

Aus der Klinik für Anästhesiologie- Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin  
(Direktor Univ.- Prof. Dr. med. Klaus Hahnenkamp)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Point-of-Care Procalcitonin-Messungen im Vergleich zur  
Standardlabormethode im Rahmen der Sepsisdiagnostik**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2025

vorgelegt von:  
Josephine Marie Smaleit  
geb. am: 09.01.1996  
in Berlin- Zehlendorf

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Herr PD Dr. med. habil. Matthias Gründling

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Frank Bloos

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum der Transfusionsmedizin (Flur 10, Raum 10.0.14)

Tag der Disputation: 28. Juli 2025

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Zielsetzung der Arbeit .....	2
1.2 Procalcitonin.....	3
1.2.1 Aufbau und Synthese.....	3
1.2.2 Physiologisches Vorkommen .....	5
1.2.3 Einfluss von PCT.....	6
1.2.4 Nicht infektiöse Ursachen.....	7
1.2.5 Kinetik .....	9
1.2.6 Induktion klassischer und alternativer neuroendokriner Syntheseweg.....	10
1.3 Sepsis .....	13
1.3.1 Epidemiologie.....	20
1.3.2 Diagnostik und Therapie .....	22
1.4 Patientennahe Sofortdiagnostik.....	25
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>27</b>
2.1 Probenvorbereitung.....	27
2.2 Geräte.....	28
2.2.1 LABGEO IB10.....	28
2.2.2 ADVIA Centaur.....	30
2.2.3 KRYPTOR.....	32
2.3 Impräzisionsprofil .....	32
2.4 Statistische Methode .....	32
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
3.1 Doppelbestimmungen von Sepsis Patienten an BRAHMS und ADVIA Centaur .....	33
3.2 Vergleichsmessungen ADVIA Centaur und KRYPTOR.....	37
3.3 Impräzisionsprofil .....	39
3.4 Gesunde .....	39
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>40</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>47</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>
<b>7 Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>57</b>
<b>8 Lebenslauf .....</b>	<b>58</b>
<b>9 Danksagung .....</b>	<b>59</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Aminosäuresequenz von Procalcitonin, einschließlich seiner Fragmente und potenzieller Spaltungsstellen für Peptidasen (modifiziert nach Meisner et al. 2000) [8, 9] .....	3
Abbildung 2: Grafische Darstellung des Aufbaus und des Alternativen Spleißens des Procalcitonin Gens CALC-I (modifiziert nach Russwurm et al. 1999). [12].....	4
Abbildung 3:: Grafische Darstellung von Procalcitonin und seinen einzelnen Peptiden, die in niedrigen Konzentrationen im normalen Serum vorliegen (modifiziert nach Becker et al. 2010) [27, 28].....	6
Abbildung 4: Grafische Darstellung der Expression des CALC-1 Gens in C- Zellen der Schilddrüse (modifiziert nach Christ-Crain et al. 2007). Erstellt mit Smart-Servier Medical Art [78] [24, 36, 79]...	11
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Expression des CALC-1 Gens in Parenchymzellen (modifiziert nach Christ-Crain et al. 2007). Erstellt mit Smart-Servier Medical Art [78] [24, 36, 79].....	12
Abbildung 6: Sepsis-1 Definition (modifiziert nach Bone et al. von 1992) [84] .....	15
Abbildung 7: Sepsis-2 Definition von 2001 (modifiziert nach Levy et al. von 2003) [90].....	17
Abbildung 8: Sepsis-3 Definition von 2016 (modifiziert nach Singer et al. 2016) [80].....	18
Abbildung 9: Kitteltasche- Könnte es eine Sepsis sein? (modifiziert nach Sepsis Akademie 2022) [102] .....	23
Abbildung 10: 1-hour-bundle (modifiziert nach Levy et al. von 2018) [103] .....	24
Abbildung 11: Gerät Samsung LABGEO IB10 [125] .....	29
Abbildung 12: Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT Disk (eigene Darstellung) .....	30
Abbildung 13: Gerät Siemens ADVIA Centaur XPT, Bildmaterial des Herstellers. [126] .....	31
Abbildung 14: Box Plot der binären Konzentration (ng/ml) der Einzelwerte in den Messreihen für BRAHMS und Centaur .....	35
Abbildung 15: Bland- Altman-Diagramm für die paarweise Differenz der gemittelten binären Messwerte und Mittelwerte von BRAHMS und Centaur .....	36
Abbildung 16: Box Plot der paarweisen Differenz der binär logarithmierten Doppelbestimmungen für Centaur und BRAHMS. ....	37
Abbildung 17: Bland-Altman Diagramm für die Geräte Kryptor und Centaur unter Darstellung der paarweisen logarithmierten Differenz und Mittelwerte der Messwerte. ....	38
Abbildung 18: Streudiagramm der binären logarithmierten Werte von Centaur und Kryptor mit Darstellung der Regressionsgerade.....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score (modifiziert nach Vincent et al. (1996) [84].....	19
Tabelle 2: Vor- und Nachteile von POCT-Geräten [109–116] .....	26
Tabelle 3: Ausgabe der deskriptiven Statistik von SigmaPlot für BRAHMS und Centaur anhand der getrimmten log <sub>2</sub> (Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen).....	34
Tabelle 4: Ergebnis getrimmter T-Test der Mittelwerte anhand des Yuen's Test für Centaur und BRAHMS, berechnet anhand von Jamovi.....	34
Tabelle 5: Darstellung der Impräzisionsprofile für die untersuchten Messgeräte für die Konzentrationen von 1 und 5 ng /ml. Unter Angabe des Variationskoeffizienten (VK), der Standardabweichung (SD) und Minimal Difference (MD).....	39

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CT	Calcitonin
<i>et al.</i>	<i>Et alii/et aliae</i> (und andere)
FiO <sub>2</sub>	<i>Fraction of inspired Oxygen</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Score</i>
IFN	Interferon
IL	Interleukin
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
LoA	<i>Limits of agreement</i>
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>
MD	<i>Minimal Difference</i>
Mg	Magnesium
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthase

PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCR	<i>polymerase-chain-reaction</i>
PCT	Procalcitonin
POCT	<i>point-of-care-testing</i>
Rili-BÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer
RLU	<i>relative light units</i>
s <sup>2</sup>	Varianz
SCCM	<i>Society of critical care medicine</i>
SD	Standardabweichung
SIRS	<i>systemic-inflammatory-distress-syndrome</i>
SOFA	<i>sequential organ failure assessment score</i>
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
TNF	Tumornekrosefaktor
VK	Variationskoeffizient
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Einleitung

Die Sepsis ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der es aufgrund der hohen Letalität auf eine frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer Therapie ankommt [1, 2]. Der Beginn einer antimikrobiellen Therapie sollte unter Einhaltung der gültigen klinischen Standards, bereits bei klinischem Verdacht, begonnen werden [1]. Dies wird häufig erschwert, da es keinen Goldstandard für die Diagnose einer Sepsis gibt und das Krankheitsbild auch außerhalb der Intensivstation theoretisch in jedem Fachbereich und ambulant auftreten kann [1].

Basis für das Patienten Outcome ist somit nicht nur die Schnelligkeit der Therapie, sondern auch der Zeitpunkt des Erkennens gefährdeter Patienten. In vielen Bereichen der Medizin rücken neben den auftretenden klinischen Symptomen eines Patienten zunehmend Laborparameter in den Fokus, da sie im richtigen Setting zügig zur Verfügung stehen und eine initiale Verdachtsdiagnose unterstützen oder ausschließen können.

Procalcitonin (PCT) ist ein solcher Biomarker, der sich im Bereich der Infektionsdiagnostik über die Jahre zunehmend etabliert hat. Bei Sepsispatienten zeigen sich erhöhte Werte, weiterhin kann der Erfolg und das Ansprechen einer antimikrobiellen Therapie durch Kontrollmessungen von Procalcitonin überprüft werden [1, 3].

PCT sollte nicht ohne die Klinik zur Diagnosestellung einer Sepsis verwendet werden. In der klinischen Praxis ist der Wert jedoch zur Entscheidungsfindung oft hilfreich, ob eine Infektion vorliegt und um welchen Fokus es sich möglicherweise handelt. Beispielsweise zeigen sich niedrige Werte bei einer Pneumonie und deutlich höhere Werte bei Patienten mit einer Urosepsis [4].

Wie auch bei anderen Erkrankungen setzt der Therapieerfolg ein rasches Handeln voraus. In vielen anderen Bereichen gehören Geräte der Patientennahen Sofortdiagnostik (POCT) bereits zum alltäglichen Standard in Kliniken und Ambulanzen, bspw. in der selbstständigen Blutzuckermessung bei Diabetes mellitus durch Patienten oder Verfügbarkeit von Troponin-T Ergebnissen bei Verdacht auf Herzinfarkt in der Notaufnahme oder der Hausarztpraxis. Hierbei handelt es sich um Geräte, die in kürzester Zeit labormedizinische Ergebnisse liefern, ohne Notwendigkeit der Aufarbeitung von Probenmaterial oder Versendung in ein Zentrallabor [5].

Welche Bedeutung die im alltäglichen Sprachgebrauch häufig als Schnelltests bezeichneten Systeme haben, hat die COVID-19 Pandemie gezeigt. Neben einer zügigen Identifikation von Erkrankten stand vor allem die breite Verfügbarkeit der Tests im Vordergrund [6].

Da eine Sepsis frühzeitig erkannt werden sollte, wurden verstärkt zunehmend POCT-Geräte entwickelt, die zunehmend zur Anwendung kommen. In der vorliegenden Arbeit wurden Patientenproben zur PCT- Analyse sowohl im Zentrallabor als auch im POCT-Gerät untersucht und miteinander verglichen.

### 1.1 Zielsetzung der Arbeit

Um den Einsatz eines neuen Gerätes im klinischen Einsatz zu untersuchen, muss neben der klinischen Umsetzung im Alltag die Präzision untersucht werden. Gerade POCT-Geräte sollten eine hohe Sensitivität und Spezifität haben, um von Nutzen zu sein und mit einer etablierten Methode verglichen werden zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Messmethoden miteinander verglichen hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit und Impräzision nicht nur an Probenmaterial von Sepsispatienten, sondern auch an dem von gesunden Probanden, verglichen. Als POCT-Gerät wurde LABGEO IB10 von Samsung verwendet und mit dem ADVIA Centaur von Siemens verglichen.

Schwerpunkte in der vorliegenden Arbeit waren:

- Kann ein POCT-Gerät zur PCT-Messung Vorteile gegenüber der Standardlabormethode im vorliegenden Klinikum liefern?
- Wie stimmen die Procalcitonin Werte von BRAHMS mit der Standardlabormethode überein?
- Wie verhält es sich mit der Impräzision für die verschiedenen Geräte?
- Können die Doppelbestimmungen an beiden Geräten ähnliche Varianzen vorweisen?

## 1.2 Procalcitonin

### 1.2.1 Aufbau und Synthese

Procalcitonin (PCT) ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Propeptid von Calcitonin mit einem Molekulargewicht von 13 kDa (siehe Abbildung 1) [7]. Erhöhte Werte von Procalcitonin wurden bereits 1993 in einer Studie bei Kindern mit schweren bakteriellen Infektionen nachgewiesen [3].

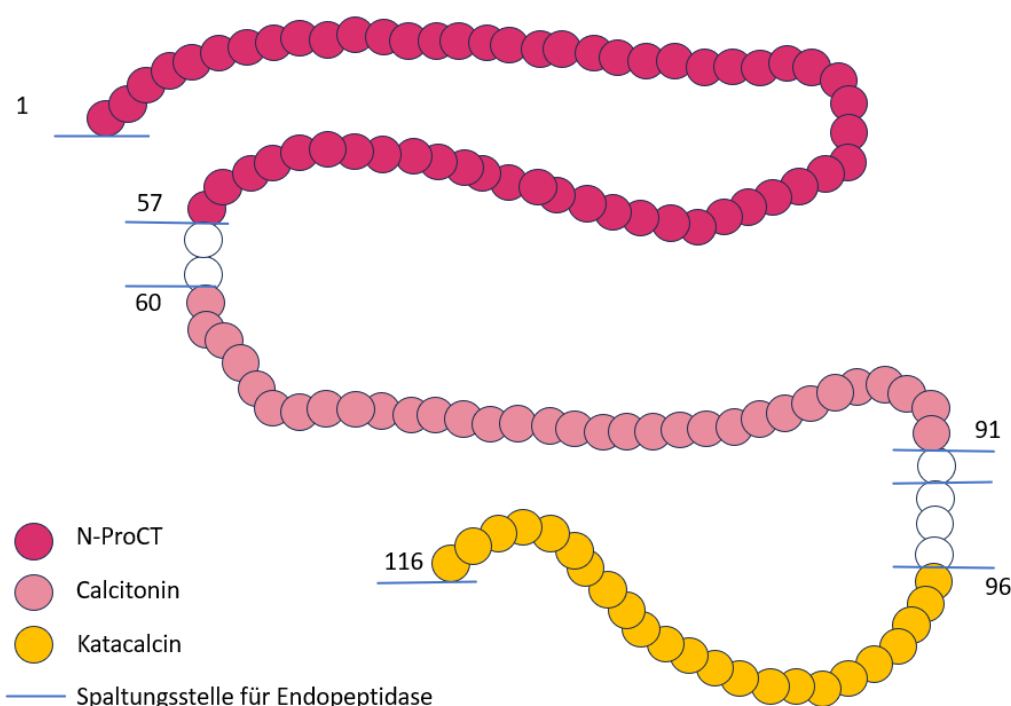


Abbildung 1: Grafische Darstellung der Aminosäuresequenz von Procalcitonin, einschließlich seiner Fragmente und potenzieller Spaltungsstellen für Peptidasen (modifiziert nach Meisner et al. 2000) [8, 9].

Unter physiologischen Bedingungen wird PCT als Vorstufe von Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert [7, 10]. Reifes Calcitonin nimmt Einfluss auf die Homöostase des Knochenstoffwechsels durch Inaktivierung der Osteoklasten [7, 10, 11]. Die Informationen hierfür werden auf dem CALC-1 Gen des Chromosom 11 codiert [7].

Der für PCT codierte Abschnitt auf CALC-I ermöglicht durch Alternatives Spleißen verschiedene Transkriptionsprodukte [12]. Zum einen die für Procalcitonin codierende CALC I mRNA als Translationsprodukt entsteht hierbei Preprocalcitonin (siehe Abbildung 2) [12]. Durch proteolytische Spaltungen resultieren hieraus ein N-terminales Fragment, Procalcitonin (N -

terminales Amino-PCT), Calcitonin und Katalcalcin (C-terminales) [12, 13]. Dieser Syntheseweg wird konstant durch C-Zellen der Schilddrüse bedient [12]. Das entstandene Protein PCT wird intrazellulär direkt zu Calcitonin gespalten, sodass lediglich Calcitonin von den C-Zellen sezerniert wird [12].

Das zweite Transkriptionsprodukt codiert für Calcitonin-Gen-Related Peptide-I (CGRP-I) [14–16]. Dieses Neuropeptid ist insbesondere im peripheren und zentralen Nervensystem vorhanden und übt durch seine vasodilatatorische Funktion Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System und die Wundheilung aus [14–16].

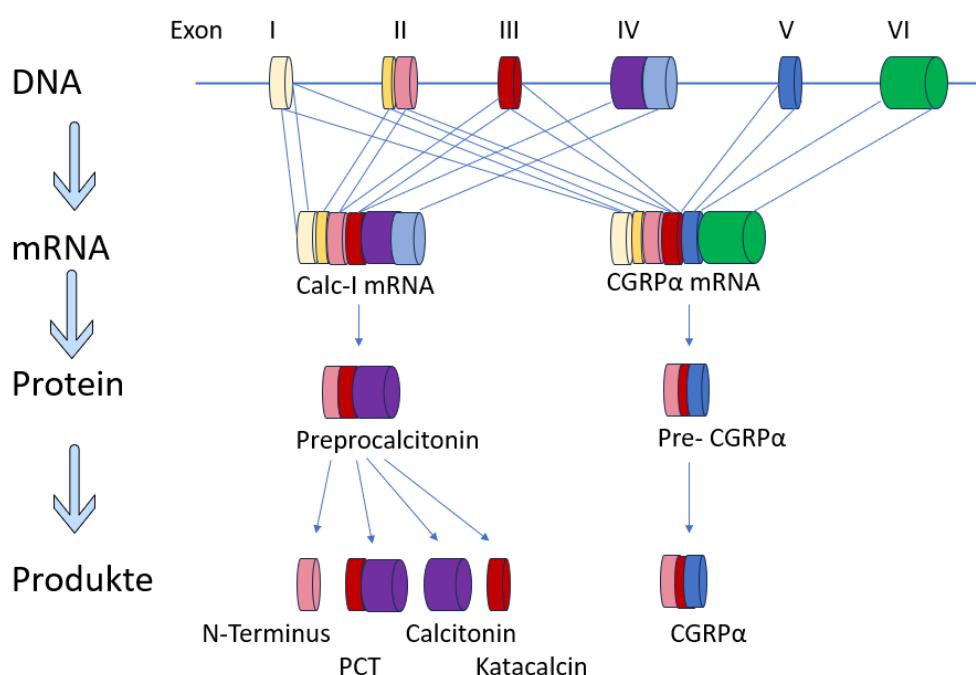


Abbildung 2: Grafische Darstellung des Aufbaus und des Alternativen Spleißens des Procalcitonin Gens CALC-1 (modifiziert nach Russwurm et al. 1999) [12].

Durch Alternatives Spleißen kommt es zur posttranskriptionalen Prozessierung des CALC-1 Transkriptes, sodass PCT-I, PCT-II und CGRP (Calcitonin-Gen-Related Peptide) als Genprodukte entstehen [12, 17]. Die beiden PCT-Vorstufen unterscheiden sich voneinander durch verschiedene Aminosäuren im C-terminalen Bereich und unterschiedlichen Konzentrationen in den einzelnen Geweben [12, 17]. PCT-I und PCT-II mRNA finden sich vorwiegend im Lebergewebe, aber auch in Nieren, Lunge und Hoden [17]. In den verschiedenen Geweben werden PCT-I und PCT-II anteilmäßig unterschiedlich stark exprimiert [17]. So überwiegt PCT-I mRNA in Leber, Hoden sowie den peripheren Blutleukozyten [17].

In Abwesenheit einer Infektion wird das CALC-I Gen in neuroendokrinen Geweben gewebespezifisch exprimiert [18]. Die Präferenz der Synthese unterscheidet sich in jedem Gewebe. Calcitonin wird v.a. durch die C-Zellen der Schilddrüse und neuroendokrine Zellen der Lunge produziert [18]. Wohingegen die mRNA für CGRP I vorzugsweise in neuronalen Zellen des Gehirns synthetisiert wird [19–21]. Peripher finden sich höhere Konzentrationen von CGRP in Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt und den Inseln des Pankreas vor allem in der Nähe von perivaskulären Nerven wieder [19].

Letztendlich ist die Synthese des Proteins von den individuellen Umständen, dem beteiligten Gewebe und dem Induktionsmechanismus abhängig [22]. Die reifen Proteine haben jeweils komplett unterschiedliche Funktionen [22]. Reifes Calcitonin wirkt insbesondere auf die Calciumhomöostase [11], wohingegen das Neuropeptid CGRP als Neurotransmitter und Vasodilatator wirkt [23].

