentrationen bei Patienten mit oder ohne Infektion bei einem ähnlichen Schweregrad der Organfunktionsstörung oder der systemischen Entzündungsreaktion unterschiedlich sind und PCT sich besser für das Monitoring hinsichtlich bakterieller, postoperativer Infektionen eignet.

3 Patienten und Methode:

3.1 Patienten:

Die vorliegende prospektive Studie wurde an der Universitätsklinik Regensburg im Zeitraum vom Januar 2019 bis Dezember 2020, durchgeführt.

Bei 90 Patienten wurden präoperativ und postoperativ folgende Entzündungsparameter nach dem Studienprotokoll erhoben:

- Procalcitonin
- C-reaktives Protein
- Leukozyten

3.1.1 Einschluss-und Ausschlusskriterien:

Für diese Studie wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Vollendetes 18. Lebensjahr
- Männer und Frauen
- Patienten nach elektiver anatomischer Lungenresektion:
 - Lobektomie
 - Bilobektomie
 - Pneumektomie
 - Segmentresektion

Während der Auswahlprozess wurden folgende Ausschlusskriterien angewandt:

- Patienten mit präoperativen Infekten
- ASA IV
- Vorliegen einer die folgenden Gründe für falsch positive Werte:
 - erste Tage nach einem Trauma größeren Schweregrades
 - Verbrennungen

- Behandlung mit OTK3-Antikörpern (z.B. Muromonab-CD3)
- Medikamente, die die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen auslösen (z.B. TLR4)
- Patienten mit invasiven Pilzinfektionen oder akuten Phasen einer Malaria
- Patienten mit schwerem/persistierendem kardiogenen Schock
- Organperusionsanomalien
- Patienten mit schwerer Leberzirrhose und akuten oder chronischen vitaler Hepatitis
- Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs oder medullären C-Zell-Karzinom der Schilddrüse

Als perioperative Antibiotikaprophylaxe wurde allen Patienten eine einmalige Gabe von Cephalosporin der zweiten Generation (Cefuroxim 1,5g) bei Einleitung der Anästhesie verabreicht. Im Fall einer bekannten oder vermuteten Allergie auf Cefuroxim erfolgte eine alternative Antibiotikagabe.

3.2 Methode:

3.2.1 Laborabnahme:

Die Blutentnahme zur Bestimmung von Leukozytenzahl, CrP- und PCT-Wert wurde morgens für die folgenden Tage durchgeführt:

- Aufnahmetag bzw. vor der Operation
- Erster postoperativer Tag (1.POD)
- Dritter postoperativer Tag (3.POD)
- Fünfter postoperativer Tag (5.POD)
- Siebter postoperativer Tag (7.POD)

Die erforderliche Blutabnahme wurde mit der Routinelaboruntersuchung aus Venenblut abgenommen. Auf der Intensivstation erfolgte die Blutabnahme über liegende arterielle bzw. zentralvenöse Zugänge. Die Laboruntersuchungen erfolgten bis zur Entlassung.

3.2.2 Referenzbereiche:

Am Universitätsklinikum Regensburg sind Referenzbereiche für Laboranalysen wie folgt angegeben:

- PCT bei < 0,06 ng/ml
- CrP bei < 0,5 mg/l
- Leukozyten zwischen 4,8- 10,8 /nl.

3.2.3 Bestimmung des Parameters:

Standardmäßig wurden PCT und CrP in Li-Heparin Röhrchen, Leukozyten in Ethylen-diamintetraazetat (EDTA) Röhrchen abgenommen.

Die Auswertung von PCT und CrP erfolgte über das Gerät (cobas pro) vom Hersteller (Roche, Mannheim).

Die Procalcitoninbestimmung erfolgte mit dem Elecsys-Test der Firma BRAHMS Diagnostika GmbH, Mannheim.

Die Messung von Leukozyten erfolgt über das Gerät Sysmex XE500 vom Hersteller Sysmex mittels Durchflusszytometrie.

Das c-reaktive Protein wurde mit dem Partikel-verstärkter immunologischen Trübungstest bestimmt. Die CrP-Bestimmung kostete 1,95 Euro, wohingegen die PCT-Bestimmung bei 10,78 Euro lag. Ein kleines Blutbild kostete 4,20 Euro.

3.2.4 Weitere Parametern:

Um den Zusammenhang zwischen postoperativem Verlauf und der Entwicklung der Entzündungsparameter genauer zu betrachten, wurde folgende Parameter dokumentiert:

- Temperatur (Ohr):
Mittels eines Ohrthermometers erfolgte die Temperaturmessung im äußeren Gehörgang. Die Temperatur wird nach dem Internationalen System in Grad Celsius (°C) gemessen. Die tägliche gemessene Körpertemperatur wurde in der Patientenkurve dokumentiert.
- Röntgenbilder:
Die Durchführung von Röntgenbildern nach thoraxchirurgischen Eingriffen ist in der Regel Standard. Postoperativ am gleichen Tag, ein Tag vor Drainageent-

fernung und ein Tag nach Drainageentfernung wurde routinemäßig ein Röntgenbild veranlasst. Beim Verdacht auf eine postoperative Komplikation (Hämatothorax, Lungenembolie, postoperative Pneumonie) wurde weitere Diagnostik veranlasst.

- **Mikrobiologische Ergebnis:**
Beim Verdacht auf eine Infektion wurde eine mikrobiologische Untersuchung (Blutkultur, Sputum, Wundabstrich) durchgeführt.
- **Wunde:**
Im Rahmen der Frühvisite wurden die postoperative Wundverhältnisse untersucht und dokumentiert.

3.2.5 Datenerheben:

Mit Hilfe eines Meldebogens wurde von jedem Studienpatienten folgende Daten erhoben (siehe Tabelle 2):

1. Alter
2. Geschlecht
3. Primäre chirurgische Diagnose
4. Perioperative prophylaktische Antibiotikagabe
5. Angaben zur Operation:
 - Operationsdauer in Minuten
 - Operationsdatum
 - Art des chirurgischen Eingriffs
 - Beteiligung Mediastinum
6. Morbidität (komplizierter postoperativer Verlauf)

3.2.6 Bestimmung der Datenschutz:

Zur Teilnahme an dieser Studie wurden Einverständniserklärungen in schriftlicher Form nach Aufklärung über Studien-Design Zweck eingeholt.

Die Richtlinien des Datenschutzes wurden umgesetzt.

3.2.7 Einteilung der Untersuchungsgruppe in Subgruppen:

Entsprechend dem postoperativen Verlauf konnten die Patienten zwei verschiedenen Gruppen zugeordnet werden:

Gruppe I: Patienten mit normal postoperativem Verlauf (n=87).

Gruppe II: Patienten mit postoperativ infektiologischen Komplikationen (n=3).

Anhand vom Operationsprotokoll wurde die erste Gruppe (n=87) genauer betrachtet und in zwei Subgruppen eingeteilt. Die erste Subgruppe besteht hier aus Lobektomie via Thorakotomien (n=32). In der zweiten Subgruppe handelt es sich um Lobektomie via VATS (n=27).

3.2.8 Verwendete Geräte und Software:

Die erfassten Daten wurden in der Datenbank des Programms Microsoft Excel 2019 zunächst tabellarisch erhoben und anschließend statistisch ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 2018.

3.2.9 Die statistische Methode:

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und digitalisiert. Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Klinische Studien am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden mit U-Test ausgewertet. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $<0,05$ definiert.

3.2.10 Votum der Ethikkommission:

Voraussetzung für den Beginn und die Durchführung dieser Studie ist das Votum der Ethikkommission. Mit dem Schreiben vom (27.03.2017) wurde die Genehmigung der Studie erteilt (Nummer des Votums :17-414-101)

4 Ergebnisse:

4.1 Patientenkollektiv:

Bei dieser Studie wurde insgesamt 120 Patienten im Zeitraum vom Januar 2019 bis Dezember 2020 untersucht. 30 Patienten wurden von der Datenauswertung ausgeschlossen. Der Ausschluss erfolgte, weil diese Patienten keine postoperativen Werte über den ersten POD hinaus oder in eines der anderen Ausschlusskriterien erfüllten. Während des Beobachtungszeitraums konnten 90 Patienten die Einschlusskriterien erfüllen.

Insgesamt gestaltete sich der postoperative Verlauf bei 87 (96,9 %) Patienten komplikationslos. 3 Patienten (3,3 %) haben eine postoperative Pneumonie entwickelt. Nicht-infektiologische Komplikationen wurden im Rahmen dieser Studie nicht eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Studienpatienten betrug 65,2 Jahre. Die Geschlechtsverteilung der analysierten Patienten war 60 (66,6%) männlichen und 30 (33,3%) weiblichen Geschlechtes.

Tab. 3: Geschlechtsverteilung

M = männlich; W = weiblich

	Anzahl (n=)	Anteil (in %)
M	60	66,6
W	30	33,3
Gesamt	90	100

Tab. 4: Patientenalter

n = Anzahl; Min = Minimum, Max = Maximum

	n	min	max
Patientenalter	90	26	88

4.2 Daten zur primären chirurgischen Diagnose:

Mit 75 (83,3 %) Fällen stellte das Bronchialkarzinom die Hauptoperationsindikation für die 90 Lungenoperationen da, welches in 40 Fällen (44,4 %) histologisch als Adenokarzinom und in 35 (38,8%) Fälle als Plattenepithelkarzinom gesichert wurde. An zweiter Stelle folgten Metastasen anderer Primärtumoren mit 10 Fällen (11,1%).

Tab. 5: Übersicht zu den OP-Indikationen

Operative Diagnose	Anzahl (n=)	Anteil (in %)
Adenokarzinom	40	44,4
Plattenepithelkarzinom	35	38,8
Gutartige Neubildung	5	5,5
Pulmonale Metastasen	10	11,1

4.3 Perioperative Antibiotikatherapie:

Bei 86 Patienten wurde ein Cephalosporin der zweiten Generation (Cefuroxim 1,5g) verabreicht. Aufgrund bekannter Allergie auf Cefuroxim erfolgte bei vier Patienten eine alternative Antibiotikagabe mit Clindamycin.

4.4 Art des Chirurgen Eingriffs:

Tabelle 6: Art der durchgeführten Lungenoperationen.

Operation	Anzahl (n=)	Anteil (in %)
Lobektomie	59	65,5
Segmentresektion	24	26,6
Bilobektomie	4	4,4
Pneumonektomie	3	3,3

4.5 Daten zur chirurgischen Zugangsarten:

Das Patientenkollektiv setzte sich aus zwei Zugangsarten, Thorakoskopie mit Anzahl von 46 (51,2%) und Thorakotomie mit 44 (48,8%) zusammen.