### 1.2.2 Physiologisches Vorkommen

Der für Procalcitonin codierte Abschnitt ergibt als erstes Translationsprodukt Preprocalcitonin, welches durch proteolytische Spaltung zu Procalcitonin umgewandelt wird [7, 15, 17, 24]. PCT wird in drei Abschnitte gegliedert: N-terminales Aminoprocalcitonin (N-ProCT), Calcitonin und Katalcalcin (CCP-1) [7, 15, 17, 24]. Während des klassischen neuroendokrinen Sekretionsweges in den C-Zellen wird PCT in seine Spaltprodukte gespalten und zu Calcitonin abgebaut [7, 12, 15, 24].

Aufgrund dessen finden sich bei gesunden Procalcitonin Plasmakonzentrationen von  $< 0,05$  ng/ml [25]. Werte, die somit ein Zehntel niedriger sind als die Cut-off Werte von Patienten mit schweren systemischen bakteriellen Infektionen [26].

Neben intaktem Procalcitonin und reifem Calcitonin zirkulieren im Serum gesunder Patienten auch geringe Konzentrationen n-ProCT, verbundenes CT:CCP-1 (Calcitonin und Katalcalcin), CCP-1 (Katalcalcin) sowie CGRP (siehe Abbildung 3) [27, 28]. Im septischen Zustand verändern sich die Konzentrationen und die Spiegel für ProCT und nProCT steigen deutlich an, im Gegensatz zu CT:CCP-1 und CCP-1, die nur mäßig ansteigen [27, 28]. Die Konzentration des reifen Calcitonins ist normal bis minimal erhöht [27, 28]. Bei diesem konstitutiven

Sekretionsweg ist die posttranslationale Prozessierung unvollständig, sodass reifes CT nicht mehr aus dem Prohormon gespalten wird [27, 28].

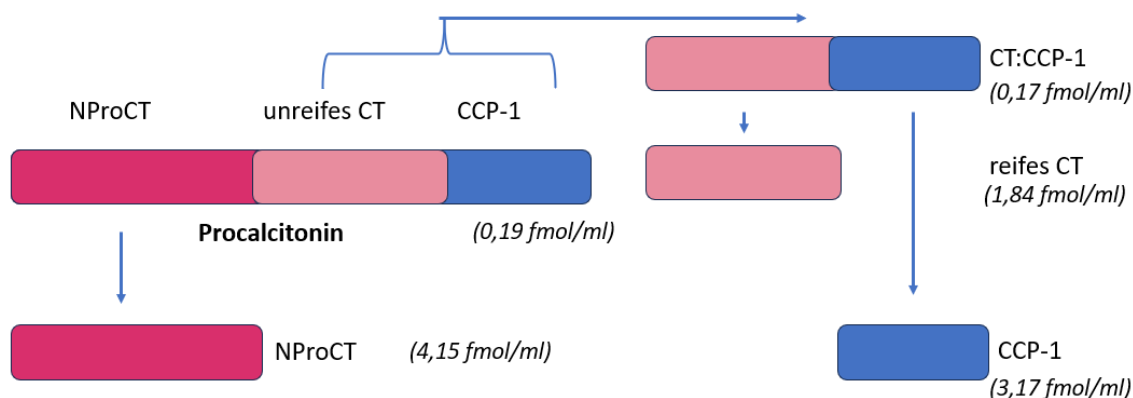


Abbildung 3:: Grafische Darstellung von Procalcitonin und seinen einzelnen Peptiden, die in niedrigen Konzentrationen im normalen Serum vorliegen (modifiziert nach Becker et al. 2010) [27, 28].

### 1.2.3 Einfluss von PCT

Experimentelle Untersuchungen im Tierversuch haben gezeigt, dass es nach Injektion von Procalcitonin zu erhöhten Mortalitätsraten kam [29]. Hierfür wurde bei Hamstern durch intraperitoneale Injektion von E. coli Pellets ein septischer Zustand induziert [29]. Unter septischen Bedingungen kam es in Kürze zu einem Anstieg der Procalcitonin Konzentration [29]. Eine zusätzliche Injektion von Procalcitonin führte zu einer steigenden Mortalitätsrate, im Gegensatz dazu wirkt sich eine Neutralisierung von Procalcitonin positiv auf das Überleben aus [29].

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Endotoxinschock-Modellen an Schweinen erzielt, wobei zusätzlich metabolische und physiologische Parameter erfasst wurden [30, 31]. Eine Neutralisierung von Procalcitonin führte zu relevanten hämodynamischen Veränderungen und zu einer Protektion der septischen Tiere [30, 31]. So sanken u.a. der mittlere arterielle Blutdruck, der pH-Wert und die Urinausscheidung bei immunneutralisierten Tieren weniger ab [30].

Ferner zeigte sich bei einer Hyperprocalcitoninämie eine inverse Korrelation zum Serumcalcium-Spiegel [32].

Einflüsse auf die Calciumhomöostase konnten auch bei Intensivpatienten dokumentiert werden [33]. Es kam zu einem Anstieg von Calcitonin Vorstufen und einem inversen Abfall von ionisiertem Calcium im Serum der Patienten [33].

Darüber hinaus zeigten in-vitro Experimente eine Modulation der Gefäßkontraktion, abhängig vom Aktivitätszustand kam es zu einer Hemmung bzw. Aktivierung der induzierbaren NO-Synthase [34, 35]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurden in septischen Gewebeproben signifikant erhöhte Expressionsraten von CT-mRNA gefunden, neben Fettgewebe und Gehirn war dies am gravierendsten in immunologisch aktiven Zellen und Geweben wie beispielsweise der Milz [36].

#### 1.2.4 Nicht infektiöse Ursachen

Aus klinischer Sicht sind auch nicht infektiöse Ursachen für eine vermehrte Bildung von Procalcitonin für die Diagnosestellung von Bedeutung. Unabhängig von bakteriellen Endotoxinen bzw. Infektionsfokus ist eine PCT-Induktion möglich beispielsweise bei einem kardiogenen Schock, einer Herzinsuffizienz oder einer prolongierten Reanimation mit resultierendem schlechtem neurologischem Outcome [37–39].

Insbesondere Verletzungen und chirurgische Eingriffe können ursächlich sein. Selbst kleinere aseptische chirurgische Eingriffe können postinterventionell zu PCT-Erhöhungen führen, abhängig von der Operationsmethode und Ausdehnung des OP-Feldes, zeigten sich Unterschiede in den Konzentrationen [40–42]. In untersuchten Studiengruppen konnten Werte gemessen werden, die über 0,5 ng/ml lagen, ohne dass es zu einem komplizierten postoperativen Verlauf kam [41]. Nach großen abdominellen Eingriffen, v.a. des Retroperitonealraumes, kam es zu signifikanten Erhöhungen, die im weiteren Verlauf ihr Maximum am ersten oder zweiten postoperativen Tag erreichten und entsprechend des klinischen Verlaufes rückläufig waren, wodurch eine postoperative Infektionsüberwachung deutlich erschwert werden kann [40].

Interessanterweise kam es nach unkomplizierten herzchirurgischen Interventionen zu einer Erhöhung von PCT, die sich nach wenigen Tagen wieder normalisierte, wohingegen bei akuten

Abstoßungsreaktionen nach Herz- oder Lungentransplantationen kein Anstieg zu verzeichnen war [43, 44].

Bei Patienten mit stattgehabter Lebertransplantation kam es gleichfalls zu moderat erhöhten PCT-Werten, die bei akuten Abstoßungsreaktionen schnell rückläufig waren und lediglich bei infektiösen Komplikationen stagnierten bzw. zu zwei Höhepunkten führten [44–46].

Trauma-Patienten zeigten ebenfalls moderat erhöhte Werte, wobei die höchsten Werte bei Polytrauma-Patienten insbesondere mit extrakraniellen Verletzungen vorlagen [47–49].

Die Schwere des Traumas korreliert häufig mit den PCT-Werten, deren Höchstwert nach wenigen Tagen erreicht wird [47–50]. Es wird vermutet, dass die höheren Werte bei Patienten mit Mehrfachverletzungen in den ersten Tagen durch das OP-Trauma verursacht werden [51].

Systemische Entzündungsreaktionen im Rahmen eines Hitzschlages oder Verbrennungen können ebenso wie eine lokalisierte Schädigung infolge eines Inhalationstraumas zu einem PCT-Anstieg führen [52–57].

Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis zeigen sich höhere Werte bei infizierten im Vergleich zu jenen mit sterilen Nekrosen [58]. So bietet sich eine nicht-invasive Möglichkeit, Patienten mit komplizierten Verläufen und dem Risiko eines Organversagens frühzeitig zu erkennen und einen intensivierten Behandlungsverlauf zu gewährleisten [59–61]. PCT-Werte > 1,0 ng/ml können eher für das Vorliegen einer biliären Pankreatitis sprechen, wohingegen niedrigere Werte bei einer idiopathischen oder toxischen Genese vorliegen [62].

Virale Infektionen führen in der Regel zu keinem signifikanten oder lediglich moderaten Anstieg [63, 64]. Eine parasitäre Infektion mit Malaria kann ebenfalls zu einer PCT-Erhöhung führen [65].

In der Diagnostik von Neoplasien spielt Procalcitonin neben Calcitonin als Tumormarker bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom eine Rolle, denn neben reifem Calcitonin sind auch die Calcitonin-Vorstufen erhöht [66–68]. Die Werte sollten im Zusammenhang gesehen werden, um eine ausreichende Spezifität zu gewährleisten [66–68]. Bei einer erhöhten Ratio der beiden zugunsten von PCT, zeigte sich in Studien eine Verkürzung des progressionsfreien Überlebens und kann somit als Prognosefaktor hinzugezogen werden [66–68].

### 1.2.5 Kinetik

Procalcitonin ist ein äußerst stabiler Biomarker, der durch äußere Einflüsse nur wenig beeinträchtigt wird, wodurch er sich im klinischen Alltag sehr gut zur Probenentnahme eignet [69].

Herkömmliche Marker zeigen bei Patienten mit klinischem V.a. eine Infektion häufig Einschränkungen, die das Patienten-Outcome durch unnötige und verlängerte Gabe von Antibiotika beeinflussen [69]. Randomisiert kontrollierte Studien haben eine große Evidenz für PCT geführte Therapiealgorithmen bei Atemwegsinfektionen gezeigt, bei denen entsprechend der PCT- Kinetik, der Beginn, die Dauer und die Beendigung einer antimikrobiellen Therapie gesteuert wurden [69, 70]. Im Gegensatz zu mikrobiellen Methoden zeigt Procalcitonin eine hohe Sensitivität und Spezifität, so liegt ein Ergebnis früher als bei einer kulturellen Anzucht vor und weist keine Kontamination wie beispielsweise bei der Abnahme von Blutkulturen auf [69].

Die Indikation zur antimikrobiellen Therapie wird bei Zunahme der weltweiten Antibiotikaresistenzen strikter gestellt, insbesondere bei klinisch unspezifischen Symptomen die ebenso durch eine virale Genese verursacht werden können und häufig in einer übermäßigen Verordnung von Antibiotika resultieren [70].

Bei Raumtemperatur fällt die Plasmakonzentration von PCT 24 Stunden nach Entnahme lediglich um 12 % ab, wobei der höchste Abfall in den ersten Stunden erfolgt und unabhängig von der Ausgangskonzentration ist [71]. Im weiteren Verlauf gestaltet sich der Abfall konstant [71].

Bereits 2-6 Stunden nach geeignetem Stimulus im Rahmen einer bakteriellen Infektion kommt es zu einem raschen Anstieg der PCT Konzentration im Plasma im Rahmen einer bakteriellen Infektion [71], diese steigt in den ersten 2-4 h nach Beginn einer Sepsis stetig an [10]. Die Halbwertszeit von PCT beträgt 20 bis 24 Stunden, sollte eine adäquate Immunantwort bestehen oder ein therapeutisches Ansprechen kommt es innerhalb eines Tages zum Absinken der PCT Werte um 50% [72].

Die genaue Elimination von PCT ist nicht endgültig geklärt [73, 74]. Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass es zumindest zu einer partiellen renalen Ausscheidung kommt,

wobei Geschlecht und Alter der Patienten sowie eine schwere Nierendysfunktion, wie sie bei Sepsis Patienten häufig vorliegt, kaum Einfluss auf die Plasmaeliminationsraten von PCT nimmt und nicht zu einer Akkumulation führt [73, 74].

Aufgrund des guten kinetischen Profils mit hoher Spezifität und Sensitivität eignet sich eine Procalcitonin Messung nicht nur zur Diagnose einer bakteriellen Infektion, sondern auch zur Überwachung einer Erkrankung, wobei die Kinetik meist mehr Aussagekraft liefert als der absolute Wert [70, 72].

Unter physiologischen Bedingungen liegen die Werte von PCT bei  $< 0,05$  ng/ml und können auf das 100 bis 10.000-fache ansteigen, sodass im Rahmen einer Sepsis Werte über 100 ng/ml gemessen werden können mit guter Korrelation des Anstiegs zur Prognose und Schweregrad einer Infektion [70, 72, 75, 76]. Selbst Veränderungen bei niedrigen Konzentrationen von PCT können mit hochsensitiven Assays adäquat gemessen werden [69].

#### 1.2.6 Induktion klassischer und alternativer neuroendokriner Syntheseweg

Procalcitonin ist der Inbegriff eines „Hormokins“ [36, 77]. Eine Gruppe von Hormonen, die sowohl klassischerweise in neuroendokrinen Zellen exprimiert werden, als auch unter entzündlichen Bedingungen zu einer Zytokin-ähnlichen ubiquitären Expression in verschiedensten körpereigenen Geweben führen können [36, 77].

In Abwesenheit einer Infektion erfolgt der bereits erwähnte klassische, neuroendokrine Syntheseweg für Procalcitonin und Calcitonin vorrangig durch die C- Zellen der Schilddrüse [10]. Die Hormone werden in Sekretgranula gespeichert und cAMP-vermittelt durch Gastrin und Calcium stimuliert (siehe Abbildung 4) [10].

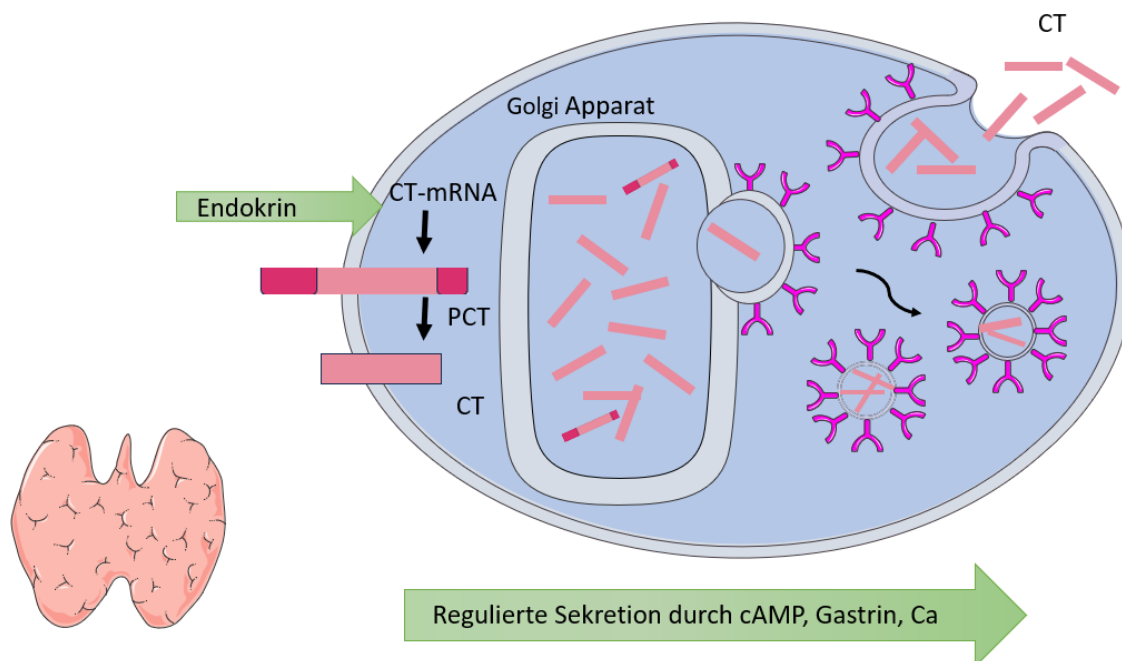


Abbildung 4: Grafische Darstellung der Expression des CALC-1 Gens in C-Zellen der Schilddrüse (modifiziert nach Christ-Crain et al. 2007). Erstellt mit Smart-Servier Medical Art [78]

Der klassische Weg findet reguliert in neuroendokrinen Zellen statt, vornehmlich den C-Zellen. Aus dem 116- AS langen Prohormon PCT wird das reife Calcitonin welches reguliert ausgeschüttet wird. PCT-Procalcitonin; CT-Calcitonin; mRNA-Messenger RNA. cAMP- zyklisches Adenosinmonophosphat. Ca-Calcium [24, 36, 79].

Auf der anderen Seite führen mikrobielle Infektionen zu einem signifikanten Anstieg und ubiquitären Genexpression von CALC-1 [36]. Dieser alternative Syntheseweg konnte zunächst im Tiermodell gezeigt werden [36]. Hierbei kam es zu einer konstitutiven Sekretion von Calcitonin Vorstufen durch bestimmte Parenchymzellen (bspw. Milz-, Leber- und Fettgewebe) nach vorangegangener Implantation eines E. coli Pellets [36]. Nach Induktion septischer Bedingungen exprimierten die untersuchten, infizierten Gewebe einen höheren Anteil an CT-mRNA im Vergleich zu den klassischen, inflammatorischen Zytokinen IL-6 und TNF-alpha [36]. Im Gegensatz zur Produktion in den C-Zellen kommt es nicht zur intrazellulären Speicherung der Vorstufen [36].

Im Rahmen einer Sepsis können Leber-, Niere-, Muskel und Fettzellen die größte Gewebemasse für prinzipielle Hormokin Quellen darstellen [77]. Diese Gewebe haben weniger Sekretgranula und schütten unreguliert, unverarbeitetes Procalcitonin konstitutiv aus (siehe Abbildung 5) [24].

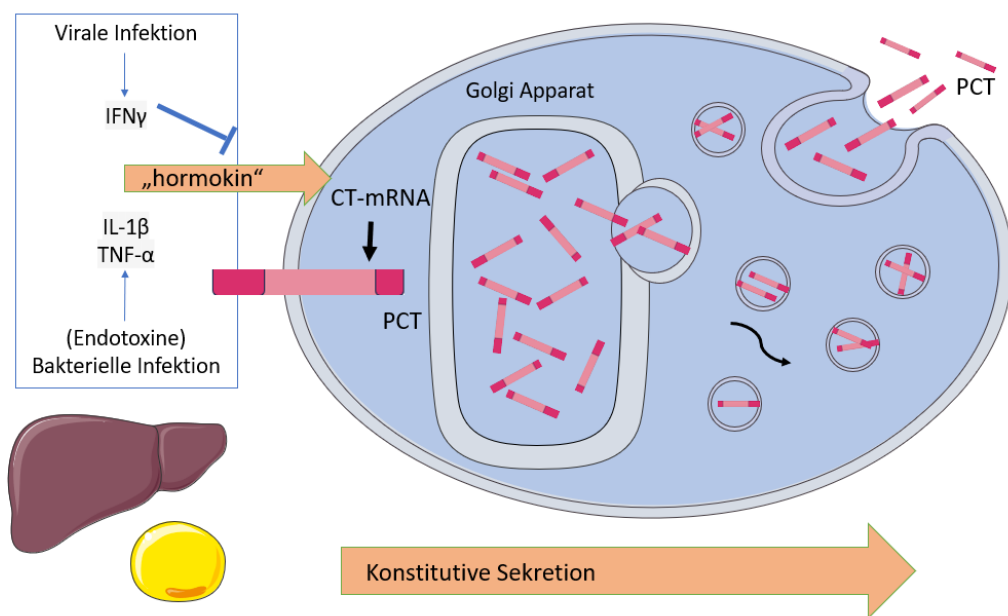


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Expression des CALC-1 Gens in Parenchymzellen (modifiziert nach Christ-Crain et al. 2007). Erstellt mit Smart-Servier Medical Art [78]

Der konstitutive Weg findet unter septischen Bedingungen u.a. in Adipozyten und Hepatozyten statt. IFN- Interferon; IL- Interleukin; TNF- Tumornekrosefaktor; PCT-Procalcitonin; CT- Calcitonin; mRNA- Messenger-RNA [24, 36, 79].

Der dominierende Anteil von unreifen Vorstufen im Vergleich zu reifem Calcitonin weist auf diesen alternativen Syntheseweg hin, bei dem es nicht zur kompletten Ausreifung kommt und enzymatische Verarbeitungsschritte umgangen werden [10, 77]. Daraus resultierend wird der gesamte Körper zu einer neuroendokrinen Drüse und produziert Calcitonin Vorstufen [10, 77].

Diese außergewöhnlich hohe Expression und Sekretion überwiegt im Vergleich zu den klassischen Zytokinen, wie TNF-alpha, IL1-beta oder IL6, die unter septischen Bedingungen ebenfalls freigesetzt werden können [10, 77].

Analog zu diesen Ergebnissen konnte in humanem Fettgewebe nachgewiesen werden, dass unter inflammatorischen bzw. septischen Bedingungen der alternative Sekretionsweg direkt durch mikrobielle Toxine wie Lipopolysaccharide (LPS) oder indirekt durch körpereigene Mediatoren der zellvermittelten oder humoralen Immunabwehr (IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ ) induziert wird [24, 77].

Die beiden Zytokine IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  führen zu einer erhöhten Freisetzung von Procalcitonin [24]. Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), welches im Rahmen einer viralen Infektion ausgeschüttet wird, resultiert hingegen in einer Suppression [77].

### 1.3 Sepsis

Sepsis bezeichnet ein umfangreiches Krankheitsbild, bei dem nicht hinreichend geklärte Prozesse in Gang gesetzt werden, für die es aktuell keine eindeutigen klinischen oder laborchemischen Parameter gibt, die ausschließlich septische Patienten identifizieren. Bis heute gibt es keinen diagnostischen Goldstandard [80].

Die Diskussion beginnt bereits 400 Jahre vor Christus als Hippokrates erstmals den Begriff verwendet [81]. Er berichtet über einen Zustand, der ein bis zwei Wochen nach einer Gewebeerletzung mit Fieber einhergeht und häufig letal endet [81]. Bereits vor Jahrhunderten standen Wissenschaftler vor der Problematik, wie es von einer lokalen Infektion zu einer systemischen Reaktion mit schwerwiegender generalisierter Erkrankung kommen kann [81, 82].

Die Beschreibung dieses Phänomens stellt den Ursprung der Begrifflichkeit dar. Im Griechischen bedeutet „σηπω“ übersetzt so viel wie „faulen“ [81].

Es gibt nur wenige andere Diagnosen, die zu derartig langandauernden Debatten geführt haben und über die Jahrhunderte hinaus auch in den letzten Jahrzehnten immer wieder überarbeitet wurden [81]. Seit den Aufzeichnungen aus der Antike kam es zunehmend zu einem Paradigmenwechsel in der Sepsis [81]. Bis ins 19. Jahrhundert blieb die beschriebene Hypothese erhalten, dass durch Fäulnis freigesetzte Gifte aus dem Gewebe die pathophysiologische Grundlage der Krankheit sei [81].

Eine rationale Erklärung lieferte erst der Nachweis von Bakterien durch unter anderem R. Koch, L. Pasteur und die Begründung der modernen Mikrobiologie [82]. Gleichzeitig kam es zu immensen Fortschritten in der Antisepsis und spätestens mit der Entdeckung von Penicillin durch A. Fleming lag ein Medikament vor, welches wirkungsvoll auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten eingesetzt werden konnte [82, 83]. Durch Penicillin und daraus entwickelten Substanzen konnte eine deutliche Reduktion von Infektionen in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts erzielt werden [83].

Darauffolgend sind Antibiotika weitreichend mit resultierendem Anstieg nosokomialer gramnegativer Sepsisfälle eingesetzt worden [81]. Die vornehmlich verwendeten Aminopenicilline sowie Cephalosporine führten zu einem erhöhten Selektionsdruck, der in

Kombination mit den weiterhin lückenhaften Hygienemaßnahmen zu einer gesteigerten Inzidenz von u.a. Enterobacteriaecae-assoziierten Sepsisfällen führte [81]. Andererseits konnten die Patienten auf den Intensivstationen zunehmend besser überwacht werden, dies führte zur Weiterentwicklung und Etablierung von Monitoringsystemen, wodurch eine hämodynamische Charakterisierung von Sepsispatienten ermöglicht wurde [81].

Im Rahmen des medizinischen Fortschritts gab es zu Beginn der 1990er Jahre viele verschiedene und zum Teil ambivalente Definitionen und Möglichkeiten der Einteilung einer Sepsis [84]. Auf Bestreben von C. Bone kam es 1991 zur Bildung einer nordamerikanischen Konsensuskonferenz durch das *American College of Chest Physicians* (ACCP) und der *Society of critical care medicine* (SCCM) [84]. Ziel war es, ein Konzept und einen praktischen Rahmen für die Definierung der systemischen inflammatorischen Antwort auf eine Infektion zu etablieren [84]. Neben der standardisierten Erfassung von Patienten, steht insbesondere die frühzeitige Erkennung und Beginn einer therapeutischen Intervention im Vordergrund, wodurch das Krankheitsbild auch auf dem Gebiet der Forschung besser protokolliert werden kann und tiefergehend untersucht wird [84, 85]. Im Rahmen dieser Konferenz wurde - übereinstimmend mit dem aktuellen Forschungsstand - erstmals das Konzept *der systemic-inflammatory-distress-syndrome* (SIRS) vorgestellt [84].

Zu dieser Zeit beschreibt *Bone et al.* Sepsis im bekannten Sinne, als klinische Antwort auf eine zunehmende Infektion des Körpers, eine ähnliche oder identische Klinik kann jedoch auch in Abwesenheit einer Infektion auftreten [84]. So entstand die initiale Definition, dass Sepsis aus einer SIRS hervorgeht, resultierend aus einer Infektion des Körpers [80].

Zur Vereinfachung wurde SIRS durch 4 Kriterien definiert, von denen mindestens zwei vorliegen müssen (siehe Abbildung 6) [84–86].

### Sepsis-1 Definition

**Systemic- inflammatory- response- syndrome (SIRS)** = eine systemische inflammatorische Antwort auf verschiedene klinisch schwere Verletzungen

Mindestens 2 von 4 Kriterien müssen vorliegen

- Körpertemperatur > 38 °C oder < 36 °C
- Herzfrequenz > 90/min
- Atemfrequenz > 20/min oder PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Leukozytenzahl > 12.000 /mm<sup>3</sup>; < 4.000 / mm<sup>3</sup> oder > 10% unreife Vorstufen

→ **Sepsis** ist die systemische Antwort auf eine Infektion, die sich in ≥ 2 der SIRS-Kriterien manifestiert, als Ergebnis einer Infektion.

→ **Schwere Sepsis:** assoziiert mit Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Hypoperfusion und Perfusionsanomalien können eine Laktatazidose, Oligurie oder eine akute Veränderung des Geisteszustandes beinhalten.

→ **Septischer Schock:** Sepsis induzierte Hypotension trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr, begleitet von Perfusionsanomalien, die vielleicht eine Laktatazidose, Oligurie oder eine akute Veränderung des Geisteszustandes beinhalten. Patienten die inotrope oder vasopressive Substanzen erhalten, sind ggf. noch nicht hypotensiv während bereits Perfusionsanomalien gemessen werden.

Abbildung 6: Sepsis-1 Definition (modifiziert nach Bone et al. von 1992) [84]

Weiterhin wurde die Einteilung in schwere Sepsis, wenn es sich um eine Sepsis mit Zeichen einer Organdysfunktion und Hypoperfusionszeichen, sowie den septischen Schock (Hypotension) erweitert. Bei letzterem kommt es trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution zu einer arteriellen Hypotension [81, 84, 86]. Der Konsens dieser Konferenz wurde als Sepsis-1 Definition festgehalten.

SIRS kann bei einer Vielzahl von klinischen Zuständen beobachtet werden, z.B. Pankreatitis, Traumata, hämorrhagischer Schock oder Ischämien [84].

*Kaukonen et al.* zeigten in einer neuseeländischen und australischen Studie, dass einer von acht Intensivpatienten während ihres stationären Aufenthaltes trotz Infektionsverdachtes

und neu aufgetretener Organdysfunktion weniger als 2 SIRS Kriterien aufwiesen und somit die Definition einer Sepsis nicht erfüllten [87].

Die alleinige Nutzung der SIRS-Kriterien ist zwar extrem sensitiv, aber nicht spezifisch genug für die Diagnose einer Sepsis. Dies bestärkte auch andere Autoren zu weiterführenden Untersuchungen. So konnte bei fast 50% aller Studienteilnehmer mindestens einmal während des stationären Aufenthaltes ein SIRS diagnostiziert werden, ohne hinreichenden V.a. eine Infektion oder resultierender Notwendigkeit einer antiinfektiven Therapie [88].

Einigkeit bestand dahingehend, dass die SIRS-Kriterien Einfluss auf die Prognose der Patienten nehmen [89] und dass eine systemischen Entzündungsreaktion durch eine Vielzahl infektiöser und nichtinfektiöser Zustände verursacht werden kann [90].

Im klinischen Alltag ist es von besonderer Bedeutung, jene Patienten zügig zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko für ein SIRS und die Ausbildung einer Sepsis haben. Hierfür wurde im Jahr 2001 die Sepsis-2 Definition entwickelt (siehe Abbildung 7), diese wurde im klinischen Alltag jedoch kaum angewendet [90].

In der Sepsis-2 Definition wird ebenfalls deutlich, dass das alleinige Auftreten der genannten Kriterien weiterhin nicht spezifisch für eine Sepsis ist [90].

In jüngster Zeit hat sich unser Verständnis der komplexen pathophysiologischen Prozesse, die der Sepsis zugrunde liegen, erheblich gewandelt, ebenso wie unsere Fähigkeit, sie zu erkennen [91].

### Sepsis-2 Definition (2001)

**Infektion:** dokumentierte oder vermutete sowie einige der folgenden Kriterien:

#### **Allgemeine Parameter**

- Fieber (Körpertemperatur  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ )
- Hypothermie (Körpertemperatur  $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $> 30/\text{min}$
- Veränderter mentaler Status
- Signifikante Ödeme oder positive Flüssigkeitsbilanz ( $> 20 \text{ ml/kg}$  über 24h)
- Hyperglykämie (Plasmaglukose  $> 110\text{mgdL}^{-1}$  oder  $7,7 \text{ mmol/l}$  oder  $7,7 \text{ mM L}^{-1}$ )

#### **Inflammatorische Parameter**

- Leukozytose ( $> 12.000/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $< 4.000 /\mu\text{l}$ )
- Normale Leukozytenzahl mit  $> 10\%$  unreifen Vorstufen
- Plasma C-reaktives Protein  $> 2 \text{ SD}$  über dem normalen Wert
- Plasma Procalcitonin  $> 2 \text{ SD}$  über dem normalen Wert

#### **Hämodynamische Parameter**

- Arterielle Hypotension (systolischer Blutdruck  $< 90\text{mmHg}$ ; MAP  $< 70 \text{ mmHg}$ ; oder Blutdruckabfall  $> 40 \text{ mmHg}$  bei Erwachsenen /  $< 2 \text{ SD}$  unter Normalwert für das Alter; Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung  $> 70 \%$ , kardialer Index  $> 3,5 \text{ l min}^{-1}\text{m}^{-2}$ )

#### **Parameter Organdysfunktion**

- Arterielle Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ )
- akute Oligurie (Urinausscheidung  $< 0,5 \text{ ml kg}^{-1}\text{h}^{-1}$  oder  $45 \text{ mmol/L}$  für mindestens 2 Stunden)
- Kreatinin Anstieg  $\geq 0,5 \text{ mg dL}^{-1}$
- Abweichungen der Koagulation (INR  $> 1,5$  oder aPTT  $> 60 \text{ s}$ )
- Ileus (keine Darmgeräusche)
- Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl  $< 100.000 \mu\text{L}^{-1}$ )
- Hyperbilirubinämie (Plasma Gesamtbilirubin  $> 4 \text{ mgdL}^{-1}$   $70 \text{ mmol L}^{-1}$ )

#### **Parameter Gewebedurchblutung**

- Hyperlaktatämie ( $> 3 \text{ mmolL}^{-1}$ ); Abfall der kapillären Durchblutung

Abbildung 7: Sepsis-2 Definition von 2001 (modifiziert nach Levy et al. von 2003) [90].

In den vorangegangenen Definitionen zeigte sich bereits, dass es eine zunehmende Inkonsistenz gab, die 2016 in eine Neudefinition der Sepsis mündete [1]. Die überholte Sepsis-1 und Sepsis-2 Definition beruhen auf dem Konzept der SIRS, welche sich als nicht ausreichend bewährt hat [1]. In der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie wird die Definition den Ergebnissen der *Sepsis-3 task force* und der *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* zugrunde gelegt (siehe Abbildung 8) [1].

### Sepsis-3 Definition (2016)

**Sepsis** eine lebensbedrohliche Organdysfunktion verursacht durch eine dysregulierte Immunantwort auf eine Infektion

Klinische Kriterien für eine Sepsis:

- Vermutete oder dokumentierte Infektion und ein akuter Anstieg auf  $\geq 2$  SOFA Punkte

Weiterhin sollte auch bei Patienten mit einem positiven qSOFA Score eine mögliche Infektion in Erwägung gezogen werden.

#### qSOFA Kriterien

- Veränderter mentaler Status (GCS  $< 15$ )
- Systolischer Blutdruck  $< 100$  mmHg
- Atemfrequenz  $> 22$ /min

**Septischer Schock** ist definiert als Untergruppe, bei der die zugrunde liegenden zirkulatorischen und zellulär-metabolischen Veränderungen so schwerwiegend sind das es zu einem deutlichen Anstieg der Mortalität kommt.

- Klinisches Konstrukt der Sepsis mit persistierender Hypotension, der Gabe von Vasopressoren um einen MAP  $\geq 65$  mmHg zu erhalten, Laktat  $> 2$  mmol  $l^{-1}$  trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution.

Abbildung 8: Sepsis-3 Definition von 2016 (modifiziert nach Singer et al. 2016) [80].

Eine Sepsis ist demnach eine akute, lebensbedrohliche Funktionsstörung der Organe, die durch eine unangemessene und nicht regulierte Reaktion des Körpers auf eine Infektion verursacht wird [1]. Die früher verwendeten Begriffe einer leichten oder schweren Sepsis entfallen in der neuen Definition [1]. Zur Diagnose einer Organdysfunktion, die mit einer Sepsis verbunden ist, sollte eine Veränderung des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte herangezogen werden [1].

Bei der Sepsis handelt es sich um ein Syndrom, für das es keinen Goldstandard im Sinne eines diagnostischen Tests gibt, daher legte die Task-Force in den neuen Definitionen den Schwerpunkt auf klinisch valide Kriterien und deren Nutzen [80].

Die Diagnostik einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion wird durch eine Veränderung im SOFA-Score um  $\geq 2$  Punkte beschrieben. Der SOFA-Score konzentriert sich auf 6 unterschiedlich definierte Organsysteme, deren Einschränkung in jeweils 4 Schweregrade erfolgt, sodass der Score einen Wert von 0-24 Punkten einnehmen kann (siehe Tabelle 1) [85].

Organsystem	SOFA-Score	0	1	2	3	4
<u>Lungenfunktion</u>						
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPA)		≥ 400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) mit maschineller Beatmung	<100 (13,3) mit maschineller Beatmung
<u>Gerinnung</u>						
Thrombozyten x 10 <sup>3</sup> μL <sup>-1</sup>		≥ 150	<150	<100	<50	<20
<u>Leberfunktion</u>						
Bilirubin, mg/ dL <sup>-1</sup> (μmol/l)		<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (204)
<u>Herz/Kreislauf</u>						
		MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin <5 oder Dobutamin (jede Dosis) <sup>a</sup>	Dopamin 5,1-15 oder Epinephrin ≤0,1 oder Norepinephrin ≤ 0,1 <sup>a</sup>	Dopamin > 15 oder Epinephrin >0,1 oder Norepinephrin >0,1 <sup>a</sup>
<u>ZNS</u>						
Glasgow Coma Score		15	13-14	10-12	6-9	<6
<u>Nierenfunktion</u>						
Kreatinin mg/dl (μmol/l)		<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5,0 (440)
oder					oder	oder
Diurese ml /Tag					<500	<200

<sup>a</sup> Katecholamindosen werden in Höhe von μg/kg/min für mindestens 1 Stunde verabreicht.

PaO<sub>2</sub> : arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO<sub>2</sub> : inspiratorische Sauerstofffraktion, MAP mittlerer arterieller Blutdruck

Tabelle 1: Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) Score (modifiziert nach Vincent et al. (1996)) [85].

Da es sich um einen komplexen Score handelt, der ebenfalls Laborparameter benötigt, findet er außerhalb von Intensivstationen in der klinischen Routine Diagnostik insbesondere am Patientenbett wenig Verwendung [1].

Aus den erhobenen Risikofaktoren etablierte sich der quick-SOFA (qSOFA), der es den Anwendern außerhalb von Intensivstationen ermöglichen soll, Patienten mit einer Infektion und Risiko für eine Sepsis durch ein Screening Verfahren zügig zu identifizieren [80].

Verwendet werden drei Kriterien, die zügig am Patientenbett erhoben werden können: Das Bewusstsein anhand des *Glascow Coma Score*, der systolische Blutdruck und die Atemfrequenz, sobald zwei der drei Kriterien gleichzeitig vorliegen, wird von einem positiven qSOFA gesprochen (siehe Tabelle 4) [80, 92]. In der aktuell gültigen internationalen Sepsisleitlinie wird die alleinige Verwendung des qSOFA nicht empfohlen [80, 92].

Im klinischen Alltag hat sich eine Kombination aus qSOFA und SIRS-Kriterien bewährt um einen kritischen Patienten und möglichen Sepsisverdacht zu Erkennen [93]. Eine frühe Erkennung in den initialen Stunden verbessert das Outcome der Patienten und gewährleistet ein frühes angemessenes Management [92].

Der septische Schock wird beschrieben als Sepsis, in der die zirkulatorischen, metabolischen und zellulären Veränderungen, unter Einbeziehung des Laktatwertes, so schwerwiegend sind, dass es zu einer ernstzunehmenden Erhöhung der Mortalität kommt [80].