In acht von diesen 44 Thorakotomien wurde der Zugang von VATS auf Thorakotomie aufgrund intraoperativer Befunde konvertiert werden.

Tab. 7: Übersicht zu Zugangsarten.

	Lobektomie	Segmentre- sektion	Bilobektomie	Pneumonek- tomie
VATS	27	19	0	0
Thorakotomie	32	5	4	3

4.6 Daten zum Operationsdauer:

Die vorliegenden Daten der Operationszeiten (in Minuten) werden in Minimum-, Maximumwert sowie Mittelwert mit entsprechender Standardabweichung angegeben.

Tab.8: Operationsdauer bei die beiden Gruppen.

Pneumonie	Nein	Ja
N	87	3
Mittelwert	185,64	195
SD-Abweichung	78,035	18,028
Min	75	175
Max	494	210

Tab. 9: Operationszeiten in Abhängigkeit von Zugangsarten.

	VATS	Thorakotomie
N	46	44
Mittelwert	174,33	198,11
SD-.Abweichung	71,156	81,274
Min	90	75
Max	494	435

Die Operationsdauer in der Gruppe ohne Komplikationen lag im Mittel bei 185,64 min. Bei Patienten mit einer Pneumonie lag der Mittelwert bei 195 min. Hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p=0,411$).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsdauer, Resektionsart und dem Ausmaß der Parameterveränderungen konnte auch nicht nachgewiesen werden ($p=0,085$, U-Test).

Ebenfalls wurde kein statistisch signifikantener Unterschied in der Operationsdauer in Bezug auf das Operationsausmaß beispielsweise zwischen VATS-Lobektomie versus Thorakotomie-Lobektomie nachgewiesen ($p=0.451$).

Tab. 10: Eine Übersicht über die eingriffsspezifischen Operationszeiten.

	Segmentresektion	Lobektomie	Bilobektomie	Pneumonektomie
N	24	59	4	3
Mittelwert	176,42	180,97	301,25	206,67
St.Abweichung	80,146	60,031	171,919	102,632
Min	110	90	75	120
Max	494	330	435	320

4.7 Deskriptive Analyse der Laborparameter:

4.7.1 PCT Verlauf:

Bei 82,2% der Patienten überstiegen die Plasma-PCT-Konzentrationen während der ersten 7 postoperativen Tage den Normwert von $<0,06\text{ng/ml}$.

Die Häufigkeit des Auftretens und die Höhe der Plasma-PCT Konzentration variierten jedoch in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Infektion sehr stark.

Bei 79 von 87 Patienten (90,8%) in der komplikationsfreien Gruppe konnten präoperativ normale PCT-Werte ($< 0,06\text{ ng/ml}$) gemessen werden. Bei neun von 87 Patienten (10,3%) zeigten sich präoperativ sehr gering erhöhte PCT-Werte. Nach Ausschluss einer Infektion konnten diese im Rahmen der Studie eingeschlossen werden. Präoperativ waren bei den Patienten mit Pneumonie die PCT-Plasmakonzentrationen bei allen Patienten im Normbereich.

Die ermittelten Maximalwerte der PCT-Plasmakonzentrationen wurden unabhängig von der Patientenkategorie (Gruppe I und II) am ersten postoperativen Tag gemessen und fielen an den darauffolgenden Tagen gemäß PCT-Halbwertszeit rasch ab.

In der ersten Gruppe ($n=87$) konnten bei 92% der Patienten Plasma-PCT-Konzentrationen $>0,06\text{ng/ml}$ beobachtet werden. Es wurden PCT-Werte bis zu $0,82\text{ ng/ml}$ gemessen. Bei keinem der Patienten dieser Kategorie wurden PCT-Werte $>1,0\text{ ng/ml}$ beobachtet.

In der Gruppe der postoperativen Pneumonien hingegen wurde ein Median der PCT-Plasmakonzentration von $1,89\text{ng/ml}$ bestimmt; die maximale Konzentration betrug $2,10\text{ng/ml}$. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Vorliegen einer Infektion/kein Vorliegen einer Infektion“ bestanden hinsichtlich des ersten postoperativen Tags ($P <0,001$).

Um eine gegenseitige Beeinflussung des Infektionsereignisses in Bezug auf die Höhe der PCT-Werte festzustellen, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. In der multiplen linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine Infektion einen signifikanten Einfluss auf den PCT-Wert zum Messzeitpunkt 1 (POD1) hat. Patienten mit postoperativer Pneumonie hatten um Durchschnitt einen 1.80 (95% CI = 1.53 bis 2.07) höheren PCT-Wert als Patienten ohne Infektion ($p < 0.001$).

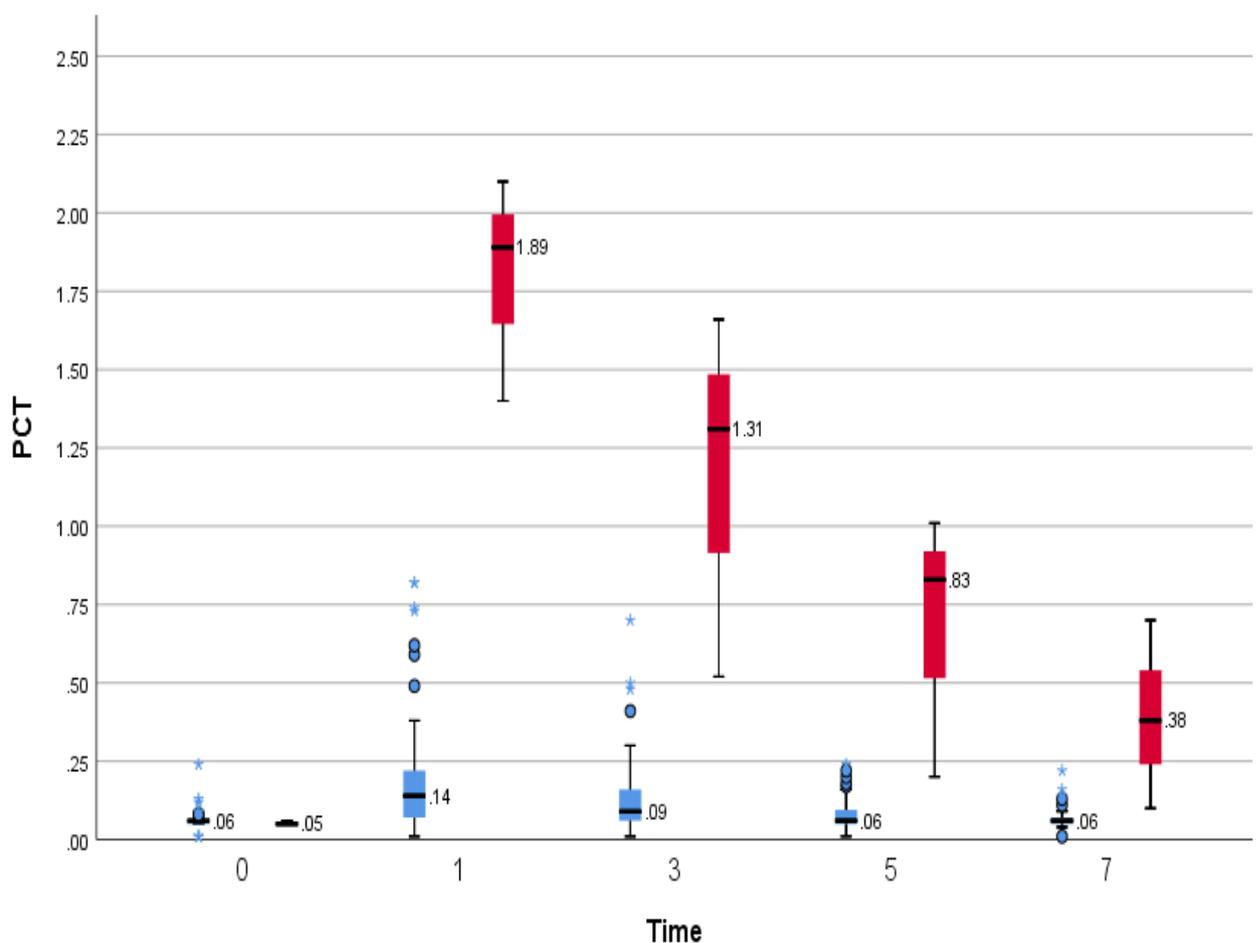


Abb 4. Verlauf der Plasmakonzentrationen (Boxplots) von PCT (ng/ml) während der ersten 7 postoperativen Tage bei blandem postoperativem Verlauf (blau, n=87) und bei postoperativer Pneumonie (rot n=3). Dargestellt sind Median, 25%-, 50%-, 75% Perzentile sowie entsprechende „Ausreißer“

4.7.2 CrP Verlauf:

Alle Patienten (100%) zeigten postoperativ erhöhte CrP-Plasmakonzentrationen ($> 0,5$ mg/l). Präoperativ lagen die CrP-Werte im Normbereich bei 34 (37,7%) Patienten, bei den restlichen 56 (62,3%) Patienten waren die CrP-Werte schon vor der Operation leicht erhöht (Tumor-CrP).

Nach der Operation stieg das CrP kontinuierlich an, blieb jedoch auf einem hohen Niveau konstant und war höher als präoperativ während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 7 Tagen in beiden Untersuchungsgruppen.

Die während der ersten 7 postoperativen Tage ermittelten maximalen CrP-Werte konnten im Gegensatz zu den PCT-Werten erst ab dem zweiten postoperativen Tag gemessen werden. Bei unauffälligem postoperativen Verlauf betrug die maximale Konzentration 229 mg/l. Bei Patienten mit postoperativer Pneumonie lag der maximale CrP-Wert bei 270 mg/l.

Im Gegensatz zum PCT bestanden für das C-reaktive Protein keine signifikanten Unterschiede in der Plasmakonzentrationen zwischen den Gruppen „Vorliegen einer Infektion/kein Vorliegen einer Infektion“ ($p= 0,832$).