In den neuen Definitionen zeigt sich, dass neben der infektiösen Genese einer Sepsis, die Veränderungen der Gerinnung, Organdysfunktion und Immunsuppression deutlichen Einfluss auf die Manifestation einer Sepsis nehmen [91]. Die Unterschiede in der Pathophysiologie einer Infektion und Sepsis werden ebenfalls berücksichtigt [80].

Voraussetzung für die aktuelle Definition ist zwar eine Infektion, im Fokus liegt jedoch vielmehr die Reaktion des Körpers, die zu einer Organdysfunktion führt, wobei bereits der Verdacht auf eine Infektion, noch vor ihrem endgültigen Nachweis genügt, um die Diagnose Sepsis zu stellen.

### 1.3.1 Epidemiologie

In Anbetracht der demografischen Entwicklung der industrialisierten Länder ist die Inzidenz der Sepsis zunehmend [94].

Weltweit lag sie 2017 bei schätzungsweise 48,9 Millionen Fällen, darunter 11 Millionen Sepsis assoziierte Todesfälle, dies entspricht etwa 20% der jährlichen globalen Todesfälle [95].

Dennoch bleibt das wahre Ausmaß der Erkrankung weiterhin unklar und wird bisher statistisch nur unscharf erfasst. Die nationale Todesursachenstatistik klassifiziert meist nur nach zugrunde liegender Infektion anstelle einer Sepsis [96].

So werden Daten aus Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen meist von denen mit hohem Einkommen abgeleitet und sind eher unterrepräsentiert, trotz ihres (deutlich höheren) Anteils von 87% an der Weltbevölkerung [96].

Deutschlandweit lag die Anzahl der Sepsis codierten Fälle bei ca. 320.000 im Jahr 2015, daraus ergibt sich eine Inzidenz von 370 pro 100.000 Einwohner [97]. Die Daten beruhen auf der Auswertung von Abrechnungsdaten nahezu aller Krankenhäuser in Deutschland. In der Realität dürfte die tatsächliche Anzahl der Betroffenen deutlich höher sein, da nicht alle Fälle explizit unter der Diagnose Sepsis codiert werden [97–99].

In den deutschen Abrechnungsdaten für das Jahr 2013 wurde die Inzidenz einer Sepsis noch mit 138-335 Fällen pro 100.000 Einwohner angegeben, welche 279.530 Fällen entspricht. In diesem Jahr starben etwa 68.000 Personen an einer Sepsis [100]. Insgesamt handelt es sich somit um eine häufige Erkrankung [100].

Retrospektive Untersuchungen haben erstmals die Daten für eine Sepsis mit denen für einen Schlaganfall und Herzinfarkt aus den deutschen Krankenkassendaten und Rettungsdienstprotokollen verglichen [101]. Anteilsmäßig ist die Sepsis mit 1,6% deutlich geringer, als der Schlaganfall (2,7%) oder Herzinfarkt (2,6%) [101]. Im Hinblick auf die 30-Tage-Sterblichkeit ist der Sepsis Anteil jedoch beinahe dreifach erhöht mit 31,7% im Gegensatz zum Herzinfarkt (13,4%) und Schlaganfall (11,8%) [101]. Fasst man dies zusammen ist eine Sepsis etwa dreimal so wahrscheinlich tödlich wie ein Schlaganfall oder Herzinfarkt [101]. Somit sterben von allen rettungsdienstlich eingewiesenen Patienten in Deutschland beinahe gleich viele Patienten an einer Sepsis, wie an den beiden anderen Erkrankungen gemeinsam [101].

Die 1-Jahres-Überlebensrate der Patienten nach Entlassung liegt bei 30,7% [102]. Wobei es in den ersten 100 Tagen nach Entlassung zu den meisten Todesfällen bei hospitalisierten Patienten kommt [102].

Es sind zwei Häufigkeitsgipfel der Inzidenz zu verzeichnen, zum einen Neugeborene und Patienten im höheren Lebensalter [100]. Weiterhin konnte in einer deutschen Studie gezeigt werden, dass ab dem 40. Lebensjahr auch die Krankenhaussterblichkeit linear ansteigt [100].

Durch die hohe Letalität und Morbidität handelt es sich um ein globales Problem der Gesundheitsversorgung [102]. Diesbezüglich befasste sich eine Studie mit den Kosten bei Patienten mit stattgehabter Sepsis und zeigte, dass auch Patienten jüngeren Lebensalters, ohne vorherige Befunde oder weniger schweren Verläufen, durchaus neue Diagnosen in den folgenden Jahren erhielten [102]. Zu nennen sind sowohl medizinische als auch psychiatrische und kognitive Diagnosen [102]. Wodurch auch im weiteren Verlauf eine finanzielle Mehrbelastung auftritt, aber auch langjährige und multifaktorielle Folgen für die Betroffenen, ihre Familien und das Gesundheitssystem [102].

### 1.3.2 Diagnostik und Therapie

Jegliche Diagnostik und Therapie setzen voraus, dass die Klinik der Erkrankung bekannt ist, um jene Patienten zu identifizieren, die von einer ungefährlichen Infektion in den lebensbedrohlichen Zustand einer Sepsis gleiten.

Es zeigt sich, dass im klinischen Alltag eine Kombination aus SIRS-Kriterien sowie dem qSOFA objektivierbare Parameter liefern von denen mindesten zwei vorliegen sollten [93]. Besteht der V.a. eine Infektion oder ist diese bereits bekannt sollten die betroffenen Patienten bereits als kritisch angesehen werden, tritt zusätzlich ein Organversagen auf liegt der Sepsisverdacht nahe (s. Abbildung 9) [93].

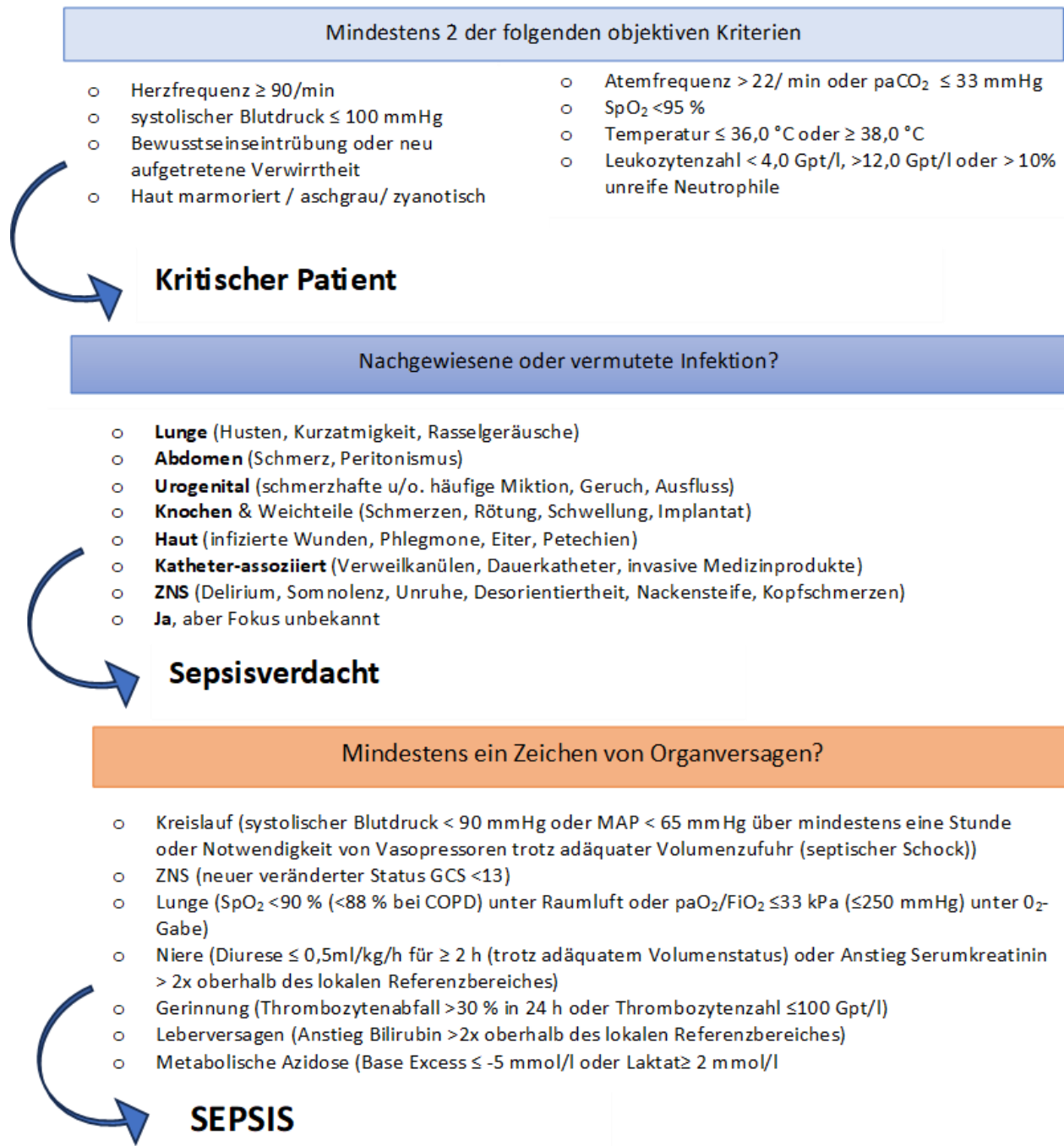


Abbildung 9: Kitteltasche- Könnte es eine Sepsis sein? (modifiziert nach Sepsis Akademie 2022) [93].

Sobald der Verdacht hierfür besteht, muss eine sofortige Diagnostik und Therapie eingeleitet werden und der Patient als medizinischer Notfall behandelt werden [103]. Die SSC etablierte daraufhin das sogenannte 1-hour-bundle [103, 104]. Dieses besteht aus 5 Kernaspekten, die in Abbildung 10 dargestellt werden.

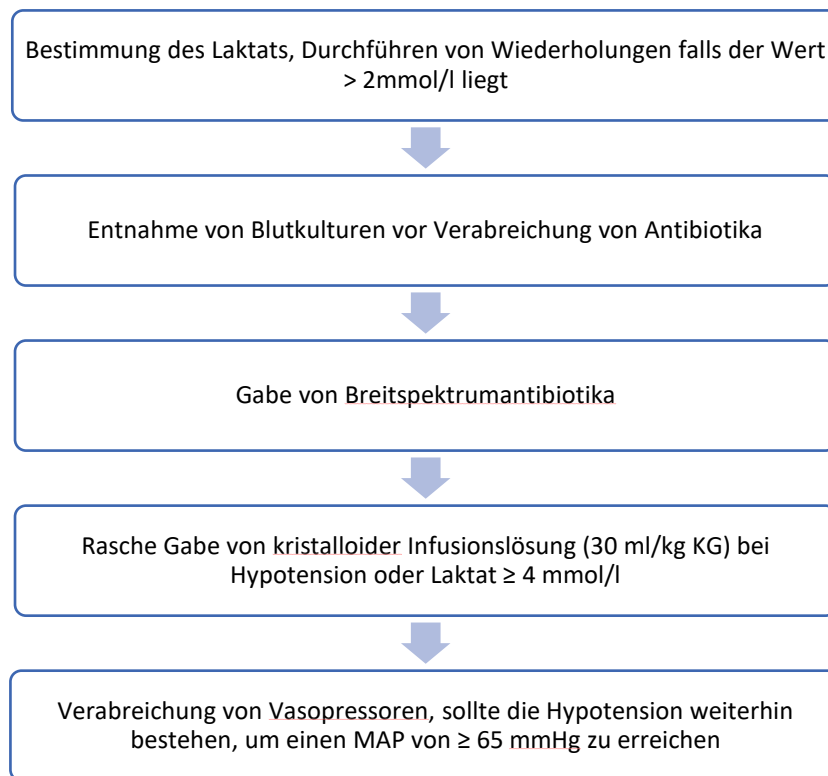


Abbildung 10: 1-hour-bundle (modifiziert nach Levy et al. von 2018) [103].

Der Laktatspiegel spiegelt nicht direkt die Gewebepfusion wider, es handelt sich lediglich um einen Surrogatmarker [103]. Erhöhte Werte können u.a. im Rahmen einer Gewebhypoxie oder anaerober Glykolyse entstehen, Studien zeigen jedoch eine Reduktion der Mortalität bei Laktat gestützter Therapie und bei Werten  $> 2\text{mmol/l}$  sollte nach 2-4 Stunden eine Kontrolle erfolgen [103, 105, 106]. Die Entnahme von Blutkulturen sollte den Beginn einer antimikrobiellen Therapie nicht verzögern, entsprechend allgemein gültigen Handlungsempfehlungen werden mindestens zwei Paar anaerober und aerober Kulturen entnommen [103, 106, 107].

Bereits zu Beginn sollte eine mögliche Fokussuche angestrebt werden und bei offenen Wunden oder einliegenden Fremdmaterial sollten ebenfalls Proben zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen werden [1]. Zu Beginn der Therapie sollte ein empirisches Breitspektrumantibiotikum i.v. verabreicht werden, oft in Kombination weiterer Antibiotika, um ein möglichst breites Erregerspektrum abzudecken [1]. Es sollte darauf geachtet werden, welche Begleiterkrankungen der Patient hat, ob mögliche Immundefizite vorliegen, eine

Pflegebedürftigkeit besteht oder Katheter einliegen [1]. Die anatomische Lokalisation eines möglichen Fokus sollte ebenfalls beachtet werden hinsichtlich eines möglichen Erregerspektrums oder Resistenzmusters [1].

Bei vorliegender Hypoperfusion unter laufender Infusionstherapie kommen Vasopressoren zum Einsatz, um eine hinreichende Versorgung der lebenswichtigen Organe zu gewährleisten und das Risiko für eine Sepsis-assoziierte Organdysfunktion zu senken und den Patienten hämodynamisch zu stabilisieren [1, 103].

Im weiteren Verlauf sollte täglich eine Befund-Reevaluation erfolgen, ob die Therapie angepasst werden muss [1]. Eine laufende Antibiotikagabe kann beispielsweise durch PCT-Messungen in ihrer Dauer verkürzt werden [1].

Bei vorliegendem Nachweis eines Erregers sollte eine antibiogramm gerechte Deeskalation der Therapie erfolgen [1, 103]. Besteht hingegen kein Anhalt für eine Infektion, sollte das initial gewählte Antibiotikum abgesetzt werden [1, 103].

#### 1.4 Patientennahe Sofortdiagnostik

Bei der patientennahen Sofortdiagnostik (engl.: *Point-of-Care Testing* (POCT)), handelt es sich um laboratoriumsmedizinische Testverfahren die durch Einzelprobenmessungen in unmittelbarer Nähe oder direkt am Patienten durchgeführt werden können [108, 109], damit eine Probenaufbereitung und verlängerte Transportwege nicht notwendig sind [5]. Die Testergebnisse liegen bei kurzen Analysezeiten unmittelbar vor und haben eine sofortige diagnostische u./o therapeutische Konsequenz für den Patienten [5, 109, 110]. Die Vor- und Nachteile von POCT-Geräten werden in Tabelle 2 zusammengefasst [111–118].

Durch das zügige Bereitstellen von Messergebnissen kann der Anwender innerhalb eines kurzen Zeitfensters direkt reagieren und die klinische Effektivität sowie das Outcome der Patienten positiv beeinflussen [119, 120]. Voraussetzung hierfür ist eine akkurate Durchführung des Testverfahren unter Einhaltung der Qualitätskontrollen [119].

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schnelle Verfügbarkeit von Messergebnissen, dadurch zeitnahe Anpassung einer Behandlung und Überwachung des Patienten</li> <li>- Vielseitige Einsatzorte (Krankenhaus, Arztpraxen oder Häuslichkeit)</li> <li>- Praktikabilität u.a. portable Geräte verfügbar die auch am Patienten getragen werden können</li> <li>- Patientenzufriedenheit und -komfort</li> <li>- Kosteneffizienz (teilweise Senkung der Gesamtkosten)</li> <li>- Benötigt keine ausgedehnte Infrastruktur für Laboratoriumsmedizin</li> <li>- Keine Probenaufbereitung</li> <li>- Verkürzte Transportzeiten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einsatzbarkeit von POCT- Geräten begrenzt auf bestimmte Laborparameter</li> <li>- Genauigkeit</li> <li>- Strikte Qualitätskontrollen</li> <li>- Anwender müssen regelmäßig geschult werden um korrekte Bedienung der Geräte zu gewährleisten und Messergebnisse interpretieren zu können</li> <li>- Anschaffungskosten für Geräte insbesondere bei spezialisierten Tests</li> <li>- Technische Handhabung /Benutzerfreundlichkeit</li> <li>- Probenmaterial muss zügig verwendet werden</li> </ul>

Tabelle 2: Vor- und Nachteile von POCT-Geräten [111–118].

POCT-Geräte werden außerhalb der traditionellen Zentrallabore im ambulanten und stationären Setting angewendet [109, 119, 120]. Einige der bekanntesten Beispiele sind Messgeräte zur Glukosebestimmung oder Auswertung von Blutgasen [108, 119].

Die Geräte sollten so konzipiert sein, dass sowohl Patienten als auch klinisches Personal, insbesondere ohne spezielle Ausbildung in der Laboratoriumsmedizin, sie selbstständig nutzen können [109]. In der Regel handelt es sich um gebrauchsfertige Reagenzien, die für eine einmalige Anwendung vorgesehen sind und anschließend entsorgt werden [109].

Die Verfahren sind nicht für sämtliche klassischen Laboruntersuchungen geeignet, wodurch potenzielle Risiken für die Patientensicherheit bestehen können oder zusätzliche wirtschaftliche Kosten verursacht werden [120].

In Australien konnte außerhalb der großen Ballungsräume eine Ausweitung der POCT-Geräte einen Mehrnutzen zeigen, sowohl aus wirtschaftlicher wie auch gesellschaftlicher Sicht [108, 121].

Die zügige Verfügbarkeit eines Testergebnisses setzt voraus, dass in der Präanalytik der richtige Zeitpunkt zur Messung gewählt wird unter korrekter Identifizierung des Patienten [122]. Nach

Durchführen einer Messung muss das Ergebnis repräsentativ vorliegen und die initiale Fragestellung beantworten können ohne Einfluss auf die Patientensicherheit zu nehmen [122].

In Deutschland stellt die Richtlinie der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) die gleichen Anforderungen an die POCT-Geräte wie an die Zentrallabore [110].

## 2 Material und Methoden

Für die Messungen wurden Rückstellproben der BEMIDIA-Studie (*Bedside vs. Standard microbiological blood culture diagnostics*) der Universitätsmedizin Greifswald verwendet [123]. Diese monozentrische und prospektive Beobachtungsstudie begann mit dem Patienteneinschluss im November 2016 und wurde für voraussichtlich 1,5 bis 2 Jahre angelegt. Zum Zeitpunkt der durchgeführten Messungen in dieser Arbeit war die Studie bereits abgeschlossen. Die primäre Zielsetzung der Studie war der Zeitpunkt bis das Resistogramm der positiven Blutkulturen vorlag. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die  $\geq 18$  Lebensjahre waren und bei denen, neben ihrem Einverständnis, eine Indikation zur Entnahme einer Blutkultur bestand. Beide Geschlechter wurden in das Studienprofil mit aufgenommen.