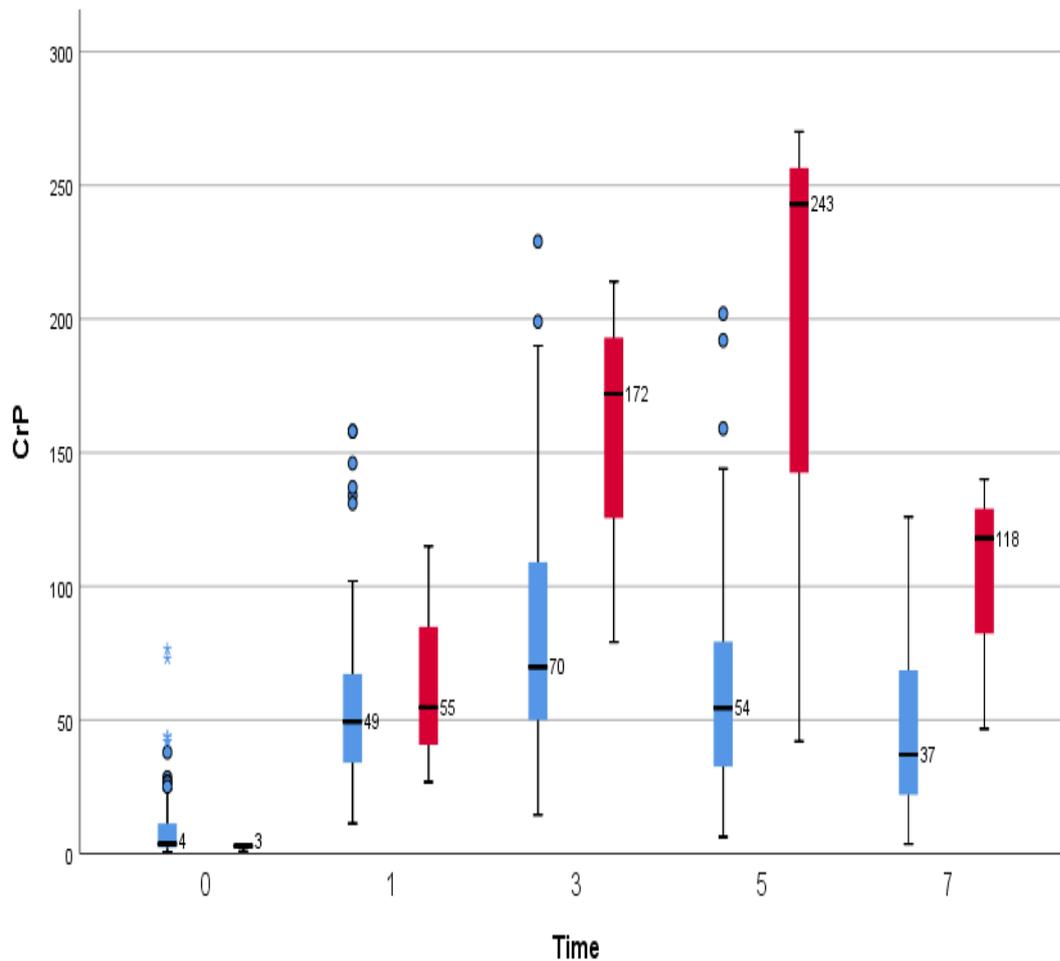


Abb 5. Verlauf der Plasmakonzentrationen (Boxplots) von CrP (mg/l) während der ersten 7 postoperativen Tage bei blandem postoperativem Verlauf (blau) und bei postoperativer Pneumonie (rot). Dargestellt sind Median, 25%-, 50%-, 75% Perzentile sowie entsprechende „Ausreißer“

4.7.3 Leukozyten Verlauf:

Insgesamt ließen die Leukozytenwerte bei beiden Gruppen keinen einheitlichen Verlauf erkennen. Präoperativ war die Leukozytenzahl bei sieben Patienten leicht erhöht (> 9.1/nl). Die Leukozytenzahl zeigte einen Anstieg am ersten postoperativen Tag. Danach begannen die Leukozytenzahlen leicht abzusinken, um am 5. POD erneut leicht zu steigen und das Maximum zu erreichen. Am 7. POD stieg die Leukozytenzahlen leicht an, allerdings nicht bei allen Patienten.

Im Gegensatz zu PCT bestanden für den Leukozytenverlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen „Vorliegen einer Infektion/kein Vorliegen einer Infektion“ ($p= 0,639$).

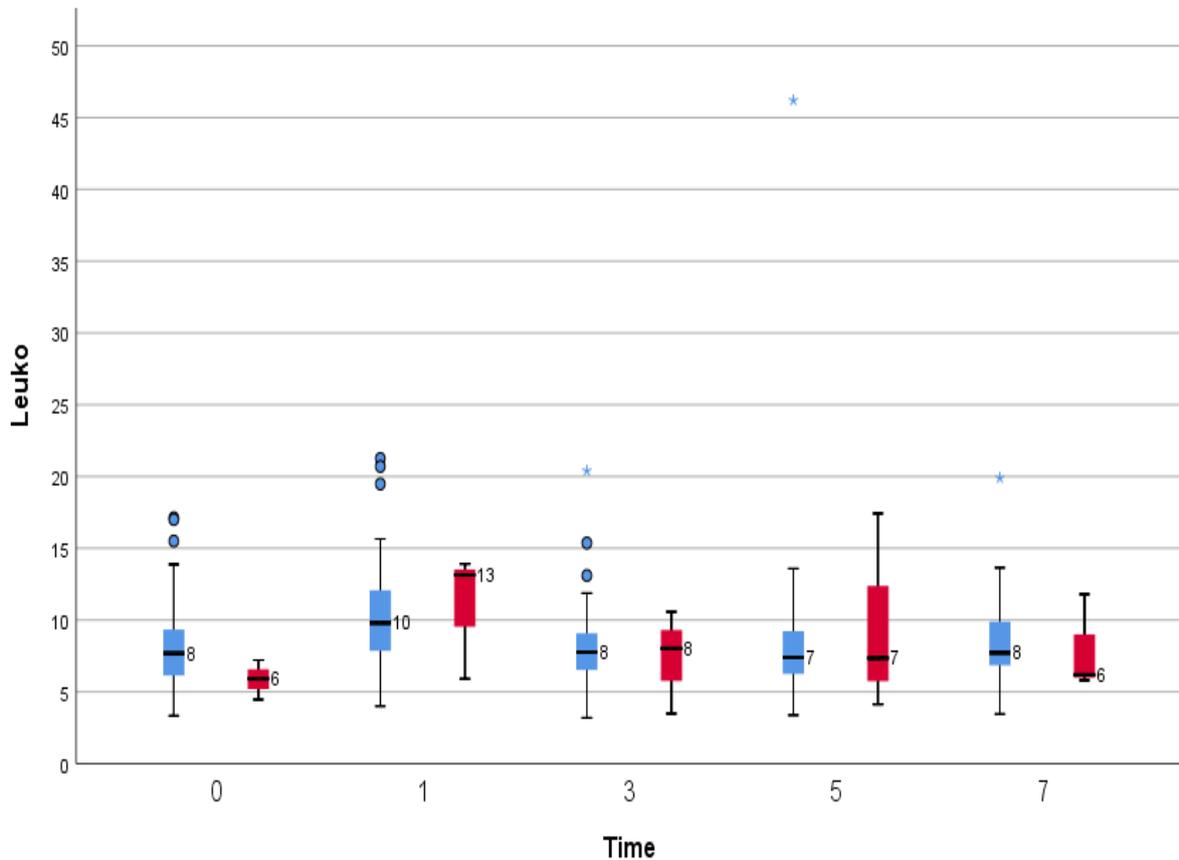


Abb 6. Verlauf der Leukozyten (Boxplots) während der ersten 7 postoperativen Tage bei bledem postoperativem Verlauf (blau) und bei postoperativer Pneumonie (rot). Dargestellt sind Median, 25%-, 50%-, 75% Perzentile sowie entsprechende „Ausreißer“

4.8 Verlaufparameter der Subgruppen:

Um einen möglichen Einfluss des Operationstraumas darzustellen, wurde die Subgruppen VATS-Lobektomie (n=27) und Lobektomie via Thorakotomie (n=30) bei komplikationslosem postoperativem Verlauf verglichen.

Patienten mit VATS-Lobektomie unterschieden sich signifikant in CrP zu den Messzeitpunkten 0, 3, 5 und 7 von Patienten mit Thorakotomie- Lobektomie ($p < 0,005$ im Man Whitney U-Test).

Die PCT Plasmakonzentration zeigte innerhalb beider Gruppen einen ähnlichen Verlauf. Ein Signifikanzunterschied zwischen den beiden Patientengruppen zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt.

Ebenfalls zeigte sich in den beiden Gruppen bei der Gesamtzahl der Leukozyten ein nahezu identischer Kurvenverlauf.