Die verwendeten Rückstellproben wurden während des stationären Aufenthalts der Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnen und zu weiteren Analysezwecken bei  $-80^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

Im aktuellen Versuch wurden aufgetaute Proben in Form von Aliquoten verwendet, die weniger als zwei Gefrier-Tau-Zyklen durchlaufen haben sowie zum Zeitpunkt Null abgenommen wurden und ausreichend Material zur Verfügung stand. Gemäß der Geräteeinstellungen wurde entweder EDTA-Plasma oder Serum verwendet.

Für die Vergleichsmessungen von gesundem Patientenklintel wurde Material von Blutspendern der Greifswalder Universitätsmedizin verwendet. Das Material unterlag weniger als einem Gefrier-Tau-Zyklus und wurde bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert. Die Messungen an den untersuchten Geräten erfolgten in einen Zeitraum von 07/2018- 05/2019.

### 2.1 Probenvorbereitung

Da für die Messungen von Sepsispatienten Rückstellproben verwendet wurden, musste vorab eine Selektion erfolgen, bei welchen Patienten eine hinreichende Menge an Material vorhanden war, um die Doppelmessungen an beiden Geräten zu gewährleisten.

Vor der Messung wurden die aufgetauten EDTA-Plasma-Proben mit einer Pipette vermengt und mit einem Probenvolumen von 500 µg in die vorgesehenen Disketten injiziert. Es erfolgten jeweils Doppelmessungen der Proben des Patienten an einem Gerät. Insgesamt standen für die Messungen zwei LABGEO IB10 Geräte zur Verfügung, die abwechselnd genutzt wurden. Die Doppelmessungen erfolgten direkt nacheinander.

Ein simultanes Vorgehen erfolgte für die Messungen im ADVIA Centaur. Da im Rahmen der Studie nur eine begrenzte Anzahl an Rückstellproben zur Verfügung standen, erfolgte die Messung an vorliegenden Serumproben der Patienten. Die aufgetauten Proben wurden in ihren jeweiligen Aliquoten in die vorgesehenen Halterungen gestellt und direkt am Gerät eingelesen und gemessen.

Zur Repräsentanz einer gesunden Vergleichspopulation wurde Material von für die Blutspende geeigneten Spendern verwendet, die keine infektiösen Beschwerden aufwiesen. Die aufgetauten Vollblutproben wurden ebenfalls nach dem oben beschriebenen Procedere gemessen.

Um einen Vergleich der Messergebnisse im Rahmen der patientennahen Sofortdiagnostik und der Zentrallabor-Methode zu gewährleisten, wurden Probenmaterial derselben Patienten verwendet.

Bezüglich der Impräzision der jeweiligen Messmethoden erfolgte die Herstellung von Konzentrations-Lösungen, die an 5 aufeinanderfolgenden Tagen sowohl vormittags als auch nachmittags gemessen wurden. In diesem Fall erfolgten keine Doppelbestimmungen, sondern Einzelmessungen.

## 2.2 Geräte

### 2.2.1 LABGEO IB10

Bei dem LABGEO IB10 (siehe Abbildung 11) von Samsung handelt es sich um ein in-vitro Analysegerät, das auf spezifischen Disks quantitativ Antikörper oder Antigene aus Plasma- oder Vollblutproben durch eine immunchromatographische Untersuchung bestimmt [124, 125].



Abbildung 11: Gerät Samsung LABGEO IB10 [125].

Verwendet werden die Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT Disks (siehe Abbildung 12), bei denen es sich um schnelle patientennahe Immunassay für die quantitative In-vitro-Bestimmung von Procalcitonin (PCT) in Plasma oder EDTA-Vollblut Proben handelt [124]. Der Gebrauch ist zusammen mit dem LABGEO IB10 Analysegerät von Samsung zugelassen und liefert quantitative Ergebnisse nach 20 Minuten [124]. In Verbindung mit Mikrofluidik und einer Zentrifugalströmung wird in der Disk ein chemisches Verfahren verwendet, wodurch zellfreies Plasma aus Vollblut gewonnen wird [124]. Eine separate Zentrifugation ist nicht notwendig [124]. Das Plasma gelangt durch einen Kanal, wird rehydriert, gelöst und im Verlauf mit gefriergetrockneten Immunkonjugat vermischt [124]. Durch diese Abfolge aus Strömung und Kapillarkräften ist der Test bereits nach kurzer Zeit zur Messung der optischen Signalstufen bereit, welche proportional den Analysestufen entsprechen [124]. 500 µl der Patientenprobe wird mit einer Präzisionspipette über die Perforationsstelle in einem Winkel von 45° in die Disk appliziert (siehe Abbildung 12) [124]. Dabei muss auf einen kontinuierlichen Druck nach dem Durchstechen geachtet werden um Luftblasen und versehentliches Verspritzen der Probe zu vermeiden [124]. Die Disk wird nach Eingabe der Patientendaten direkt in das Gerät eingelegt

[124]. Die komplette Messung mit allen o.g. Untersuchungsabschnitten wird im Gerät durchgeführt. Jede verwendete Disk wird für das jeweils zu messende Konjugat kalibriert und über den QR-Code des Etikettes mit einem Verfallsdatum versehen [124]. In der Disk befinden sich alle erforderlichen Reagenzien: ein farbstoffkonjugierter monoklonaler Anti-PCT-Antikörper, immobilisiertes Streptavidin am Erkennungsbereich der Disk sowie ein biotinkonjugierter monoklonaler Anti-PCT-Antikörper [124]. Nach Beendigung der Messung wird ein automatischer Papierdruck ausgegeben [124]. Der Messbereich des Geräts wird vom Hersteller zwischen 0,08 und 10,00  $\mu\text{l/l}$  angegeben [124].



Abbildung 12: Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT Disk (eigene Darstellung)

### 2.2.2 ADVIA Centaur

Bei dem ADVIA Centaur BRAHMS PCT-Test handelt es sich um einen Antikörper-Sandwich-Immunoassay der in einem 20-minütigen Arbeitsschritt zu einem Messergebnis führt. Als Probenmaterialien dürfen Serum, Lithiumheparin, Natriumheparin oder EDTA-Plasma verwendet werden [126, 127].

In der Solid Phase befinden sich monoklonale Antikörper, die den fluoreszierenden Farbstoff Fluorescein enthalten und eine zusätzliche kovalente Bindung zu paramagnetischen Partikeln

besitzen [127]. Im Zusatzreagenz befinden sich zwei weitere Antikörper an Procalcitonin, welche mit Fluorescein markiert wurden [127].

Im Gerät erfolgen automatisch die folgenden Schritte. Es erfolgt eine Dispersion von 100 µl Probenmaterial aus der Küvette, welches für 15 Sekunden inkubiert wird [127]. Weiterhin werden 45 µl des Zusatzreagenz dispensiert und für weitere knapp 6 Minuten bei 37°C inkubiert [127]. Im Anschluss werden 100 µl der Solid Phase sowie 50 µl des Lite-Reagenz dispensiert und bei 37°C für 18 Minuten inkubiert [127]. Die Solid Phase wird aus dem Gemisch getrennt und das nicht gebundene Reagenz aspiriert [127]. Die Küvette wird mit Waschlösung gespült [127]. Abschließend werden jeweils 300 µg der Säure (Reagenz A) sowie der Base (Reagenz B) dispensiert um eine Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen [127].

Bei der oben beschriebenen Messung durch das Gerät von ADVIA (siehe Abbildung 13) bestehen hinsichtlich der Menge des PCTs in der Patientenprobe sowie der vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) ebenfalls ein direkt proportionales Verhältnis [127].

Der Messbereich für das System erstreckt sich von 0,02-75 ng/ml, wobei die funktionelle Sensitivität mit < 0,05 ng/ml angegeben wird [126, 127].



Abbildung 13: Gerät Siemens ADVIA Centaur XPT, Bildmaterial des Herstellers [126].

### 2.2.3 KRYPTOR

Bei dem Immunassay B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR von Thermo Scientific erfolgt die quantitative Bestimmung von Procalcitonin in Plasma und Humanserum an Random-Access Systemen von Thermo Scientific [128]. Durch *Time-resolved- amplified cryptate emission* wird in einem homogenen Immunoassay gemessen [128]. Die Probenvolumina betragen 50 µL [128]. Die Inkubationszeit wird mit 19 Minuten angegeben [128].

## 2.3 Impräzisionsprofil

Im klinischen Alltag spielt in der Durchführung von analytischen Tests und der Interpretation der Ergebnisse die Messunsicherheit eine herausragende Rolle.

In der Laboratoriumsmedizin wird diese durch die Impräzision dargestellt und durch den Variationskoeffizienten (VK in %) repräsentiert [129, 130]. Im klinischen Alltag ist die Verwendung der Standardabweichung (SD) bzw. *Minimal Difference* (MD) praktikabel [129–131]. Die MD bezeichnet die kleinstmögliche Differenz, die notwendig ist, um zwei Messergebnisse unter Berücksichtigung der Messunsicherheit als statistisch signifikant voneinander zu unterscheiden [129, 130]. Sie lässt sich mithilfe der SD berechnen:  $MD = SD * 2$  [129, 130]. Das Ergebnis wird in der Einheit der untersuchten Messgröße und in absoluten Werten angegeben, daher variieren sie für die jeweiligen Konzentrationsbereiche bei gleichen Variationskoeffizienten [129, 130]. Schließlich kann die MD direkt in der untersuchten Einheit und bei Entscheidungsgrenzen für eine Therapieentscheidung angewendet werden [129, 130].

## 2.4 Statistische Methode

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Excel 2016 notiert. Die deskriptive Statistik, statistische Untersuchungen und Testungen, sowie die dargestellten Diagramme und Tabellen erfolgten überwiegend mit SigmaPlot 13.0. und Microsoft Excel. Teilweise erfolgte eine Datenbereinigung, da in den Doppelbestimmungen der Erkrankten, Werte nicht auswertbar waren oder Messungen außerhalb des Messkorridors der jeweiligen Geräte lagen. Bei nicht

normalverteilten Messwerten wurde eine Mann-Whitney-Rank-Sum-Test durchgeführt. Bei den Doppelbestimmungen der Erkrankten war keine Varianzhomogenität und Normalverteilung gegeben, sodass eine weiterführende Testung mit dem Programm Janovi erfolgte zur Durchführung eines modifizierten T-Tests (Yuens-Test) [132]. Die statistischen Untersuchungen erfolgten bei den erkrankten Studienpatienten an logarithmierten Werten. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  angesehen.

Im Folgenden werden die Messungen des LABGEO IB10 Geräts von der Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT Disk unter BRAHMS zusammengefasst. Die Messungen an ADVIA Centaur werden mit Centaur betitelt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Doppelbestimmungen von Sepsis Patienten an BRAHMS und ADVIA Centaur

Für die Doppelbestimmungen bei Sepsis Patienten stand für 46 Patienten ausreichend Material in den Rückstellproben bereit. Da es bei dem Gerät von Samsung bei den Messungen zu wiederholten, gerätebedingten nicht auswertbaren Ergebnissen kam, erfolgte ein Ausschluss von betroffenen Messreihen ( $n=5$ ). Es wurden die Mittelwerte der Doppelbestimmungen an den jeweiligen Geräten gebildet. Die weiterführenden Analysen erfolgten am binären Logarithmus. Um ein systematisches Bias zu verhindern, erfolgte bei  $<$  und  $>$  Angaben der Messergebnisse eine Trimmung der Messwerte.

In der deskriptiven Statistik (siehe Tabelle 3) konnten weder die Annahme der Normalverteilung noch die der gleichen Varianz bestätigt werden, sodass die Anwendung des Yuen-Welch Test erfolgte und die vorliegenden Messwerte entsprechend um 20% getrimmt wurden ( $n=25$ ).

## Deskriptivstatistik

	log2(BRAHMS)	log2(CENTAUR)
N	41	41
Fehlend	0	0
Mittelwert	-0.311	-1.40
Median	-0.474	-1.29
Standardabweichung	2.34	2.92
Varianz	5.47	8.51
Minimum	-3.64	-6.64
Maximum	3.32	4.66
Schiefe	0.114	-0.0682
Std.-fehler der Schiefe	0.369	0.369
Kurtosis	-1.36	-0.778
Std.-fehler der Kurtosis	0.724	0.724
Shapiro-Wilk W	0.924	0.974
Shapiro-Wilk p	0.009	0.459

Tabelle 3: Ausgabe der deskriptiven Statistik von SigmaPlot für BRAHMS und Centaur anhand der getrimmten log2 (Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen)

Es zeigte sich eine schiefe Verteilung der Messergebnisse, jedoch keine statistisch signifikanten Messunterschiede (siehe Tabelle 4).

## Robust Independent Samples T-Test

		t	df	p
getrimmte log2(BRAHMS)	Yuen's test	0.117	8.14	0.909
getrimmte log2(CENTAUR)	Yuen's test	0.592	8.49	0.570

Tabelle 4: Ergebnis getrimmter T-Test der Mittelwerte anhand des Yuen's Test für Centaur und BRAHMS, berechnet anhand von Jamovi

Da es in dieser Arbeit insbesondere um die Vergleichbarkeit der beiden Geräte ging, wurden die paarweisen Differenzen aus den getrimmten logarithmierten Mittelwerten (BRAHMS und CENTAUR) berechnet. Bei der Untersuchung der Doppelmessungen auf signifikante Unterschiede der einzelnen Geräte, ergibt der Mann-Whitney U-Test keine Signifikanz mit  $p=0,907$  für BRAHMS und  $p=0,946$  für Centaur (siehe Abbildung 14).

### Box Plot der logarithmierten Einzelwerte

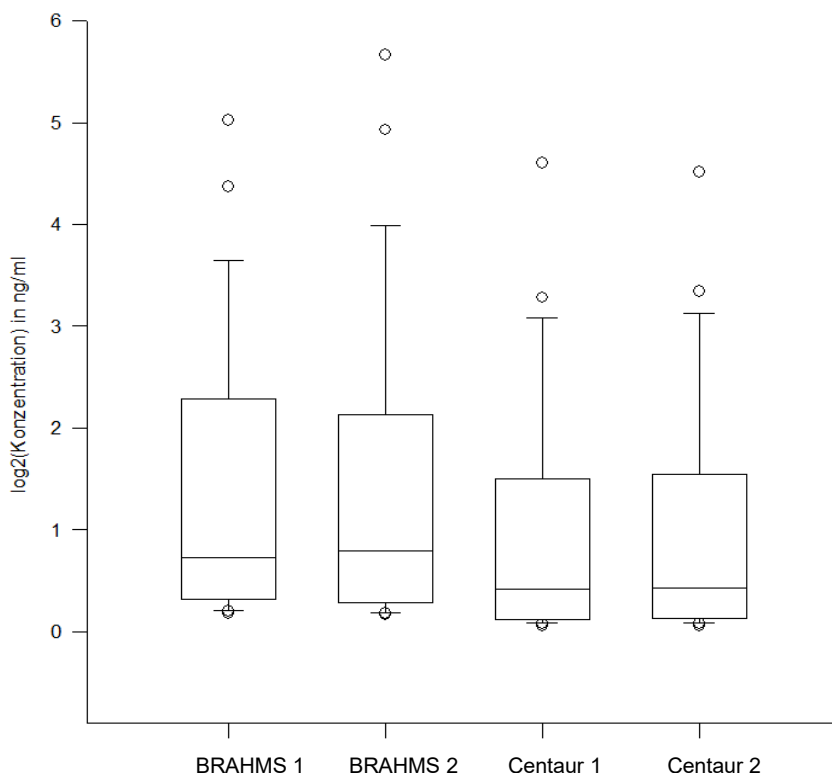


Abbildung 14: Box Plot der binären Konzentration (ng/ml) der Einzelwerte in den Messreihen für BRAHMS und Centaur

Anhand des Bland-Altman-Diagramms (siehe Abbildung 15) werden die beiden Messmethoden auf ihre Konkordanz untersucht. Graphisch lässt sich ein Ausreißer darstellen, alle anderen Messwerte liegen innerhalb des berechneten 95% Konfidenzintervalls und den vorher berechneten *Limits of agreement* (LoA). Es zeigt sich, dass die Messungen am Gerät von BRAHMS zu tendenziell höheren Messergebnissen führen als die von Centaur. Es liegen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Messmethoden in den vorliegenden Untersuchungen vor.

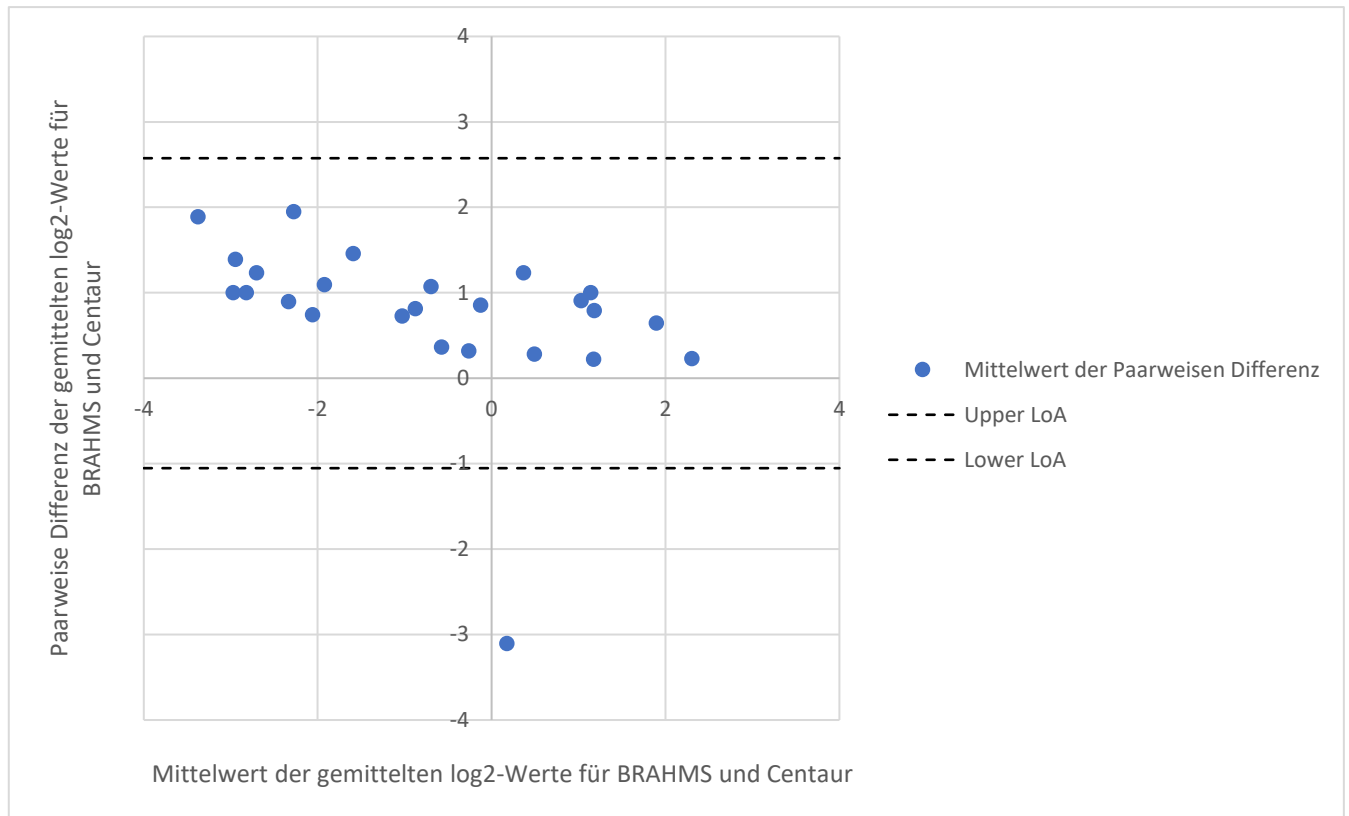


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm für die paarweise Differenz der gemittelten binären Messwerte und Mittelwerte von BRAHMS und Centaur.