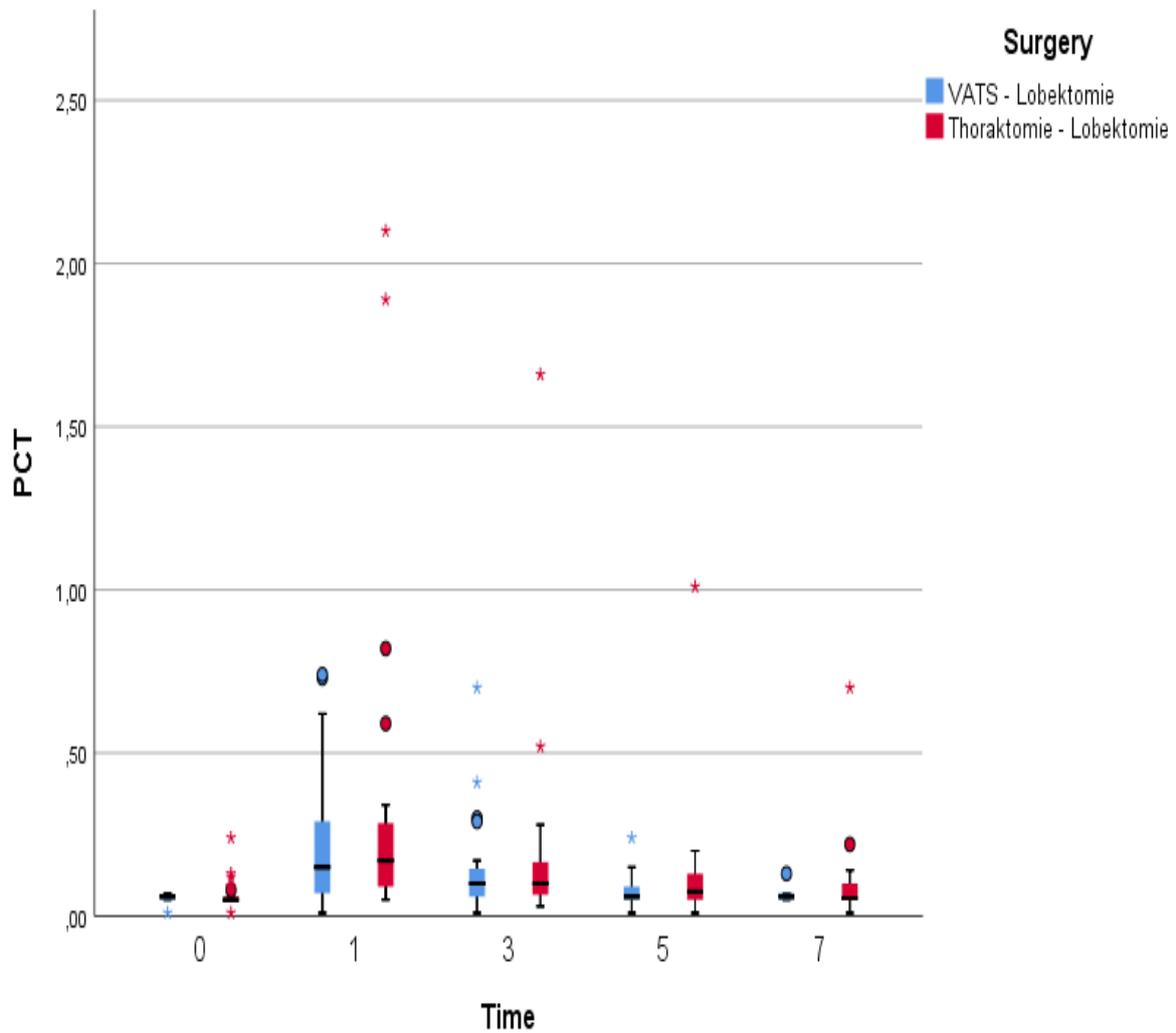


Abb 7. Verlauf der Plasmakonzentrationen (Boxplots) von PCT (ng/ml) während der ersten 7 postoperativen Tage bei VATS-Lobektomie (blau) und bei Thorakotomie-Lobektomie(rot). Dargestellt sind Median, 25%-, 50%-,75% Perzentile sowie entsprechende „Ausreißer“

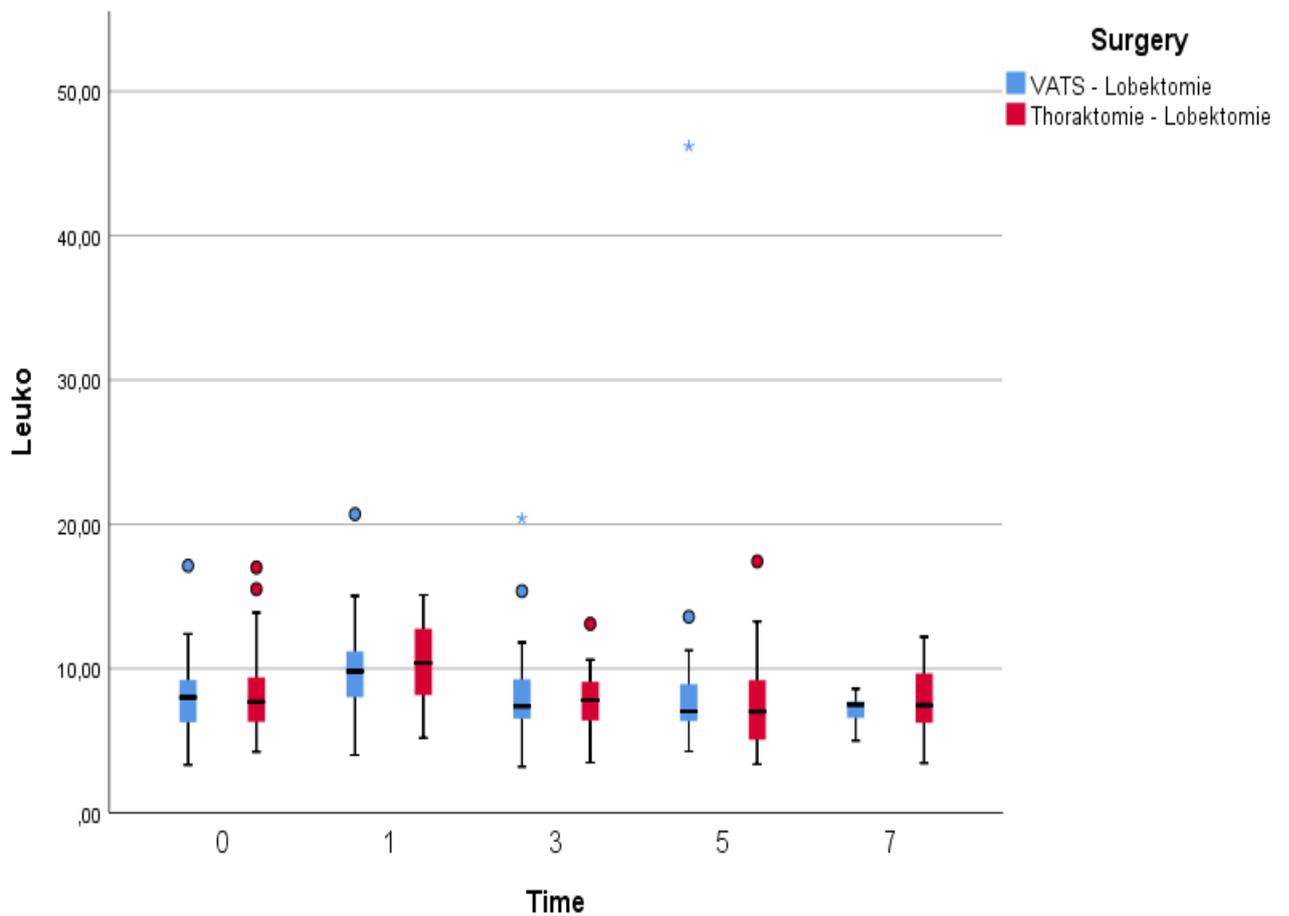


Abb 8. Verlauf der Leukozyten (Boxplots) während der ersten 7 postoperativen Tage bei VATS-Lobektomie (blau) und bei Thoraktomie-Lobektomie(rot). Dargestellt sind Median, 25%-, 50%-,75% Perzentile sowie entsprechende „Ausreißer“

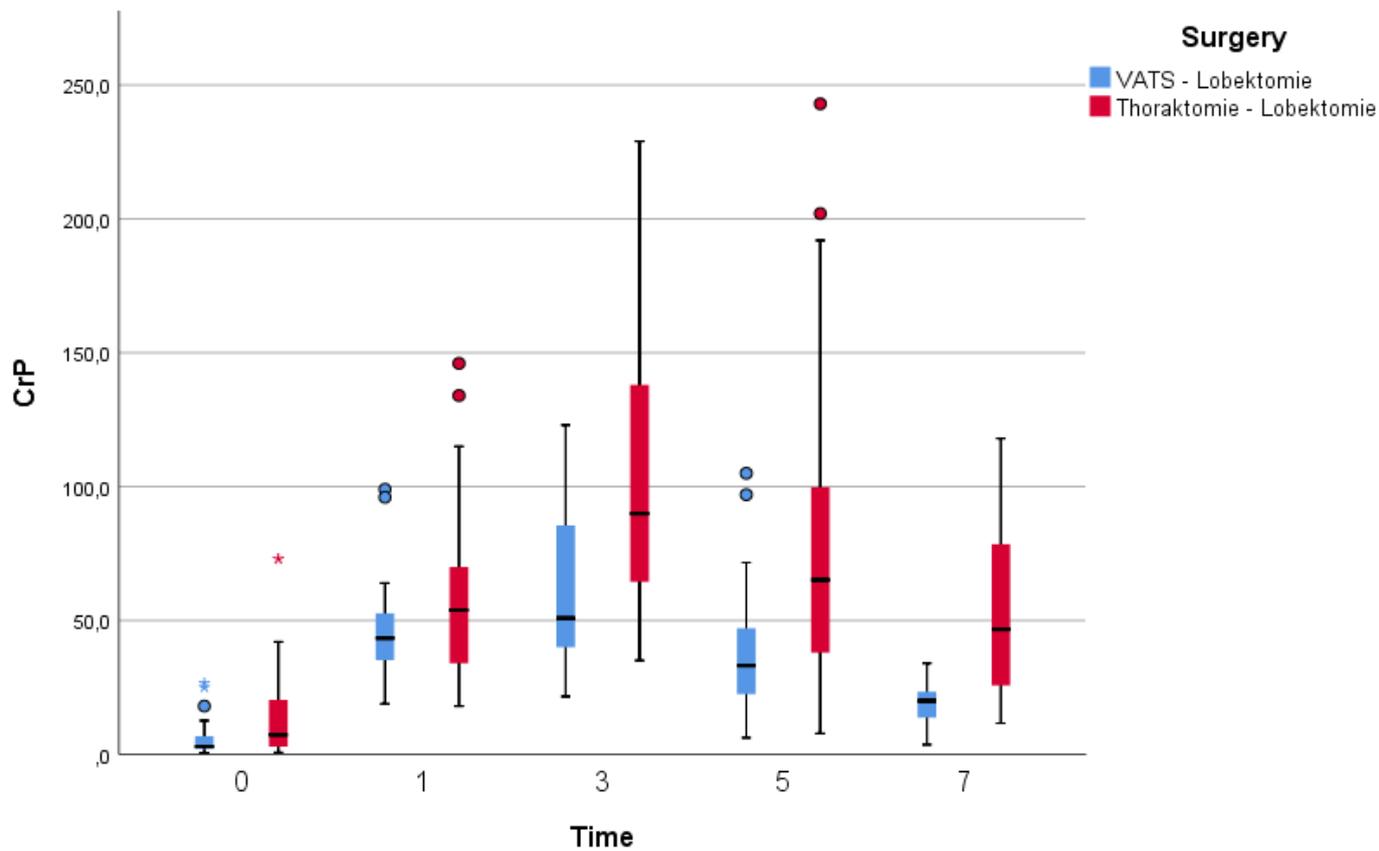


Abb 9. Verlauf der Plasmakonzentrationen (Boxplots) von CrP (ng/ml) während der ersten 7 postoperativen Tage bei VATS-Lobektomie (blau) und bei Thoraktomie-Lobektomie (rot). Dargestellt sind Median, 25%-, 50%-, 75% Perzentile sowie entsprechende „Ausreißer“

5 Diskussion:

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden 90 Patienten, die sich einem elektiven, anatomisch lungenresezierenden Eingriff unterzogen haben, eingeschlossen.