Darstellung der Standardabweichung der Mittelwerte als upper limits of agreement (LoA) und lower limits of agreement. Die 95% LoA wird berechnet als Mittelwert der beiden Messgeräte  $\pm 1,96$  der Standardabweichung.

Abschließend erfolgte die Untersuchung der paarweisen Differenzen der Geräte (siehe Abbildung 16). Über die Versuchsreihe hinweg zeigt sich bei BRAHMS eine deutlich höhere Varianz ( $s^2$ ) der Messergebnisse mit  $s^2=0,125$  im Vergleich zur Centaur mit  $s^2=0,002$ . Bereits in dieser Untersuchung kann gezeigt werden, dass BRAHMS aus den gleichen Serum Proben des Patienten unsichere Messergebnisse bestimmt, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Geräten bestehen.

## Box Plot der paarweisen Differenz

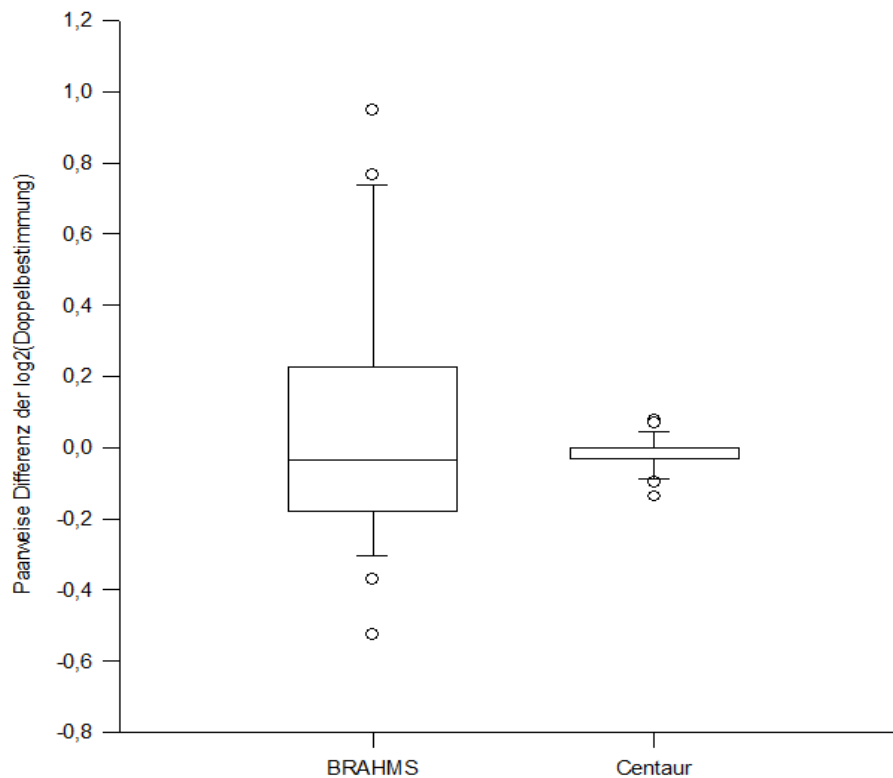


Abbildung 16: Box Plot der paarweisen Differenz der binär logarithmierten Doppelbestimmungen für Centaur und BRAHMS.

### 3.2 Vergleichsmessungen ADVIA Centaur und KRYPTOR

Es erfolgte eine Datenbereinigung der Messwerte und die weiterführenden Analysen wurden mit den binär logarithmierten Werten ( $n=80$ ) durchgeführt mit Bildung der paarweisen Differenz- und Mittelwerte. Für die Darstellung im Bland-Altman-Diagramm wurden Hilfsachsen gebildet zur Darstellung der *lower und upper LoA*.

Es zeigen sich 7,5% der Wertepaare außerhalb des 95% Konfidenzintervalls (siehe Abbildung 17) und zeigen somit signifikante Ergebnisse an. In deren Folge eine genauere Betrachtung der jeweiligen dargestellten Ausreißer erfolgte.

Die Messwertpaare der Geräte wurden in einem Streudiagramm dargestellt (siehe Abbildung 18) und eine Regressionsgerade berechnet. Über die gesamte Länge der Regressionsgeraden zeigte sich eine breite Streuung. Centaur zeigte im Vergleich zu Kryptor eher niedrigere Konzentrationen von Procalcitonin für die jeweiligen Patienten.

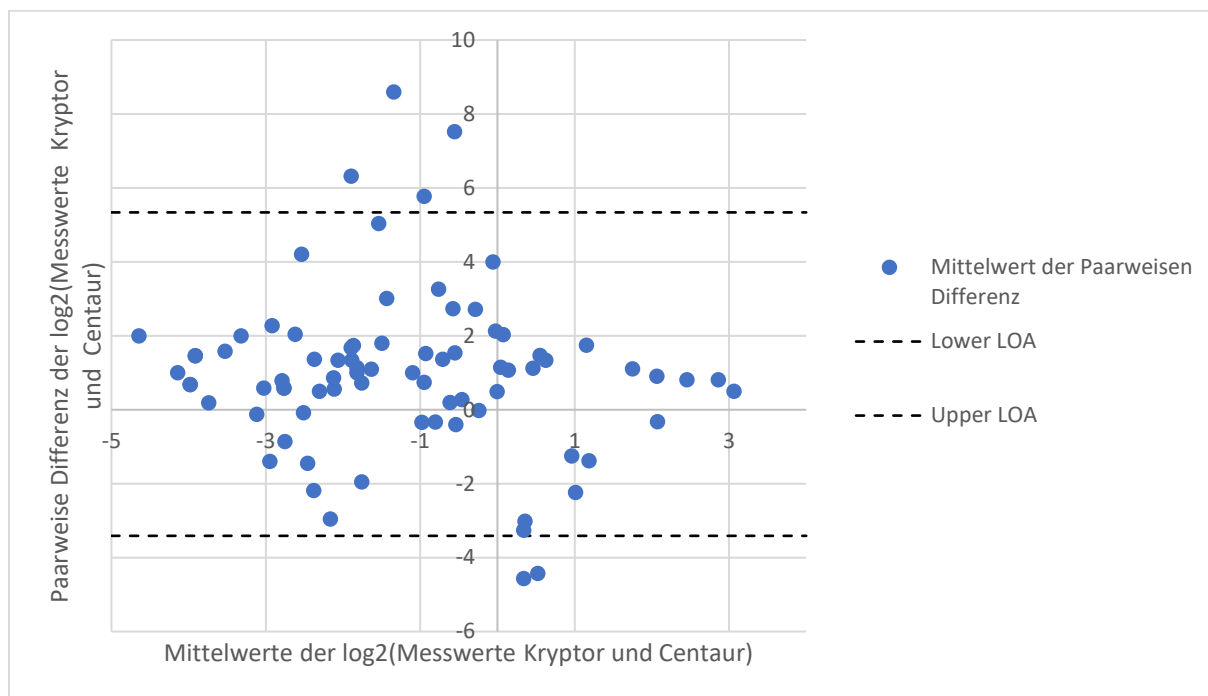


Abbildung 17: Bland-Altman Diagramm für die Geräte Kryptor und Centaur unter Darstellung der paarweisen logarithmierten Differenz und Mittelwerte der Messwerte.

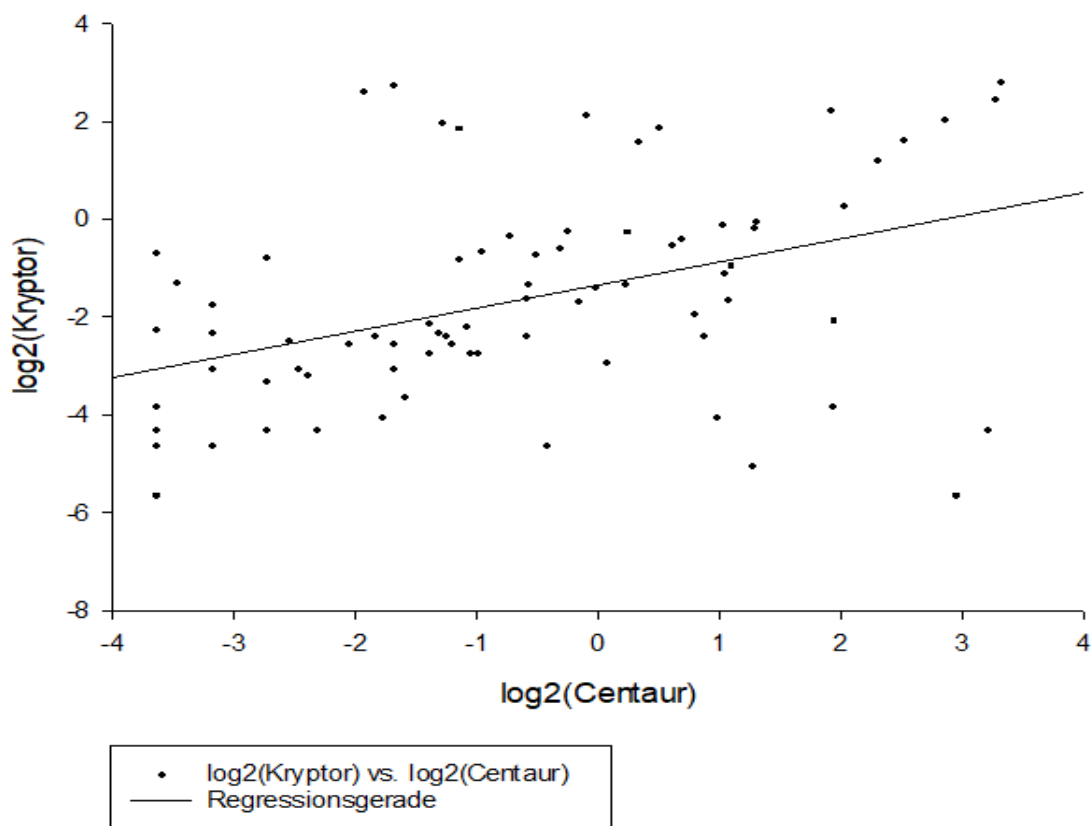


Abbildung 18: Streudiagramm der binären logarithmierten Werte von Centaur und Kryptor mit Darstellung der Regressionsgerade.

### 3.3 Impräzisionsprofil

Für die Messungen wurden Proben hergestellt für verschiedene Messbereiche, da es sich u.a. um Konzentrationen handelte, die teilweise außerhalb der Messgrenzen der Geräte lagen und mit > bzw. < Ergebnissen keine reellen Zahlwerten ergaben, wurden schlussendlich die Proben für 1,0 ng/ml sowie 5 ng/ml in der Auswertung betrachtet.

Centaur zeigt im Gegensatz zu BRAHMS einen kleineren Variationskoeffizienten, der entsprechend der untersuchten Konzentration von Procalcitonin zwischen 1,93% und 1,91% liegt. Bei der MD verhielt es sich ähnlich, so zeigte sich in der jeweiligen Konzentration kleinere Werte für Centaur (siehe Tabelle 5).

In den unterschiedlichen Konzentrationsbereichen zeigt Centaur eine höhere Präzision der Messungen im Vergleich zu BRAHMS, letzteres zeigt zwar einen höheren aber ebenfalls stabilen VK für die verschiedenen Konzentrationen.

Gerät	Konzentrationsbereich (ng/ml)	VK	SD (ng/ml)	MD (ng/ml)
Centaur	1	1,93556593	0,02057507	0,041150132
	5	1,91300733	0,05300943	0,106018866
BRAHMS	1	16,6324467	0,24357294	0,487145883
	5	16,2317841	0,74114326	1,482286522

Tabelle 5: Darstellung der Impräzisionsprofile für die untersuchten Messgeräte für die Konzentrationen von 1 und 5 ng/ml. Unter Angabe des Variationskoeffizienten (VK), der Standardabweichung (SD) und Minimal Difference (MD).

### 3.4 Gesunde

Die Doppelbestimmungen von gesunden Patienten (n=20) konnte für beide Geräte keine auswertbare deskriptive Statistik erbringen, da es aufgrund der *Missings* einen hohen Anteil von nicht-natürlichen Zahlen gab, die unterhalb des Messkorridors lagen.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein POCT-Gerät mit der Standardlabormethode im Rahmen der Sepsis Diagnostik verglichen. Bei weiterhin nicht vorliegendem Goldstandard zur Diagnostik einer Sepsis sind zügig vorliegende Ergebnisse von großer Bedeutung, um mögliche Risikopatienten zu identifizieren und zeigen das große Interesse an präzisen sowie anwenderfreundlichen Geräten. Diese sollten einfach in den klinischen Alltag integrierbar sein und den Behandlern mögliche Therapieentscheidungen erleichtern. Zur Etablierung eines neuen Gerätes sollten jedoch gewisse Voraussetzungen erfüllt werden.

Anhand der durchgeführten Doppelbestimmungen bei erkrankten Patienten konnten keine statistisch signifikanten Messunterschiede zwischen den beiden Messgeräten in der graphischen Darstellung des Bland-Altman Plots (siehe Abbildung 15) aufgezeigt werden. Insgesamt wurden bei den Messungen der BRAHMS-Geräte höhere Messwerte gemessen als bei der Standardlabormethode mit ADVIA Centaur, jedoch traten keine signifikanten Unterschiede auf. Gleiches gilt für die Varianz, die bei BRAHMS mit  $s^2=0,125$  im Vergleich zu Centaur mit  $s^2=0,002$  deutlich höher ausfiel, aber keine Signifikanz aufweist.

Zur Ableitung der Impräzision zwischen den beiden Geräten zeigten die Messreihen für ADVIA Centaur für die gewählten Konzentrationen von 1 und 5,0 ng/ml mit einem stabilen VK von < 2% sehr niedrige Werte. Bei BRAHMS lag der VK mit < 17% für beide Konzentration deutlich höher.

Bei gesunden Probanden lagen die Messwerte größtenteils unterhalb des zu erwartenden Zielkorridors. Procalcitonin sollte bei Patienten die keinen Anhalt für eine bakterielle Infektion haben nicht nachweisbar sein bzw. so gering ausfallen, dass lediglich der untere Messkorridor der Geräte angeschnitten wird. Die Geräte wurden für den diagnostisch und therapeutisch relevanten Bereich entwickelt für den eine hinreichende Sensitivität durch die Hersteller gewährleistet wird [124, 126]. Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass eine Indikation zur Abnahme von Laborparametern bestehen sollte und eine Konsequenz für den Kliniker.

B·R·A·H·M·S PCT direct (Roche Diagnostics, Deutschland) wurde bereits in einer großen europäischen Multicenter Studie in mehreren Notaufnahmen im Vergleich zur

Referenzmethode untersucht [133]. Es erfolgte ebenfalls eine Untersuchung hinsichtlich der Konkordanz und Korrelation zwischen den Methoden [133]. Es konnte eine hohe diagnostische Genauigkeit und schnelle Verfügbarkeit der Messergebnisse durch die POCT-Geräte erzielt werden [133]. Als Referenzmethode wurden B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR (Thermo Fisher Scientific, Deutschland) oder ELECSYS B·R·A·H·M·S PCT (Thermo Fisher Scientific, Deutschland) benutzt [133]. Die Konkordanz zwischen BRAHMS PCT direct und der Referenzmethoden lag bei 92,5% für einen Cut-off Wert von 0,25 µg/l für kapilläre und für venöse Proben bei 94,9% [133]. In der vorliegenden Studie war keine erneute Testung der Konkordanz der Referenzmethoden erfolgt [133], da vorausgegangene Untersuchungen bereits einen geringen VK von 3% für die niedrigste Konzentration und 1,3% für die höchste zeigte [134], wobei die Messwerte zwischen 0,24 µg/l - 2,85 µg/l lagen [134]. Die Konkordanz für die Cut-off Werte von 0,25 µg/l und 0,5 µg/l lag bei 99% und 98% [134].

Bereits in anderen Studien zeigten sich Autoren hinsichtlich der gängigen Praxis für POCT-Geräte kritisch, lediglich einen VK  $\leq 10\%$  als akzeptabel anzusehen. Es wird von einer Ausweitung des VK  $< 20\%$  hinsichtlich der Ungenauigkeit bei POCT-Geräten als vernünftig nutzbar und akzeptabel angesehen [135]. Dies zeigt, dass die in dieser Arbeit vorliegenden Variationskoeffizienten für Samsung durchaus als akzeptabel angesehen werden können.

Weltweit wurden mehrere POCT-Geräte für die PCT-Messung untersucht und zeigten unterschiedliche, aber insgesamt zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Vergleichbarkeit zur Standardlabormethode.

Im Vergleich zu den verwendeten Standardlabormethoden wurden 2021 mehrere der weltweit gängigen POCT-Analyse-Geräte miteinander verglichen zu denen mLabs (Micropoint, Shenzhen, China), Getein 1100 (Getein Biotech Inc., Nanjing China), Finecare (Wondfo, Guangzhou, China) und AQT90-Flex (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) zählten [136]. Als Standardlabormethode wurde ELECSYS B·R·A·H·M·S PCT Assay an der Cobas e602 Plattform (Roche Diagnostics, Deutschland) verwendet [136]. Eine hohe Präzision und Übereinstimmung lag bei AQT90-Flex vor, bei einem geringen VK von  $< 5\%$  im Bereich von 0,5 ng/ml und 2,0 ng/ml sowohl in der Verwendung von Plasma als auch bei Vollblut [136]. Für AQT90-Flex zeigte sich ein gültiger linearer Zusammenhang mit der Referenzmethode, sodass keine Einschränkungen in der klinischen Diagnostik nachgewiesen werden konnten, v.a. nicht in der Präzision und Sensitivität des Testes, steigende PCT-Werte sicher zu bestimmen und anhand

dessen bakterielle Infektionen auszuschließen oder eine antimikrobielle Therapie anpassen zu können [136]. Bei den anderen Testverfahren zeigte sich eine geringere Präzision und daraus resultierend ein gewisser Grad an Ungenauigkeit mit einem weiten Konfidenzintervall [136]. Die Studie zeigt ebenfalls dass die Art der Probe einen Einfluss auf die Genauigkeit nehmen kann, so zeigte sich in Vollblut bei 3 von 4 Geräten deutlich höhere VK-Werte in den verschiedenen Konzentrationsbereichen, im Umkehrschluss zeigt sich eine höhere Präzision für die untersuchten POCT-Analysatoren in Plasmaproben [136].

Andere Studien untersuchten für die jeweiligen Geräte ebenfalls an unterschiedlichen Probenmaterial entsprechend der zulässigen Herstellerangaben. So konnten Unterschiede in der VK [136] und der Konkordanz zwischen den Methoden [137] gesehen werden. Derartige Unterschiede konnten in der vorliegenden Studie nicht untersucht werden, da für Messungen von BRAHMS nur EDTA-Plasma-Proben vorlagen und für Centaur aufgrund der begrenzten Anzahl an Rückstellproben nur Serum-Proben verwendet werden konnten.

Eine weiterführende differenzierte Untersuchung wäre in der vorliegenden Arbeit ebenfalls von Interesse gewesen, ob sich die Messergebnisse in unterschiedlichen Proben an den Geräten voneinander unterschieden hätten. Dies wäre sowohl an regulär abgenommenen Patientenproben oder im Rahmen einer Messreihe wie in der Studie von *Li et.al* [136] möglich gewesen, wobei bei letzterem ebenfalls die Präzision in wichtigem Grenzbereich hätte untersucht werden können, die in der weiterführenden Diagnostik und Therapie einer Sepsis von Interesse sein könnten.