Bisher veröffentlichte Studien haben nur kurze Verläufe bis zum 5. postoperativen Tag durchgeführt oder nur Einzelbestimmungen untersucht. Wir haben die drei Entzündungsparameter präoperativ und postoperativ bis zum 7. postoperativen Tag, sofern Patienten nicht früher entlassen werden konnten, bestimmt.

Das Wissen über die Veränderung der Entzündungsparameter nach einem komplikationslosen chirurgischen Eingriff ist für die Interpretation des klinischen postoperativen Verlaufs von großer Bedeutung. Insbesondere in der postoperativen Phase ist es wichtig den Anstieg eines Entzündungsparameters, der durch das Operationstrauma verursacht wird, von dem durch eine Infektion verursachten, unterscheiden zu können. Die Sepsis auf der Grundlage einer postoperativen Infektion stellt ein seltenes, aber lebensbedrohliches Ereignis dar. Die frühzeitige Erkennung postoperativer Komplikationen sichert eine günstigere Prognose. Wird dieser Zeitpunkt verpasst, kommt es über die Endothelschädigung zur Freisetzung inflammatorischer Mediatoren und zu einer generalisierten systemischen Inflammation (SIRS) (58).

Symptome wie Fieber, Tachykardie, Dyspnoe oder Hypertonie sind keine verlässlichen Prädiktoren, um eine Infektion zu detektieren. Aufgrund des zunächst asymptomatischen klinischen Erscheinungsbild einer Sepsis ist die reine klinische Beurteilung der Patienten nicht ausreichend (59).

Nach thoraxchirurgischen Eingriffen lassen sich die pneumonische Infiltrate nicht leicht erkennen (60). Der mikrobiologische Nachweis einer zugrundeliegenden Infektion gelingt nicht bei allen Patienten und ist zeitaufwendig. Es ist daher von Bedeutung, sensitive und spezifische Marker zu evaluieren, die eine frühzeitige Diagnose einer postoperativen, bakteriellen Infektion ermöglichen. Klassische Parameter, wie Körpertemperatur, Leukozytenzahl und das C-reaktive Protein sind nicht in der Lage, den Immunstatus des Patienten bzw. die inflammatorische Wirtsantwort adäquat abzubilden. Proinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-6 und TNF- α sind aufgrund ihrer biologischen Halbwertszeit im Minutenbereich, sowie der unzureichenden Standardisierung

der Teste zur Zeit weiterhin eher Forschungsparameter als valide Hilfsmittel zur Steigerung der diagnostischen Präzision am Krankenbett (55).

Procalcitonin hat als Entzündungsparameter in den letzten Jahren, hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Eigenschaften in der Chirurgie, insbesondere Herz- und Viszeralchirurgie eine zunehmende Rolle eingenommen (61).

Mortalität und Morbidität nach Lungenoperationen sind in den letzten zwei Jahrzehnten aufgrund verbesserter chirurgischer und anästhesiologischer Techniken und einer besseren Patientenauswahl zurückgegangen (62). Dennoch bleibt die Lungenresektion ein risikobehaftetes Verfahren. Postoperative Infektionen, Herzereignisse und Atemversagen sind schwere Komplikationen nach einer Thoraxoperation. Das Auftreten der postoperativen Pneumonie wird mit einer Rate von bis zu 25% (16) angegeben. Niedrigere Raten postoperativer Lungenentzündungen wurden laut einer Umfrage der Society of Thoracic Surgeons mit einer Rate von (3,9%) (63) und in einer großen kooperativen multi-zentrischen Untersuchung in den USA mit (2,5%) beschrieben (80).

In der vorliegenden Studie lag die Häufigkeit postoperativer Pneumonien mit 3,3% in vergleichbarer Höhe.

Procalcitonin hat aufgrund der weiten biologischen Range (bis auf das 5 000fache), der raschen Induktionszeit nach bakteriellem Stimulus (ca. 2 Stunden), der langen Halbwertszeit (24 Stunden) sowie der unkomplizierten Präanalytik Vorteile gegenüber den anderen Parametern. Die Procalcitonin-Plasmaaktivität hängt mit dem Ausmaß der infektionsortsfernen Organfunktionsstörungen und damit der Prognose zusammen. Weiterhin kann mit dem Procalcitoninverlauf der Erfolg der therapeutischen Maßnahmen überprüft werden.

Procalcitonin wurde bezüglich ihrer diagnostischen und prognostischen Charakteristika in der Chirurgie in Studien erprobt (61). Die gewonnenen Erkenntnisse sind insgesamt als kontrovers einzustufen und werden skeptisch diskutiert. Bisher hat keine Studie den zeitlichen Verlauf, die Beziehung und die klinische Relevanz von Veränderungen der PCT, Leukozyten und CrP bei Patienten mit einer anatomischen Lungenresektion untersucht.

Während der Ursprung der CrP- bzw. Leukozytenerhöhung durch pathophysiologische Mechanismen eindeutig zu erklären ist, sind die Induktionsmechanismen einer postoperativ erhöhten PCT bei Patienten mit einem normalen postoperativen Verlauf bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Es wird vermutet, dass Manipulationen im Bereich des Gastrointestinaltrakts beim Nähen und Präparieren von Anastomosen oder Durchblutungsstörungen während Operationen zu einer Translokation von bakteriellem Endotoxin führt und sekundär eine erhöhte Synthese von PCT verursacht. Ischämische Vorkommnisse im Bereich der Mikrozirkulation des Gastrointestinaltraktes werden ebenso als Auslöser für die Erhöhung der PCT-Plasmakonzentration nach herzchirurgischen Eingriffen (64) angesehen. Es gibt zwar Hinweise auf eine unbeeinflusste PCT-Synthese innerhalb geringen Plasmaendotoxinkonzentrationen, innerhalb höhere Endotoxinspiegeln war die PCT-Synthese jedoch jederzeit klar gesteigert (65,66). Eine endotoxinvermittelte Synthesesteigerung von PCT könnte an der Entstehung erhöhter PCT-Plasmakonzentrationen nach viszeralchirurgischen Eingriffen mit Darmresektionen und -anastomosen ursächlich beteiligt gewesen sein. Allerdings geben neue Studien berechtigten Anlass zu der Hypothese, dass die PCT-Synthese im Bereich des Hepatosplanchnikusgebietes selbst stattfindet und die Stimulation der Synthese durch Endotoxine oder Zytokine, wie TNF- α parakrin vermittelt wird (66–68).

Die zum Teil deutlich erhöhten PCT-Werte nach thoraxchirurgischen Eingriffen lassen vermuten, dass auch andere nicht endotoxinassoziierte Mechanismen für die Synthesesteigerung von PCT in der unmittelbar postoperativen Phase bei nicht vorliegender Infektion verantwortlich sind. Während ursprünglich neuroendokrine Zellen der Lunge als Syntheseort für PCT angenommen wurden (69), ergaben kürzlich durchgeführte Untersuchungen Hinweise auf eine Synthese von PCT in zirkulierenden peripheren Monozyten (70).

Bei fehlenden Zeichen einer postoperativen Infektion in der unmittelbar postoperativen Phase kam es in unserer eigenen Studie zu einem geringen Anstieg der PCT-Plasmakonzentrationen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten von Meisner et al (61). Andere Studien haben auch gezeigt, dass die postoperativen PCT-Plasmakonzentrationen bei Patienten ohne Anzeichen einer Infektion weitgehend von der Art des chirurgischen Eingriffs beeinflusst werden. Während des ersten und zweiten postope-

rativen Tages sind die PCT-Konzentrationen bei Patienten nach größeren abdominalen, größeren Gefäß- und Thoraxoperationen häufiger erhöht als bei Patienten, die sich kleineren aseptischen Operationen unterziehen (66). Interessanterweise bestand zwischen den beiden Gruppen VATS-Lobektomie (n=27) und Thorakotomie-Lobektomie (n=30) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PCT Werte, obwohl eine Thorakotomie das größere Operationstrauma darstellt.

In unserer Studie waren die PCT-Serumspiegel bei Patienten mit postoperativen Komplikationen signifikant höher als bei den Patienten ohne Komplikationen ($p < 0,005$). Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Messung der PCT-Spiegel für die Früherkennung von postoperativen Komplikationen insbesondere Pneumonien nach anatomische Lungeneingriffen sehr früh nützlich sein kann. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Autoren Esme und Falcoz. Allerdings wurde in diesen zwei Studien nur die Patienten, die eine Thorakotomie bekommen haben eingeschlossen (57,71) .

Die CrP-Plasmakonzentrationen stiegen unabhängig von dem postoperativen Verlauf bei allen Patienten an und lagen selbst bei komplikationslosem postoperativen Verlauf deutlich über der Norm. Unsere Daten stehen damit im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren, die eine durch das operative Trauma vermittelte erhebliche Steigerung der CrP-Synthese als wahrscheinlich erachten (66). Es zeigt auch den schlechten diagnostischen Wert des CrP an. Daher ist eine Einzelwertbestimmung der CrP Konzentration für die Beurteilung des postoperativen Verlaufs nach elektivem thoraxchirurgischen Eingriff nicht ratsam. Im Gegensatz zu unserer Studie konnten *Cousin et al.* in einer abdominalchirurgischen Studie, bei der Frage, ob das Procalcitonin dem CrP bei der Diagnose von intraabdominalen Infektionen überlegen sei, keinen signifikanten Unterschied feststellen (72). Dies wirft die Frage auf, ob es nicht auch einen organbezogenen postoperativen Kurvenverlauf gibt, der einer organspezifischen Beurteilung bedarf.

Interessanterweise bestand zwischen der Patientengruppe mit Thorakotomie-Lobektomie (n=30) und der Patientengruppe VATS-Lobektomie (n=27) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Höhe der PCT-Werte und Leukozytenzahl, jedoch ein signifikanter Unterschied in CrP-Werte. Dass das CrP nach einer Operation oder nach einem Trauma ansteigt, ist schon länger bekannt (73). Eine Thorakotomie stellt somit

ein größeres chirurgische Trauma dar und ist mit einem signifikanten Anstieg der Entzündungsmarkern, insbesondere des CrP nach der Operation verbunden. Das CrP reagiert empfindlicher auf den chirurgischen Stress. Das steht im Einklang mit anderen Autoren (74). Auch andere Studien benutzen das CrP als Maß für das Operations-trauma. So sieht man deutliche Unterschiede im CrP bei laparoskopischer versus offener Cholezystektomie in der Viszeralchirurgie (75).