Mittlerweile sind weltweit gute POC-Geräte verfügbar, aus organisatorischen Gründen sah das initiale Studiendesign der vorliegenden Arbeit derartige zusätzliche Vergleichsmessungen nicht vor. Aufgrund von Studienergebnissen wäre ein Vergleich mit dem AQT90-Flex (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) von großem Interesse gewesen, bei dem ebenfalls unterschiedliches Probenmaterial hätte verwendet werden können [136].

Die Präzision von POCT-Geräten sollte nicht unterschätzt werden, gerade bei Anpassung einer antimikrobiellen Therapie, benötigt man eine präzise Messmethode, um Schwankungen der PCT-Konzentration adäquat einschätzen zu können. So können unpräzisere Geräte

insbesondere in der Notaufnahme zur Detektion von Patienten mit einer bakteriellen Infektion und Risiko einer Sepsis [138] verwendet werden. Wiederholt konnte bestätigt werden, dass durch eine Etablierung von POCT-Geräten in einer ZNA die Aufenthaltsdauer von Patienten sowie der Patientenfluss positiv beeinflusst werden können [138].

In der Schweiz zeigte sich eine hohe Akzeptanz bei Allgemeinmedizinerinnen die bei Patienten mit V.a. auf eine untere Atemwegsinfektion neben den allgemeingültigen diagnostischen Algorithmen ergänzend ein POCT-PCT Gerät allein oder in Kombination mit einer Lungensonographie verwendet haben [139]. Es zeigte sich eine deutlich höhere Zufriedenheit bei der Verwendung von POCT-PCT zur Ergänzung der gängigen Praxis [139]. So konnten Unsicherheiten in der Lungensonographie durch ein einfaches Tool ergänzt werden [139]. Die Zufriedenheit der beteiligten Praxen stieg, weiterhin wurde die Verschreibung von Antibiotika beeinflusst [139]. Berechtigt wurde angebracht, dass für eine zukünftige Verwendung im ambulanten Setting die Kostendeckung bzw. -übernahme gesichert und die PCT-Bestimmung als POCT-Messung anerkannt sein muss [139]. Des Weiteren darf es nicht zu einer Verzögerung der Diagnose und Therapie kommen, wenn das Material zunächst in ein Labor versendet werden muss [139].

Europäische Studien haben gezeigt, dass nur hochempfindliche PCT-Assays verwendet werden sollten für Therapieentscheidungen, weiterhin sollten die Grenzwerte an den zugrunde liegenden Fokus angepasst werden und das Umfeld des Patienten berücksichtigt werden [140]. Bei milden Atemwegsinfekten im ambulanten Setting, sowie der ZNA konnte die Erstverschreibung eines Antibiotikums um 30-80% reduziert werden, insbesondere da es sich meist um virale Infektionen handelt [140]. Bei hospitalisierten bzw. schwerkranken Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und Sepsis lag der Haupteffekt bei einer Verkürzung der Antibiotikadauer um 25-65% [140].

PCT-Messungen sollten jedoch immer im Kontext betrachtet werden, unabhängig davon, ob sie an einem POCT-Gerät oder im Zentrallabor gemessen werden. In einer Studie von 2023 äußerten sich die Autoren kritisch in der Verwendung von POCT-PCT-Messungen im ambulanten Setting aufgrund der limitierten Spezifität und Sensitivität von PCT eine Bronchitis oder akute Exazerbation einer COPD von einer Pneumonie zu unterscheiden [141]. PCT eignet

sich nicht für eine ambulante Verwendung bei milden respiratorischen Infektionen, sondern bleibt ein Marker bei schweren bakteriellen Infektionen [141].

Auch außerhalb der ITS wurde im stationären Setting die Verwendung von POCT-Geräten im klinischen Alltag untersucht. Bei Patienten mit einer akuten Exazerbation einer COPD konnte durch einen PCT-basierten Therapie-Algorithmus unter Verwendung von mini VIDAS (BioMérieux SA, Marcy d'Etoile, France) die Antibiotikagabe reduziert werden ohne negativen Einfluss für die Patienten [142]. Die Antibiotikagabe konnte für  $\geq 5$  Tage in der *Intention-to-treat* Gruppe um 37% gesenkt werden, in der *per-protocol* Gruppe waren es sogar 72% [142]. POCT-Geräte scheinen ebenso effizient zu sein wie Standard Assays in Zentrallaboren [142]. Die Studie zeigt, dass die Wachsamkeit der Ärzte beeinflusst wird und eine Antibiotikatherapie initiiert oder frühzeitig beendet werden kann [142]. Weiterführend könnten hierdurch die Verschreibungsraten von Antiinfektiva gesenkt werden und neben einer möglichen Senkung von Antibiotika-resistenten Keimen, auch eine Kostenreduktion in Betracht gezogen werden [142].

Die Reproduzierbarkeit von Messergebnissen spielt eine große Rolle bei Algorithmen, die PCT-basiert sind und Grenzwerte notwendig sind, um einen Cut-Off zu repräsentieren [138, 143].

Ergänzend hätte in der durchgeführten Studie eine Linearitätsprüfung der untersuchten Geräte erfolgen können. Anhand von vorgefertigten Lösungen mit Standardverdünnungen hätten theoretische PCT-Konzentrationen in den Verdünnungsreihen berechnet und an den jeweiligen Geräten gemessen werden können um neben der Linearität der Messergebnisse eine Korrelation zwischen den beiden Geräten entlang unterschiedlicher Konzentrationen zu beurteilen [136]. Bezüglich der o.g. Reproduzierbarkeit der Messergebnisse könnte ergänzend der Kappa-Koeffizient ( $\kappa$ -Koeffizient) für dichotome Merkmale gebildet werden, der ab einem Wert von  $> 0,8$  sehr gute Übereinstimmung repräsentieren würde [136, 144], wodurch die Konkordanz der Messmethode überprüft werden könnte [137].

Eine kleinere Studie in Malaysia untersuchte ebenfalls das POCT-Analyse Gerät Fineware (Wondfo, Guangzhou, China) mit Elecsys BRAHMS Procalcitonin Immunoassay [145]. Eingeschlossen waren ITS-Patienten, die mit der Diagnose Sepsis aufgenommen wurden [145].

Die entnommenen Vollblutproben wurden zentrifugiert und das Plasma an den jeweiligen Geräten untersucht [145]. Die Präzision in dieser Studie lag ebenfalls bei  $< 5\%$  für den Cut-off von 0,5 ng/ml und 2,5 ng/ml [145]. Dies ist nicht nur mit der Referenzmethode vergleichbar, sondern auch mit den Ergebnissen von AQT90-Flex [136].

Es zeigt sich gerade in Ländern, in denen keine dauerhafte und zu jeder Tageszeit verfügbare Messung von PCT möglich ist, dass POCT-Geräte eine wichtige Bedeutung spielen können. Viele kleinere Kliniken haben längere Transportzeiten, keinen Bereitschaftsdienst oder ausgelagerte Labore mit Kurierdiensten. Aus wirtschaftlicher Sicht werden häufig seltene Laborwerte auch in Chargen untersucht, d.h. es wird gewartet bis eine gewisse Menge an Proben vorhanden ist, bevor eine Testung erfolgt [145]. Der Faktor Zeit spielt gerade in der Sepsis Diagnostik und Therapie eine herausragende Rolle.

POCT-Geräte unterliegen den von der Rili-BÄK vorgeschriebenen Qualitätskontrollen, diese gestalten sich insbesondere bei POCT-Geräten schwieriger in der Organisation [5, 110]. Neben den Voraussetzungen durch den Gerätehersteller müssen auch die Strukturen in den Kliniken gegeben sein [5, 110]. Die Struktur der Krankenhäuser ist insgesamt sehr heterogen. Vorzugsweise findet eine Implementierung der Geräte durch eine zentrale Einbindung in die hauseigene Laborlandschaft über die Krankenhausinformationssystem (KIS) statt [146]. Da die POCT-Geräte v.a. in der Peripherie verwendet werden, benötigt dies oftmals Insellösungen. Blickt man auf den ambulanten Sektor bzw. kleinere Häuser die kein Zentrallabor haben, stellen sich diesbezüglich neue Herausforderungen in der Dokumentation und Qualitätssicherung [146].

Die Messungen am ADVIA Centaur erfolgten an einem Gerät. Bei den Doppelbestimmungen der erkrankten Patienten wurden hingegen die Proben halbiert und gleichwertig an zwei verschiedenen BRAHMS-Geräten durchgeführt. Pro Probe wurde die jeweilige Doppelmessung für den Patienten jedoch am gleichen Gerät durchgeführt. Um ein mögliches Bias zwischen den LABGEO IB10- Geräten auszuschließen, hätte eine Messung an einem Gerät erfolgen können.

Der Vergleich von ADVIA Centaur und KRYPTOR erfolgte bei vorliegenden Messdaten von Kryptor an einem externen Labor (ThermoFisher-Hennigsdorf b. Berlin). Das verwendete

Material der Studienpatienten wurde verschickt. Insgesamt zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Messmethoden die beide als Standardmethode anerkannt sind. Die Messungen des Materials am ADVIA Centaur zeigen insgesamt geringere Konzentrationen für PCT im Vergleich zu KRYPTOR, der Einfluss des späteren Messdurchlaufs ist jedoch unklar.

Für alle durchgeführten Messungen muss berücksichtigt werden, dass das Material im klinischen Alltag entnommen und in Form von Aliquoten in Rückstellproben kryokonserviert wurde. Eine mögliche Patientenverwechslung bleibt nie ausgeschlossen.

Insgesamt zeigt die aktuelle Studienlage eine inkongruente Ausgangssituation, da es weiterhin keinen Goldstandard für die Diagnostik einer Sepsis gibt. Teilweise handelte es sich um unterschiedliche Patientenpopulationen, die untersucht wurden, häufig auch mit kleinen Fallzahlen und über einen kurzen Untersuchungszeitraum. In der Medizin ist es von Vorteil, wenn Studien als Multicenter-Studie angelegt sind, um die klinische Einsatzfähigkeit zu untersuchen und ein mögliches Bias zu minimieren.

Zunehmend werden neben POC-Biomarkern auch weitere molekularbiologische Untersuchungen kombiniert, wodurch die Durchlaufzeiten verkürzt werden, eine rechtzeitige Diagnose erfolgen kann und schlussendlich eine adäquate Behandlung des Patienten erzielt wird [147]. Trotzdem gibt es weiterhin viele Einflussfaktoren, die Berücksichtigung finden müssen und umfassender klinischer Studien bedürfen [147].

In Frankreich wurde bei Patienten, die mit einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie auf ITS aufgenommen wurden, eine Kombination aus Multiplex-PCR und regelmäßigen PCT-Messungen durchgeführt [148]. Die Verwendung von Multiplex-PCR stellt ebenfalls eine patientennahe Diagnostik dar und bietet mögliche Ergänzungen einer POCT-PCT Untersuchung. Von Interesse wären u.a. mögliche PCT-Grenzwerte zu bestimmen, die bei bestimmten Erregernachweisen vorliegen und mögliche Therapiealgorithmen beeinflussen könnten. So könnte bei Erreger- und Resistenznachweis neben einer spezifischen Antibiotika Gabe auch eine gezielte PCT-unterstützte Eskalation oder Deeskalation der Therapie erfolgen.

## 5 Zusammenfassung

Es zeigt sich eine höhere Varianz in den Doppelbestimmungen für die patientennahe Diagnostik und einen höheren Variationskoeffizienten für die Messung in den hergestellten Konzentrationen.

Die Sepsis Diagnostik stützt sich entsprechend der verschiedenen Diagnosekriterien nicht nur auf einen einzigen Laborparameter oder Score und sollte immer im klinischen Zusammenhang betrachtet werden. Als ergänzendes Tool v.a. im ambulanten Setting oder zur Identifizierung von Hochrisiko-Patienten kann das untersuchte POCT-Gerät durchaus Verwendung finden. Das Gerät kann beispielsweise in der Notaufnahme oder in ambulanten Praxen verwendet werden. Besonders in Ländern, in denen kein direkter Kontakt zu einem Zentrallabor besteht, spielen schnell verfügbare Ergebnisse eine wichtige Rolle. Für Therapiemonitoring und Eskalation oder Deeskalation sollte im Rahmen der Sepsisdiagnostik die Standardlabormethode weiterhin verwendet werden.

Es erfolgt eine stetige Weiterentwicklung von medizinischen Geräten, neben den in dieser Arbeit untersuchten POCT-Geräten gibt es auch Geräte von anderen Herstellern, die alle einer fortlaufenden Verbesserung unterzogen werden. Das verwendete Gerät von Samsung wird aktuell unter diesem Namen nicht mehr verwendet.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten der Untersuchungen zeigen ebenfalls die Komplexität und Schwächen von neuen Geräten und Verfahren und deren Etablierung im klinischen Alltag auf. Die Standardlabormethode kann bisher nicht durch das POCT-Gerät von Samsung ersetzt werden, aufgrund der Unterschiede in der Impräzision und resultierenden Unsicherheiten in der Varianz.

Signifikante Unterschiede zwischen ADVIA und LABGEO IB10 konnten nicht aufgezeigt werden, sodass unter kritischer Beurteilung der Indikation für ein POCT-Gerät beide Messmethoden in der Klinik Verwendung finden können.

Weitere prospektive Studien zur Verwendung von POCT- Geräten im Zusammenhang mit der Sepsis-Diagnostik und Therapie sind notwendig.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Langfassung: AWMF-Registernummer: 079-001 Langversion 3.1 2018 Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V. (federführend). [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115:37–109. doi:10.1007/s00063-020-00685-0.
2. Briegel J, Brenner T. Sterblichkeit bei Sepsis in Deutschland – Eine Frage der Repräsentativität! [Mortality due to sepsis in Germany-A question of the representativeness!]. *Anaesthesist*. 2021;70:671–2. doi:10.1007/s00101-021-00984-x.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515–8. doi:10.1016/0140-6736(93)90277-n.
4. Großmann S, Schroll S, Pfeifer M. Prokalcitonin auf der Intensivstation : Differenzialdiagnose und Differenzialtherapie. [Procalcitonin in the intensive care unit : Differential diagnostic and differential therapeutic possibilities]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2021;116:561–9. doi:10.1007/s00063-020-00703-1.
5. Junker R, Schlebusch H, Luppä PB. Point-of-care testing in hospitals and primary care. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107:561–7. doi:10.3238/arztebl.2010.0561.
6. Stokes W, Berenger BM, Venner AA, Deslandes V, Shaw JLV. Point of care molecular and antigen detection tests for COVID-19: current status and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn* 2022. doi:10.1080/14737159.2022.2122712.
7. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiological Research*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
8. Meisner M. Procalcitonin: Ein neuer, innovativer Infektionsparameter ; biochemische und klinische Aspekte ; 23 Tabellen. 3rd ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2000.
9. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Letters*. 1984;167:93–7. doi:10.1016/0014-5793(84)80839-x.
10. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH Jr. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:1512–25. doi:10.1210/jc.2002-021444.
11. Zaidi M, Breimer LH, MacIntyre I. Biology of peptides from the calcitonin genes. *Q J Exp Physiol*. 1987;72:371–408. doi:10.1113/expphysiol.1987.sp003084.
12. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M, Stonans I, Zipfel PF, Reinhart K. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1999;37:789–97. doi:10.1515/CCLM.1999.119.
13. Petitjean S, Assicot M, Bohuon C. Étude de l'immunoréactivité calcitonin-like au cours des processus infectieux. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1994;9:302–7. doi:10.1016/S0923-2532(05)80576-9.
14. Rosenfeld MG, Amara SG, Evans RM. Alternative RNA processing: determining neuronal phenotype. *Science*. 1984;225:1315–20. doi:10.1126/science.6089345.
15. Becker KL, Müller B, Nylén ES, Cohen R, White JC, Snider RH. Calcitonin Gene Family of Peptides: Structure, Molecular Biology, and Effects. In: *Principles of Bone Biology*; Elsevier; 2002. p. 619–639. doi:10.1016/B978-012098652-1.50137-2.

16. Russell FA, King R, Smillie S-J, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014;94:1099–142. doi:10.1152/physrev.00034.2013.
17. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubber A, Zipfel PF, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock.* 2001;16:109–12. doi:10.1097/00024382-200116020-00004.
18. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature.* 1982;298:240–4. doi:10.1038/298240a0.
19. Domenech VS, Nylen ES, White JC, Snider RH, Becker KL, Landmann R, Müller B. Calcitonin gene-related peptide expression in sepsis: postulation of microbial infection-specific response elements within the calcitonin I gene promoter. *J Investig Med.* 2001;49:514–21. doi:10.2310/6650.2001.33628.
20. Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, Swanson LW, Sawchenko PE, Rivier J, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature.* 1983;304:129–35. doi:10.1038/304129a0.
21. Terenghi G, Polak JM, Rodrigo J, Mulderry PK, Bloom SR. Calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in the tongue, epiglottis and pharynx of the rat: occurrence, distribution and origin. *Brain Res.* 1986;365:1–14. doi:10.1016/0006-8993(86)90716-x.
22. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta.* 2002;323:17–29. doi:10.1016/s0009-8981(02)00101-8.
23. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature.* 1985;313:54–6. doi:10.1038/313054a0.
24. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003;144:5578–84. doi:10.1210/en.2003-0854.
25. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab.* 2002;48:263–70.
26. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Bergmann A. Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin. *Clin Chem.* 2002;48:788–90.
27. Snider RH, JR, Nylen ES, Becker KL. Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization. *J Investig Med.* 1997;45:552–60.
28. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010;159:253–64. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x.
29. Nylen ES, Whang KT, Snider RH, JR, Steinwald PM, White JC, Becker KL, Snider RH. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 1998;26:1001–6. doi:10.1097/00003246-199806000-00015.
30. Martinez JM, Wagner KE, Snider RH, Nylen ES, Muller B, Sarani B, et al. Late immunoneutralization of procalcitonin arrests the progression of lethal porcine sepsis. *Surg Infect (Larchmt).* 2001;2:193-202; discussion 202-3. doi:10.1089/109629601317202678.
31. Becker KL, Nylén ES, Snider RH, Müller B, White JC. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis. *J Endotoxin Res.* 2003;9:367–74. doi:10.1179/096805103225003295.
32. Steinwald PM, Whang KT, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, White JC. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care.* 1999;3:11–6. doi:10.1186/cc300.
33. Müller B, Becker KL, Kränzlin M, Schächinger H, Huber PR, Nylén ES, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:823–31. doi:10.1046/j.1365-2362.2000.00714.x.

34. Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W. In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med.* 2001;29:112–6. doi:10.1097/00003246-200101000-00023.
35. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002;30:2091–5. doi:10.1097/00003246-200209000-00023.
36. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001;86:396–404. doi:10.1210/jc.86.1.396.
37. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol.* 1999;72:3–10. doi:10.1016/s0167-5273(99)00118-7.
38. Geppert A, Steiner A, Delle-Karth G, Heinz G, Huber K. Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29:1384–9. doi:10.1007/s00134-003-1827-7.
39. Fries M, Kunz D, Gressner AM, Rossaint R, Kuhlen R. Procalcitonin serum levels after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2003;59:105–9. doi:10.1016/s0300-9572(03)00164-3.
40. 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;52:210–7. doi:10.1007/s00101-003-0460-8.
41. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998;24:680–4. doi:10.1007/s001340050644.
42. Hammer S, Fuchs AT, Rinker C, Daebritz S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Interleukin-6 and procalcitonin in serum of children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Acta Cardiol.* 2004;59:624–9. doi:10.2143/AC.59.6.2005245.
43. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2006;10:R145. doi:10.1186/cc5067.
44. Celebi S, Koner O, Menda F, Balci H, Hatemi A, Korkut K, Esen F. Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med.* 2006;32:881–7. doi:10.1007/s00134-006-0180-z.
45. Kunz D, Pross M, König W, Lippert H, Manger T. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6 and cellular immune status in the early phase after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1998;30:2398–9. doi:10.1016/s0041-1345(98)00667-8.
46. Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR. Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. *Crit Care Med.* 2000;28:555–9. doi:10.1097/00003246-200002000-00044.
47. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med.* 2000;28:950–7. doi:10.1097/00003246-200004000-00007.
48. Meisner M, Adina H, Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care.* 2006;10:R1. doi:10.1186/cc3910.
49. Sauerland S, Hensler T, Bouillon B, Rixen D, Raum MR, Andermahr J, Neugebauer EAM. Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma patients with or without brain injury. *Journal of Neurotrauma.* 2003;20:953–60. doi:10.1089/089771503770195803.

50. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24:185–8. doi:10.1007/s001340050543.
51. Maier M, Wutzler S, Lehnert M, Szermutzky M, Wyen H, Bingold T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma.* 2009;66:243–9. doi:10.1097/TA.0b013e31817c966f.
52. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res.* 1992;24:439–43. doi:10.1055/s-2007-1003354.
53. O'Neill WJ, Jordan MH, Lewis MS, Snider RH, Moore CF, Becker KL. Serum calcitonin may be a marker for inhalation injury in burns. *J Burn Care Rehabil.* 1992;13:605–16. doi:10.1097/00004630-199211000-00001.
54. Hausfater P, Hurtado M, Pease S, Juillien G, Lvovschi V-E, Salehabadi S, et al. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? *Intensive Care Med.* 2008;34:1377–83. doi:10.1007/s00134-008-1083-y.
55. Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Mühling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns.* 2002;28:535–42. doi:10.1016/s0305-4179(02)00050-5.
56. Sachse C, Machens HG, Felmerer G, Berger A, Henkel E. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20:354–60. doi:10.1097/00004630-199909000-00004.
57. Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns.* 1997;23:218–24. doi:10.1016/s0305-4179(96)00124-6.
58. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;41:832–40. doi:10.1136/gut.41.6.832.
59. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kempainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2001;88:222–7. doi:10.1046/j.1365-2168.2001.01673.x.
60. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kempainen EA, Puolakkainen PA, Leppäniemi AK, Karonen SL, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2001;29:63–9. doi:10.1097/00003246-200101000-00016.
61. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis.* 2004;22:247–57. doi:10.1159/000082796.
62. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Early identification of biliary pancreatitis with procalcitonin. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1191–2. doi:10.1111/j.1572-0241.1998.01191.x.
63. Wiedermann FJ, Innerhofer P, Margreiter J, Fuchs D, Schoberberger W. Procalcitonin and Neopterin in Infectious Diseases. *Pteridines.* 1999;10:125–32. doi:10.1515/pteridines.1999.10.3.125.
64. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:875–81. doi:10.1097/00006454-199910000-00008.
65. Davis TM, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1994:670–1. doi:10.1016/0035-9203(94)90221-6.
66. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nylen E, Vittaz L, Lauret C, et al. Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2003;13:819–22. doi:10.1089/105072503768499716.

67. Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kränzlin M, Müller-Brand J, et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer*. 2010;116:31–40. doi:10.1002/cncr.24738.
68. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Theobald JP, Finseth MS, Grebe SKG. Procalcitonin: a marker for the diagnosis and follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:861–8. doi:10.1210/jc.2008-1862.
69. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107. doi:10.1186/1741-7015-9-107.
70. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev*. 2017;38:59–68.
71. 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. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1997;35:597–602. doi:10.1515/cclm.1997.35.8.597.
72. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World J Gastroenterol*. 2017;23:8283–90. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8283.
73. 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:S212-S216. doi:10.1007/BF02900740.
74. 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;18:79–87. doi:10.1046/j.0265-0215.2000.00783.x.
75. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2007;7:10. doi:10.1186/1471-2334-7-10.
76. Schuetz P, Suter-Widmer I, Chaudri A, Christ-Crain M, Zimmerli W, Mueller B. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37:384–92. doi:10.1183/09031936.00035610.
77. Christ-Crain M MB. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly*. 2005;135:451–60. doi:10.4414/smw.2005.11169.
78. Legal Code - Attribution 4.0 International - Creative Commons. Smart- Servier Medical Art.
79. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and pneumonia: is it a useful marker? *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:233–40. doi:10.1007/s11908-007-0037-9.
80. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
81. Kreymann G, Wolf M. Geschichte und Definition der Sepsis--Brauchen wir eine neue Terminologie? [History and definition of sepsis--do we need new terminology?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1996;31:9–14. doi:10.1055/s-2007-995860.
82. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. 2009;25:83-101. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.003.
83. Sykes R. Penicillin: from discovery to product. *Bull World Health Organ*. 2001;79:778–9.
84. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644–55. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
85. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–10. doi:10.1007/BF01709751.

86. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2012;12:919–24. doi:10.1016/S1473-3099(12)70239-6.
87. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311:1308. doi:10.1001/jama.2014.2637.
88. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:958–64. doi:10.1164/rccm.201502-0275OC.
89. Sprung CL, Sakr Y, Vincent J-L, Le Gall J-R, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;32:421–7. doi:10.1007/s00134-005-0039-8.
90. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
91. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119835043. doi:10.1177/2050312119835043.
92. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y.
93. Dr. Matthias Gründling. sepsisdialog\_taschenkarte\_erkennen-behandeln\_2022. 2022. file:///C:/Users/Josephine/Downloads/sepsisdialog\_taschenkarte\_erkennen-behandeln\_2022-10%20(1).pdf. Accessed 16 Nov 2024.
94. Brunkhorst F, Schmitz R. Sepsis – Epidemiologie, Biomarker und mikrobiologische Diagnostik. *Kliniker*. 2014;43:284–8. doi:10.1055/s-0034-1384300.
95. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200–11. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
96. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017;377:414–7. doi:10.1056/NEJMp1707170.
97. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M, et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med*. 2018;44:1826–35. doi:10.1007/s00134-018-5377-4.
98. Fleischmann-Struzek C, Thomas-Rüddel DO, Schettler A, Schwarzkopf D, Stacke A, Seymour CW, et al. Comparing the validity of different ICD coding abstraction strategies for sepsis case identification in German claims data. *PLoS One*. 2018;13:e0198847. doi:10.1371/journal.pone.0198847.
99. Fleischmann-Struzek C, Schwarzkopf D, Reinhart K. Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit : Aktueller Wissensstand und Limitationen der Erhebung in Abrechnungsdaten. [Sepsis incidence in Germany and worldwide : Current knowledge and limitations of research using health claims data]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2022;117:264–8. doi:10.1007/s00063-021-00777-5.
100. Fleischmann C, Thomas-Rüddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:159–66. doi:10.3238/arztebl.2016.0159.

101. Piedmont S, Goldhahn L, Swart E, Robra B-P, Fleischmann-Struzek C, Somasundaram R, Bauer W. Sepsis incidence, suspicion, prediction and mortality in emergency medical services: a cohort study related to the current international sepsis guideline. *Infection*. 2024;52:1325–35. doi:10.1007/s15010-024-02181-5.
102. Fleischmann-Struzek C, Rose N, Freytag A, Spoden M, Prescott HC, Schettler A, et al. Epidemiology and Costs of Postsepsis Morbidity, Nursing Care Dependency, and Mortality in Germany, 2013 to 2017. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2134290. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34290.
103. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925–8. doi:10.1007/s00134-018-5085-0.
104. Briegel J, Möhnle P. Surviving Sepsis Campaign Update 2018: das 1-h-Bundle : Hintergrund zu den neuen Empfehlungen. [Surviving Sepsis Campaign update 2018: the 1 h bundle : Background to the new recommendations]. *Anaesthesist*. 2019;68:204–7. doi:10.1007/s00101-019-0571-5.
105. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:315–21. doi:10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.
106. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:752–61. doi:10.1164/rccm.200912-1918OC.
107. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:326–31. doi:10.1016/j.cmi.2018.05.016.
108. Goble JA, Rocafort PT. Point-of-Care Testing. *J Pharm Pract*. 2017;30:229–37. doi:10.1177/0897190015587696.
109. Luppä PB, Junker R. POCT - Patientennahe Labordiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
110. Bundesärztekammer. Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2023. doi:10.3238/arztebl.2023.rili\_baek\_QS\_Labor.
111. Diel R, Nienhaus A. Point-of-care COVID-19 antigen testing in German emergency rooms - a cost-benefit analysis. *Pulmonology*. 2022;28:164–72. doi:10.1016/j.pulmoe.2021.06.009.
112. Bouricha M, Samad MA, Levy P-Y, Raoult D, Drancourt M. Point-of-care syndrome-based, rapid diagnosis of infections on commercial ships. *J Travel Med*. 2014;21:12–6. doi:10.1111/jtm.12090.
113. Drancourt M, Michel-Lepage A, Boyer S, Raoult D. The Point-of-Care Laboratory in Clinical Microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:429–47. doi:10.1128/CMR.00090-15.
114. Heidt B, Siqueira WF, Eersels K, Diliën H, van Grinsven B, Fujiwara RT, Cleij TJ. Point of Care Diagnostics in Resource-Limited Settings: A Review of the Present and Future of PoC in Its Most Needed Environment. *Biosensors (Basel)* 2020. doi:10.3390/bios10100133.
115. Heubner L, Mirus M, Vicent O, Güldner A, Tiebel O, Beyer-Westendorf J, et al. Point of care coagulation management in anesthesiology and critical care. *Minerva Anesthesiol*. 2022;88:615–28. doi:10.23736/S0375-9393.22.16380-7.
116. McPartlin DA, O'Kennedy RJ. Point-of-care diagnostics, a major opportunity for change in traditional diagnostic approaches: potential and limitations. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14:979–98. doi:10.1586/14737159.2014.960516.
117. Raymond ME, Bird C, van Hecke O, Glogowska M, Hayward G. Point-of-care diagnostic technology in paediatric ambulatory care: a qualitative interview study of English clinicians and stakeholders. *BMJ Open*. 2022;12:e059103. doi:10.1136/bmjopen-2021-059103.
118. Wang C, Liu M, Wang Z, Li S, Deng Y, He N. Point-of-care diagnostics for infectious diseases: From methods to devices. *Nano Today*. 2021;37:101092. doi:10.1016/j.nantod.2021.101092.

119. O'Kelly RA, Brady JJ, Byrne E, Hooley K, Mulligan C, Mulready K, et al. A survey of point of care testing in Irish hospitals: room for improvement. *Ir J Med Sci.* 2011;180:237–40. doi:10.1007/s11845-010-0535-x.
120. Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, Gronowski A, Hammett-Stabler CA, Jacobs E, et al. Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: evidence-based practice for point-of-care testing. *Clin Chim Acta.* 2007;379:14-28; discussion 29-30. doi:10.1016/j.cca.2006.12.025.
121. Francis AJ, Martin CL. A Practical Example of PoCT Working in the Community. *Clin Biochem Rev.* 2010;31:93–7.
122. Ehrmeyer SS, Laessig RH. Point-of-care testing, medical error, and patient safety: a 2007 assessment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2007;45:766–73. doi:10.1515/CCLM.2007.164.
123. Universitätsmedizin Greifswald. Aktuelle Projekte: Sepsisdialog: Bedside vs. Standard Microbiological Blood Culture Diagnostics - BEMIDIA Study (BEMIDIA). 2024-09-26T09:25:57.000Z. <https://www.medizin.uni-greifswald.de/sepsis/de/forschung/aktuelle-projekte/>. Accessed 26 Sep 2024.621Z.
124. Samsung Electronics Co. L. Samsung IB B·R·A·H·M·S PCT: Zur quantitativen Bestimmung von Procalcitonin in EDTA-Vollblut und -Plasma. o.O.; o.J.
125. intenxiv. LABGEO IB10. 2024-09-26T11:41:24.000Z. <https://www.intenxiv.com/labgeo-ib10>. Accessed 26 Sep 2024.646Z.
126. Siemens Healthineers. ADVIA Centaur XPT Immunoassay System - Siemens Healthineers. 2024-09-24T13:04:33.000Z. <https://www.siemens-healthineers.com/immunoassay/systems/advia-centaur-xpt>. Accessed 26 Sep 2024.568Z.
127. Siemens Healthineers AG. Procalcitonin(OUS) - ADVIA Centaur XP and XPT - Rev 05: Gebrauchsanweisungen. <https://content.doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=920959>. Accessed 21 Nov 2024.
128. Thermo Fisher Scientific. B·R·A·H·M·S PCT sensitive KRYPTOR | Infectious Diseases. 2024-09-26T12:34:30.000Z. <https://www.thermofisher.com/infectious-diseases/wo/de/procalcitonin/brahms-pct-sensitive-kryptor.html>. Accessed 26 Sep 2024.739Z.
129. Masuch A, Petersmann A, Friedrich N, Nauck M. Messqualität von „low density lipoprotein cholesterol“. *Diabetologe.* 2019;15:13–8. doi:10.1007/s11428-018-0392-1.
130. Keutmann S, Zylla S, Dahl M, Friedrich N, Landgraf R, Heinemann L, et al. Measurement Uncertainty Impacts Diagnosis of Diabetes Mellitus: Reliable Minimal Difference of Plasma Glucose Results. *Diabetes Ther.* 2020;11:293–303. doi:10.1007/s13300-019-00740-w.
131. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen - Änderungsversion. *Deutsches Ärzteblatt.* 15.02.2008;105:341–55.
132. YUEN KK. The two-sample trimmed t for unequal population variances. *Biometrika.* 1974;61:165–70. doi:10.1093/biomet/61.1.165.
133. Kutz A, Hausfater P, Oppert M, Alan M, Grolimund E, Gast C, et al. Comparison between B·R·A·H·M·S PCT direct, a new sensitive point-of-care testing device for rapid quantification of procalcitonin in emergency department patients and established reference methods - a prospective multinational trial. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2016;54:577–84. doi:10.1515/cclm-2015-0437.
134. Wolf HK de, Gunnewiek JK, Berk Y, van den Ouweland J, Metz M de. Comparison of a new procalcitonin assay from roche with the established method on the brahms kryptor. *Clin Chem.* 2009;55:1043–4. doi:10.1373/clinchem.2008.117655.
135. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of

- Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem*. 2010;56:941–3. doi:10.1373/clinchem.2010.143958.
136. Li C, Huang Y, Xu Y. Determining procalcitonin at point-of-care; A method comparison study of four commercial PCT assays. *Pract Lab Med*. 2021;25:e00214. doi:10.1016/j.plabm.2021.e00214.
137. Dupuy AM, Chevrier Q, Olejnik Y, Bargnoux AS, Badiou S, Cristol JP. Analytical evaluation of point-of-care procalcitonin (PCT) and clinical performances in an unselected population as compared with central lab PCT assay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017;55:e167-e171. doi:10.1515/cclm-2016-0887.
138. Dupuy AM, Bargnoux AS, Andreeva A, Zins C, Kuster N, Badiou S, Cristol JP. Analytical performances of a novel point-of-care procalcitonin assay. *Pract Lab Med*. 2020;18:e00145. doi:10.1016/j.plabm.2019.e00145.
139. Geis D, Canova N, Lhopitallier L, Kronenberg A, Meuwly J-Y, Senn N, et al. Exploration of the Acceptance of the Use of Procalcitonin Point-of-Care Testing and Lung Ultrasonography by General Practitioners to Decide on Antibiotic Prescriptions for Lower Respiratory Infections: A Qualitative Study. *BMJ Open*. 2023;13:e063922. doi:10.1136/bmjopen-2022-063922.
140. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:575–87. doi:10.1586/eri.10.25.
141. Raupach D, Joean O, Fuge J, Welte T, Rademacher J. Point-of-care procalcitonin testing for lower respiratory tract infection in pulmonary outpatient care has limited value. [Die ambulante Anwendung von Point-of-care-Procalcitonin-Test bei Infekten der unteren Atemwege ist nur eingeschränkt hilfreich]. *Pneumologie*. 2023;77:550–3. doi:10.1055/a-2095-3321.
142. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1381–9. doi:10.2147/COPD.S104051.
143. Bartoletti M, Antonelli M, Bruno Blasi FA, Casagrande I, Chieragato A, Fumagalli R, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: an expert consensus. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018;56:1223–9. doi:10.1515/cclm-2018-0259.
144. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019.
145. Mazlan MZ, Wan Azman WN, Yaacob NM, Koon TS, Yahya NK. Analytical Evaluation of Point-of-Care Finecare™ Procalcitonin Rapid Quantitative Test in Sepsis Population as Compared with Elecsys® BRAHMS Procalcitonin Immunoassay. *Diagnostics (Basel)* 2024. doi:10.3390/diagnostics14111080.
146. Luppä PB, Gässler N, Haecckel R, Hänecke P, Hafner G, Koschinsky T, et al. Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft “Point-of-Care Testing” der DGKL zum Thema Vernetzung von POCT-Geräten im Krankenhaus mit Zentrallabor Comments by the working group “point-of-care-testing” of the DGKL on the subject of linking POCT instruments in hospitals with a central laboratory. *LaboratoriumsMedizin*. 2005;29:241–5. doi:10.1515/JLM.2005.033.
147. Adami M-E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Polyzogopoulou E. Towards improved point-of-care (POC) testing for patients with suspected sepsis: POC tests for host biomarkers and possible microbial pathogens. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024;1–11. doi:10.1080/14737159.2024.2392283.
148. Voiriot G, Fartoukh M, Durand-Zaleski I, Berard L, Rousseau A, Armand-Lefevre L, et al. Combined use of a broad-panel respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce duration of antibiotics exposure in patients with severe community-acquired pneumonia (MULTI-CAP): a multicentre, parallel-group, open-label, individual randomised trial conducted in French intensive care units. *BMJ Open*. 2021;11:e048187. doi:10.1136/bmjopen-2020-048187.

## 7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel (einschließlich Werkzeuge der Künstlichen Intelligenz) benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

## 8 Lebenslauf

Nicht in öffentlicher Version

## 9 Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Matthias Gründling für die Anregung zu diesem interessanten Promotionsthema, die kritischen Rückfragen und Unterstützung während der gesamten Ausarbeitung.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Prof. Astrid Petersmann für die dargebotene Hilfe zum Thema Laboratoriumsmedizin bedanken und der Planung sowie praktischen Umsetzung im Institut für klinische Chemie der Universitätsmedizin Greifswald.

Mein Dank gilt auch der beteiligten Studienschwester Frau Manuela Gerber, die mich bei organisatorischen Problemen und Rückfragen zur Datenerfassung des Sepsisdialoges stets unterstützte.

Für die versierten Anregungen in der statistischen Datenauswertung möchte ich Herrn Dr. Marcus Vollmer danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinem Partner, für die nicht enden wollende Unterstützung und Motivation zur Durchführung der Dissertation.