Somit scheint im Vergleich zum CrP das PCT der spezifischere und sensitivere Parameter für das postoperative Monitoring hinsichtlich bakterieller Infektionen nach thoraxchirurgischer Operation zu sein.

Die Bestimmung der Leukozytenzahl bzw. der Nachweis einer Leukozytose zählt zu den häufigsten angewandten Indikatoren einer Entzündungsreaktion bzw. einer Infektion. Es hat sich aber gezeigt, dass eine postoperative Leukozytose auch ohne Infektionsfokus vorliegen kann. Umgekehrt, kann eine postoperative Infektion auch ohne Leukozytose einhergehen (76). Dennoch wird beim postoperativen Monitoring die Bestimmung der Leukozytenzahl im klinischen Alltag regelhaft durchgeführt und hat sich trotzdem als postoperative Routinediagnostik etabliert. Jedoch ist die Datenlage darüber, wann eine Bestimmung des Biomarkers idealerweise erfolgen sollte, schwach (77). In unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied der Leukozytenzahl zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Allerdings ließen sich, im Vergleich zu Patienten ohne Komplikation, leicht erhöhte Leukozytenkonzentrationen im postoperativen Verlauf beobachten.

Der prädiktive Wertigkeit der Leukozytenzahl hinsichtlich des postoperativen Verlaufes nach anatomischen Eingriffen ist unzureichend. Im Gegensatz zur Herz- und Viszeralchirurgie wurde in der Literatur bislang keine Arbeiten in der Thoraxchirurgie veröffentlicht, die den Leukozytenverlauf beobachtet haben (76,78).

Interessanterweise bestand in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen Operationsdauer und dem postoperativen Verlauf. Es bestand kein signifikanter Unterschied der Operationsdauer zwischen der Gruppe mit normalen Verläufen und der Gruppe mit postoperativer Pneumonie. Zusammenhang zwischen der Operationsdauer, Resektionsart und dem Ausmaß der Parameterveränderungen waren ebenfalls nicht signifikant ($p < 0,05$; U-Test). Im Gegensatz zur unseren Studie konnte eine Studie

aus der Unfallchirurgie jedoch einen Zusammenhang zwischen erhöhter Morbidität und Operationsdauer nachweisen (79).

Verglichen mit den Ergebnissen anderer Autoren zeigte unsere Studie einen typischen zeitlichen Verlauf der Entzündungsparameter. Dabei erreichen PCT und Leukozyten ihr Maximum nach 24 Stunden postoperativ. Beim CrP kann dieser Höchstwert erst nach 72 Stunden postoperativ erreicht werden. Allen Markern gemeinsam war ein kontinuierlicher Rückgang der Parameterwerte auf das präoperative Niveau. Alle Mittelwerte zeigten durchweg eine hohe Standardabweichung mit Ausnahme des PCT, welches nur in den ersten drei Tagen hohe, danach im Vergleich zu den anderen Parameterwerten geringere Standardabweichungen zeigte.

Trotz der hier dargestellten Ergebnisse ist PCT als Routineparameter noch nicht wirklich etabliert. PCT ist im Gegensatz zu den meisten Zytokinen in den entnommenen Blutproben sehr stabil und bietet den Vorteil, dass es bei Raumtemperatur gelagert werden kann. Weiterhin wird PCT nicht von der Art einer Antikoagulation beeinflusst. Die Kosten der PCT Bestimmung sind mit ca. 10 Euro pro Probe im Vergleich zum CRP (ca. 2 Euro/Probe) für einen Routineeinsatz hoch.

Abschließend kann festgestellt werden, dass im Rahmen komplikationsfreier Verläufe die PCT Konzentrationen in der Regel geringen Schwankungen unterliegt und bei postoperativen Pneumonien deutlich erhöhte Werte aufweisen kann. Die Leukozytenzahlen und CrP-Werte zeigten im Vergleich kaum einen Reaktionsunterschied.

Die mittlere klinische Aufenthaltsdauer kann bei den komplikationslosen Verläufen mit PCT Bestimmung ggf. verkürzt werden, auch bei erhöhten CrP und Leukozytenzahlen bei klinisch fehlenden Zeichen einer Infektion.

Somit scheint PCT bei thoraxchirurgischen Eingriffen einen entscheidenden Vorteil in der Detektion postoperativer bakterieller Infektionen zu besitzen. *Schuetz at al.* konnte feststellen, dass das Infektmonitoring mit PCT ein frühes Absetzen einer Antibiotikatherapie ermöglicht, ohne dass damit die Mortalität gesteigert war (80). Ein Ansprechen der Antibiose in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Therapie kann anhand eines sinkenden Procalcitoninspiegels bewertet werden (81). Die Testergebnisse der verwendeten PCT-Tests wurden in dieser Studie zur Therapieplanung eingesetzt. Eine

Datenerhebung, ob Antibiotika dadurch früher angesetzt werden konnten, erfolgte jedoch nicht. Um diesen Punkt zu evaluieren sind weitere Studien geplant.

5.1 Limitierungen dieser Studie:

In dieser Studie mussten aufgrund einiger strenger Selektionskriterien viele Patienten ausgeschlossen werden. Zudem wurde eine große Zahl der Patienten ausgeschlossen, die mit einem Antibiotikum vorbehandelt waren. Um die Spezifität des PCT bei den postoperativen septischen Komplikationen eindeutiger zu untersuchen, bedarf es größerer Patientenzahlen, vor allem im Hinblick auf die postoperativen septischen Komplikationen.

Es konnte dennoch eine für statistische Aussagen bei den komplikationslosen Patienten ausreichend große Patientenzahl in die Studie eingeschlossen werden, welche in anderen vergleichbaren Studien niedriger ausfiel.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellt das unterschiedliche Entlassungsdatum der Patienten dar. Da einige Patient vor dem 7. POD entlassen wurden ist die Datenlage nicht konsistent.

6 Zusammenfassung:

Der Infektionsmarker Procalcitonin wird in der Thoraxchirurgie bisher noch nicht als Routineparameter in der Beurteilung des postoperativen Verlaufs verwendet. Ziel dieser prospektiven Studie war es, PCT als quantitativen Marker für Infektionen, die im Rahmen von anatomischen thoraxchirurgischen Eingriffen auftreten, dem etablierten Infektionsparameter CRP und Leukozyten gegenüberzustellen und seine Rolle in der frühzeitigen Erfassung von postoperativen Infektionen zu evaluieren.

An der Abteilung für Thoraxchirurgie der Universität Regensburg wurden im Zeitraum vom 01/19 bis 12/20, bei 90 konsekutiv behandelten Patienten mit Durchschnittsalter von 65,19 Jahre, 60 (66,6%) männlich und 30 (33,3%) weiblich, klinisch relevante Entzündungsparameter prä- und postoperativ nach dem Studienprotokoll erhoben (Procalcitonin, C-reaktives Protein, Leukozyten). Insgesamt gestaltete sich der postoperative Verlauf bei 87 (96,9 %) Eingriffen als komplikationslos. Drei Patienten (3,3 %) hatten eine postoperative Pneumonie in der frühpostoperativen Phase.

Allein das Operationstrauma selbst, kann bei völlig komplikationsfreiem postoperativem Verlauf eine starke Leukozytenzahl- und CrP-Wert-Erhöhung in den ersten Tagen verursachen. Die einzige Ausnahme stellt der PCT Wert mit selteneren und wenn, dann nur geringeren Veränderung dar. Im Gegensatz dazu traten deutlich erhöhte PCT-Konzentrationen bei postoperativen Pneumonien auf. Bei der geringen Patientenanzahl mit Komplikationen konnte kein Cut-Off Wert erstellt werden.

Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Kinetik des Procalcitonins und des C-reaktiven Proteins. Ein Anstieg auf das Maximum erfolgt beim PCT bereits 24 Stunden nach dem operativen Eingriff. Beim CrP kann dieser Anstieg bis zum 3. postoperativen Tag andauern.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsdauer, Resektionsart und dem Ausmaß der Parameterveränderungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass PCT als klinischer Marker einen hohen Stellenwert in der postoperativen Überwachung von Patienten nach thoraxchirurgi-

schen Eingriffen einnehmen kann. Das PCT scheint somit ein vielversprechender Serum-Marker mit großem Potenzial in der Prädiktion postoperativer septischer Komplikationen insbesondere der Pneumonien zu sein.

7 Abbildungsverzeichnis:

- Abb.1: Molekulare Struktur des Procalcitonins
- Abb.2.: Molekulare Struktur des c-reaktives Proteins
- Abb.3.: Leukozyten unter dem Mikroskop
- Abb.4: Verlauf der PCT (Boxplots) in den beiden Gruppen
- Abb.5: Verlauf der CrP in den beiden Gruppen
- Abb.6: Verlauf der Leukozyten in den beiden Gruppen
- Abb.7: Verlauf der PCT in den Subgruppen
- Abb.8: Verlauf der Leukozyten in den Subgruppen
- Abb.9: Verlauf der CrP in den Subgruppen

8 Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Allgemeine Hinweise zur Interpretation von PCT bei Verdacht auf Sepsis

Tabelle 2: Interpretation von CrP-Werter

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung

Tabelle 4: Patientenalter

Tabelle 5: Die postoperativen Diagnosen

Tabelle 6: Anzahl und prozentuale Verteilung der durchgeführten Operationen

Tabelle 7: Anzahl von den durchgeführten Operationen im Zusammenhang mit den Zugangsarten

Tabelle 8: Operationszeiten bei den beiden Gruppen

Tabelle 9: Die Operationszeiten in der Abhängigkeit der Zugangsarten

Tabelle 10: Eine Übersicht über die eingriffsspezifischen Operationszeiten

References

1. Mühling B, Orend KH, Sunder-Plassmann L. Fast Track in der Thoraxchirurgie [Fast track in thoracic surgery]. *Chirurg*. 2009;80(8):706–10. ger. doi:10.1007/s00104-009-1678-z Cited in: PubMed; PMID 19533068.
2. Hofmann HS. Komplikationen in der Thoraxchirurgie: Erfahrene Thoraxchirurgen berichten [Complications in thoracic surgery: reports from experienced thoracic surgeons]. *Chirurg*. 2015;86(5):409. ger. doi:10.1007/s00104-014-2860-5 Cited in: PubMed; PMID 25920471.
3. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, Licker M, Ferguson MK, Faivre-Finn C, Huber RM, Clini EM, Win T, Ruyscher D de, Goldman L. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34(1):17–41. doi:10.1183/09031936.00184308 Cited in: PubMed; PMID 19567600.
4. Licker M, Diaper J, Villiger Y, Spiliopoulos A, Licker V, Robert J, Tschopp J-M. Impact of intraoperative lung-protective interventions in patients undergoing lung cancer surgery. *Crit Care*. 2009;13(2):R41. doi:10.1186/cc7762 Cited in: PubMed; PMID 19317902.
5. SpringerLink. Intensivtherapie nach thoraxchirurgischen Eingriffen [Internet]. 2020 [updated 2020 Sep 10; cited 2020 Sep 10]. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-642-54675-4_97-1#copyrightInformation
6. Kerwat K, Graf J, Wulf H. Krankenhaushygiene - Nosokomiale Infektionen [Nosocomial infections]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010;45(1):30–1. ger. doi:10.1055/s-0029-1243375 Cited in: PubMed; PMID 20091478.
7. Overview | Healthcare-associated infections: prevention and control in primary and community care | Guidance | NICE [Internet]. 2020 [updated 2020 Sep 7; cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg139>
8. Gastmeier P, Geffers C. Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? [Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(21):1111–5. ger. doi:10.1055/s-2008-1077224 Cited in: PubMed; PMID 18478503.
9. Gastmeier P. Prävention nosokomialer Infektionen [Prevention of nosocomial infections]. *Chirurg*. 2008;79(3):263–72. ger. doi:10.1007/s00104-008-1491-0 Cited in: PubMed; PMID 18288462.
10. Geffers C, Gastmeier P, Rüden H, editors. Nosokomiale Infektionen. Berlin: Robert Koch-Inst; 2007. 18 p. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; vol. 8). ger.
11. Schlosser BM, Anders AM, Bauer TT. Nosokomiale Infektionen. *Intensivmedizin up2date*. 2005;1(3):225–38. doi:10.1055/s-2005-870109
12. 8.4 Postoperative Infektionen in der Thoraxchirurgie. In: Hachenberg T, Welte T, Fischer S, editors. *Anästhesie und Intensivtherapie in der Thoraxchirurgie*. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2010.

13. Yaffe M, Fink M. Hospital-Acquired Pneumonia in the Postoperative Setting. *Semin Respir Crit Care Med.* 1997;18(02):121–32. doi:10.1055/s-2007-1009339
14. Prävention der nosokomialen Pneumonie Mitteilung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2000;43(4):302–9. doi:10.1007/s001030050257
15. Kappstein I, Schulgen G, Richtmann R, Farthmann EH, Schlosser V, Geiger K, Just H, Schumacher M, Daschner F. Verlängerung der Krankenhausverweildauer durch nosokomiale Pneumonie und Wundinfektion [Prolongation of hospital stay by nosocomial pneumonia and wound infection]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991;116(8):281–7. ger. doi:10.1055/s-2008-1063610 Cited in: PubMed; PMID 1997295.
16. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, Chafik A, Coignard S, Rabbat A, Regnard J-F. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1161–9. doi:10.1164/rccm.200510-1556OC Cited in: PubMed; PMID 16474029.
17. Schussler O, Dermine H, Alifano M, Casetta A, Coignard S, Roche N, Strano S, Meunier A, Salvi M, Magdeleinat P, Rabbat A, Regnard JF. Should we change antibiotic prophylaxis for lung surgery? Postoperative pneumonia is the critical issue. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(6):1727–33. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.08.005 Cited in: PubMed; PMID 19021965.
18. Creutz P, Suttorp N. Ambulant erworbene Pneumonie: Wie antibiotisch therapieren? *Deutsches Ärzteblatt Online.* 2015. doi:10.3238/PersInfek.2015.06.05.02
19. Dienemann H. Postoperative Komplikationen in der Thoraxchirurgie. Spezielle Gesichtspunkte [Postoperative complications in thoracic surgery. Special aspects]. *Chirurg.* 2009;80(9):807–13. ger. doi:10.1007/s00104-009-1688-x Cited in: PubMed; PMID 19479195.
20. Foroulis CN, Kleontas A, Karatzopoulos A, Nana C, Tagarakis G, Tossios P, Zarogoulidis P, Anastasiadis K. Early reoperation performed for the management of complications in patients undergoing general thoracic surgical procedures. *Journal of thoracic disease.* 2014;6 Suppl 1S21-31. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.22 Cited in: PubMed; PMID 24672696.
21. Sziklavari Z, Grosser C, Neu R, Schemm R, Szöke T, Ried M, Hofmann H-S. Minimally invasive vacuum-assisted closure therapy in the management of complex pleural empyema. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(1):49–53. doi:10.1093/icvts/ivt093 Cited in: PubMed; PMID 23536021.
22. Ried M, Hofmann H-S. Perioperative Antibiotikatherapie in der Thoraxchirurgie [Perioperative antibiotic therapy in thoracic surgery]. *Zentralbl Chir.* 2014;139 Suppl 1S22-6. ger. doi:10.1055/s-0034-1382886 Cited in: PubMed; PMID 25264719.
23. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet.* 1993;341(8844):515–8. doi:10.1016/0140-6736(93)90277-N

24. Jin M, Khan AI. Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis. *Lab Med.* 2010;41(3):173–7. doi:10.1309/LMQ2GRR4QLFKHCH9
25. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017;38(2):59–68. Cited in: PubMed; PMID 29332972.
26. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J. Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997;35(8):597–601. doi:10.1515/cclm.1997.35.8.597 Cited in: PubMed; PMID 9298349.
27. Meisner M. Procalcitonin - Biochemie und klinische Diagnostik. Bremen - London - Boston: UNI-MED UNI-MED Verlag AG; 2010. 126 p. (UNI-MED Science). ger.
28. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(2):79–87. doi:10.1046/j.0265-0215.2000.00783.x Cited in: PubMed; PMID 11270029.
29. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 2S212-6. doi:10.1007/BF02900740 Cited in: PubMed; PMID 18470722.
30. Grace E, Turner RM. Use of procalcitonin in patients with various degrees of chronic kidney disease including renal replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1761–7. doi:10.1093/cid/ciu732 Cited in: PubMed; PMID 25228701.
31. Großmann S, Schroll S, Pfeifer M. Prokalzitonin auf der Intensivstation: Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie [Procalcitonin in the intensive care unit: Differential diagnostic and differential therapeutic possibilities]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2020;1–8. ger. doi:10.1007/s00063-020-00703-1 Cited in: PubMed; PMID 32601786.
32. Sharma P, Patel K, Baria K, Lakhia K, Malhotra A, Shah K, Patel S. Procalcitonin level for prediction of postoperative infection in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016;24(4):344–9. doi:10.1177/0218492316640953 Cited in: PubMed; PMID 27002098.
33. Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S. Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol.* 1998;15(2):202–9. Cited in: PubMed; PMID 9587727.
34. Gramm H-J, Dollinger P, Beier W. Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort. Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis. *Chir Gastroenterol.* 1995;11(2):51–4. doi:10.1159/000189907
35. Honore PM, David C, Attou R, Redant S, Gallerani A, Bels D de. Procalcitonin to allow early detection of sepsis and multiple organ failure in severe multiple trauma: beware of some confounders. *Crit Care.* 2020;24(1):9. doi:10.1186/s13054-020-2729-6 Cited in: PubMed; PMID 31910884.
36. Abernethy TJ, Avery OT. THE OCCURRENCE DURING ACUTE INFECTIONS OF A PROTEIN NOT NORMALLY PRESENT IN THE BLOOD: I. DISTRIBUTION OF THE REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS' SERA AND THE EFFECT OF

- CALCIUM ON THE FLOCCULATION REACTION WITH C POLYSACCHARIDE OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med.* 1941;73(2):173–82. doi:10.1084/jem.73.2.173 Cited in: PubMed; PMID 19871070.
37. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *J Exp Med.* 1930;52(4):561–71. doi:10.1084/jem.52.4.561 Cited in: PubMed; PMID 19869788.
 38. Oliveira EB, Gotschlich EC, Liu TY. Primary structure of human C-reactive protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(8):3148–51. doi:10.1073/pnas.74.8.3148 Cited in: PubMed; PMID 269378.
 39. Bertsch T, Triebel J, Bollheimer C, Christ M, Sieber C, Fassbender K, Heppner HJ. C-reactive protein and the acute phase reaction in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr.* 2015;48(7):595–600. doi:10.1007/s00391-015-0938-4 Cited in: PubMed; PMID 26334841.
 40. Volanakis J. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular Immunology.* 2001;38(2-3):189–97. doi:10.1016/S0161-5890(01)00042-6
 41. Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr Rep.* 2011;3(1):e1. doi:10.4081/pr.2011.e1 Cited in: PubMed; PMID 21647274.
 42. Pepys MB. C-REACTIVE PROTEIN FIFTY YEARS ON. *The Lancet.* 1981;317(8221):653–7. doi:10.1016/S0140-6736(81)91565-8
 43. Boenisch S, Fae P, Drexel H, Walli AK, Fraunberger P. Spielen CRP-Spiegel neben IL-6 und PCT noch eine Rolle für Patienten auf Intensivstationen?/Are circulating levels of CRP compared to IL-6 and PCT still relevant in intensive care unit patients? *Laboratoriumsmedizin.* 2013;37(1):1–11. doi:10.1515/labmed-2012-0010
 44. Wood WG. Wann sollten BSR oder CRP bestimmt werden? [When should BSR or CRP be determined?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002;127(47):2527–8. ger. doi:10.1055/s-2002-35640 Cited in: PubMed; PMID 12444567.
 45. Best-MED-Blog. C-reaktives Protein (CRP) | Best-MED-Blog [Internet]. 2019 [updated 2019 Sep 9; cited 2020 Oct 15]. Available from: <https://best-med-link.de/b/gesundheit/c-reaktives-protein-crp/>
 46. Laborwert Info. ▷ Leukozyten Normalwerte - wie hohe oder niedrige Werte? (Leukos) [Internet]. 2020 [updated 2020 Sep 4; cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://www.laborwert.info/leukozyten-normalwerte/>
 47. Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D. *Anatomie.* 4th ed. Stuttgart, New York, Delhi: Georg Thieme Verlag; 2017. 1332 p. (Thieme Electronic Book Library). ger.
 48. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science.* 2013;339(6116):161–6. doi:10.1126/science.1230719 Cited in: PubMed; PMID 23307733.
 49. DocCheck Medical Services GmbH. Leukozytenzahl - DocCheck Flexikon [Internet]: DocCheck Medical Services GmbH. 2020 [updated 2020 Jul 6; cited

- 2020 Sep 4]. Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Leukozytenzahl> de.
50. Sweitzer BJ, Smetana GW. Identification and evaluation of the patient with lung disease. *The Medical clinics of North America*. 2009;93(5):1017–30. doi:10.1016/j.mcna.2009.05.009 Cited in: PubMed; PMID 19665617.
 51. Daly BDT, Fernando HC, Ketchedian A, Dipetrillo TA, Kachnic LA, Morelli DM, Shemin RJ. Pneumonectomy after high-dose radiation and concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):227–31. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.02.061 Cited in: PubMed; PMID 16798219.
 52. Licker M, Fauconnet P, Villiger Y, Tschopp J-M. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(1):61–7. doi:10.1097/ACO.0b013e32831b466c Cited in: PubMed; PMID 19295294.
 53. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1737–41. doi:10.1097/01.CCM.0000063440.19188.ED Cited in: PubMed; PMID 12794413.
 54. Mocanu V, Buth KJ, Johnston LB, Davis I, Hirsch GM, Légaré J-F. The Importance of Continued Quality Improvement Efforts in Monitoring Hospital-Acquired Infection Rates: A Cardiac Surgery Experience. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2061–9. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.12.075 Cited in: PubMed; PMID 25795297.
 55. Brunkhorst FM, Karzai W, Reinhart K. Aktuelle Aspekte zur Sepsisdiagnose [Diagnostic approach to sepsis - state of the art]. *Zentralbl Chir*. 2002;127(3):165–73. ger. doi:10.1055/s-2002-24246 Cited in: PubMed; PMID 11935478.
 56. Hokschi B, Fahrner R, Fahrner R, Alexander Schmid R. Procalcitonin and brain natriuretic peptide as parameters in the postoperative course of patients with major pulmonary resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(2):155–9. doi:10.1510/icvts.2006.143073 Cited in: PubMed; PMID 17669797.
 57. Falcoz P-E, Laluc F, Toubin M-M, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, Chocron S, Etievent J-P. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(6):1074–8. doi:10.1016/j.ejcts.2005.02.022 Cited in: PubMed; PMID 15896620.
 58. Müller H, Friese K. Postoperative infections and sepsis. *Gynäkologe*. 1999;32(7):518–28. doi:10.1007/PL00003262
 59. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(5):569–76. doi:10.1007/s00384-009-0658-6 Cited in: PubMed; PMID 19221768.
 60. Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2014;16(2):95–109. doi:10.1111/codi.12411 Cited in: PubMed; PMID 23992097.
 61. Meisner M, Tschalkowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive*

- Care Med. 1998;24(7):680–4. doi:10.1007/s001340050644 Cited in: PubMed; PMID 9722037.
62. Neto AS, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Hollmann MW, Jaber S, Kozian A, Licker M, Lin W-Q, Moine P, Scavonetto F, Schilling T, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Treschan T, Unzueta C, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Abreu MG de, Pelosi P, Schultz MJ. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(12):1007–15. doi:10.1016/S2213-2600(14)70228-0
 63. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):247–54. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.07.060 Cited in: PubMed; PMID 18242243.
 64. Berger D, Bölke E, Huegel H, Seidelmann M, Hannekum A, Guenther Beger H. New aspects concerning the regulation of the postoperative acute phase reaction during cardiac surgery. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1995;239(2):121–30. doi:10.1016/0009-8981(95)06105-m Cited in: PubMed; PMID 8542650.
 65. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605–8. doi:10.1210/jcem.79.6.7989463 Cited in: PubMed; PMID 7989463.
 66. Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitoninplasmakonzentration und systemische inflammatorische Antwort nach verschiedenen operativen Eingriffen [Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery]. *Anaesthesist*. 2003;52(3):210–7. ger. doi:10.1007/s00101-003-0460-8 Cited in: PubMed; PMID 12666002.
 67. Kretzschmar M, Krüger A, Schirrmeister W. Procalcitonin following elective partial liver resection--origin from the liver? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(9):1162–7. doi:10.1034/j.1399-6576.2001.450918.x Cited in: PubMed; PMID 11683669.
 68. Silomon M, Bach F, Ecker D, Graeter T, Grundmann U, Larsen R. Procalcitonin nach extrakorporaler Zirkulation. Synthese im Hepatosplanchnikusgebiet? [Procalcitonin after extracorporeal circulation. Synthesis in the hepatosplanchnic region]. *Anaesthesist*. 1999;48(6):395–8. ger. doi:10.1007/s001010050718 Cited in: PubMed; PMID 10421923.
 69. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2S146-7. doi:10.1007/BF02900727 Cited in: PubMed; PMID 18470709.
 70. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;134(1):49–55. doi:10.1016/S0022-2143(99)90053-7

71. Esme H. Evaluation of procalcitonin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha levels as early markers of postoperative complications following major thoracic surgery. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2012;20(4):857–61. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2012.166
72. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;264(2):252–6. doi:10.1097/SLA.0000000000001545 Cited in: PubMed; PMID 27049766.
73. Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R. Quantitation of "acute-phase proteins" postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *Am J Clin Pathol.* 1976;66(5):840–6. doi:10.1093/ajcp/66.5.840 Cited in: PubMed; PMID 1086592.
74. Avdagic SS, Krdzalic G, Avdagic H, Uljic V, Piric M. Effects of postoperative analgesia on acute phase response in thoracic surgery. *Med Arh [Internet].* 2010;64(2):113–5. Available from: https://www.researchgate.net/profile/goran_krdzalic/publication/44641834_effects_of_postoperative_analgesia_on_acute_phase_response_in_thoracic_surgery Cited in: PubMed; PMID 20514780.
75. Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundqvist KG, Thörne A. Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43(2):146–52. doi:10.1034/j.1399-6576.1999.430205.x Cited in: PubMed; PMID 10027020.
76. Verkkala K, Valtonen V, Järvinen A, Tolppanen EM. Fever, leucocytosis and C-reactive protein after open-heart surgery and their value in the diagnosis of postoperative infections. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;35(2):78–82. doi:10.1055/s-2007-1020201 Cited in: PubMed; PMID 2440139.
77. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *Br J Surg.* 2017;104(5):503–12. doi:10.1002/bjs.10487 Cited in: PubMed; PMID 28295255.
78. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Brüwer M. Sind Leukozyten und C-reaktives Protein geeignete Parameter als Frühindikatoren der Anastomoseninsuffizienz nach Ösophagusresektion?1 [Are leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection?]. *Zentralbl Chir.* 2009;134(1):83–9. ger. doi:10.1055/s-0028-1098768 Cited in: PubMed; PMID 19242888.
79. Kessler S, Kinkel S, Käfer W, Puhl W, Schochat T. Influence of operation duration on perioperative morbidity in revision total hip arthroplasty. *Acta Orthop Belg.* 2003;69(4):328–33. Cited in: PubMed; PMID 14526637.
80. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1322–31.

81. Trásy D, Tánczos K, Németh M, Hankovszky P, Lovas A, Mikor A, László I, Hajdú E, Osztoluczki A, Fazakas J, Molnár Z. Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients: A prospective observational study. *Journal of Critical Care*. 2016;3450–5. doi:10.1016/j.jcrc.2016.04.007 Cited in: PubMed; PMID 27288610.

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel verfasst habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Konzepte sind als solche kenntlich gemacht und im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Diese Arbeit wurde bisher, weder im In- oder Ausland, in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Mohammad Khalil

Regensburg, 11.11.2022

11 Danksagung:

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Allen voran geht mein herzlicher Dank an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Hofmann dessen wertvolle Ratschläge und Ideen essentiell für den Fortschritt und Erfolg dieser Arbeit waren.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich im Rahmen meines Studiums mit produktiven Gesprächen begleitet hat.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Herrn Dr. med. Neu meinen Dank äußern, der meine Arbeit stets unterstützt hat und durch seine Gedanken beeinflusst hat.

Ich danke allen Mitarbeitern im Labor der Universitätsklinik Regensburg für Ihre freundliche und kompetente Einarbeitung in die Strukturen, Abläufe und Geräte sowie den Rückhalt und Rat bei Problemen.

Meinen Freunden danke ich für ihre Geduld während der Arbeit an dieser

12 Lebenslauf

Persönliche Daten

Mohammad Khalil

Alexander-Ferdinand-Straße 8, 93051 Regensburg

khalilmohammed891@gmail.com

0157/59575524

Geburtsdatum: 4. April 1992, Damaskus

Familienstand: ledig



Berufserfahrung

10/22 bis heute **Assistenzarzt in der Weiterbildung für Dermatologie**
am Universitätsklinikum Regensburg (Prof. Dr. med. Berneburg)

03/2018 bis 07/21 **Assistenzarzt in der Weiterbildung für Herz-und Thoraxchirurgie** am Universitätsklinikum Regensburg (Prof. Dr. med. Hofmann); zwei Rotationen im Rahmen des Common Trunk

- Intensivstation Universitätsklinikum Regensburg (07/2019 bis 12/2019)
- Notaufnahme am Universitätsklinikum Regensburg (01/2021 bis heute)

Ausbildung

2009 – 2015 Humanmedizin (**MD**) an der Universität Damaskus, Syrien abgeschlossen mit Prädikat sehr gut

03/2018
Regensburg Erhalt **der deutschen Approbation** am Universitätsklinikum Regensburg

01/2019 bis 2022 **Promotion** am Universitätsklinikum Regensburg
„Wertigkeit der Procalcitonin in der Thoraxchirurgie“
Forschungsschwerpunkt: Wertigkeit der Procalcitonin in der Chirurgie im Vergleich zur CrP und Leukozyten
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hofmann

Qualifikationen

11/2020	Prüferkurs für klinische Studien.
05/2020	Fachkunde im Strahlenschutz.
05/2019	Ultraschall in der Anästhesiologie und Intensivmedizin.
06/2018	Grundkurs Bronchoskopie

Soziales Engagement

Medizinische Versorgung von Flüchtlingen in der Initiative CampusAsyl Regensburg

Weitere Kenntnisse

Sprachen

- Arabisch: Muttersprache
- Deutsch: Fließend in Wort und Schrift
- Englisch: Fließend in Wort und Schrift

IT

- Kompetenter Umgang mit Office Packet (Word, Excel, PowerPoint, Outlook)
- Kenntnisse mit EDV-Programmen (u.a. SAP und SPSS)

Interessen

Salsa und Bachata tanzen, Reisen, Wandern, Klettern, Yoga und Skifahren