Biomarker bei Sepsis und Entzündung

Biomarkers in Sepsis and Inflammation

Peter Fraunberger^{1,*} und Autar K. Walli²

¹ Medizinisches Zentrallabor Ges.m.b.H., Feldkirch, Österreich

² Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, München, Deutschland

Zusammenfassung

Schwere systemische Entzündungen wie die Sepsis und der septische Schock stellen die häufigste Todesursache auf der Intensivstation dar. Trotz der Entwicklung der modernen Intensivmedizin steigt die Inzidenz weiter an und die Mortalität liegt seit vielen Jahren bei 30–60%. Ursache hierfür ist unter anderem das Fehlen diagnostischer Marker der Sepsis zur Früherkennung, Risikobeurteilung und Verlaufsbeobachtung. Aus diesem Grund wurden in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Biomarkern untersucht, von denen allerdings nur einige Einzug in die klinische Routine gehalten haben. Zu den viel versprechenden Markern gehören Procalcitonin (PCT), einige Zytokine wie das Interleukin-6 und metabolische Marker. In der vorliegenden Übersicht sollen klinische Bedeutung zur Früherkennung und Therapiesteuerung von bereits etablierten und neueren Markern unter Berücksichtigung der Pathophysiologie dargestellt werden.

Schlüsselwörter: Biomarker; Cholesterin; Entzündung; IL-6; PCT; Sepsis; Zytokine.

Abstract

Sepsis and septic shock are the major causes of morbidity and mortality in modern intensive care units. Despite recent advances in management of patients in intensive care units, incidence of sepsis is increasing worldwide and mortality still remains at 30–60% in developed countries. One explanation for the high mortality in these patients may be the lack of adequate diagnostic markers for early recognition, risk assessment and follow-up of sepsis. Therefore, numerous markers have

been investigated during the last years, but only a few have proved clinically useful. However, particularly PCT, IL-6 and metabolic markers, such as cholesterol, are the most promising. The present review summarizes pathophysiology and clinical relevance in terms of early recognition and therapy monitoring of established and some new biomarkers.

Keywords: biomarker; cholesterol; cytokines; inflammation; IL-6; PCT; sepsis.

Einleitung

Der menschliche Organismus reagiert auf Infektionen mit einer Kaskade von Abwehrreaktionen. Hierzu gehören die Aktivierung von Immunzellen, die Veränderung der Gefäßperfusion und -permeabilität, Komplement- und Gerinnungsaktivierung sowie metabolische Veränderungen. Koordiniert werden diese vielfältigen Mechanismen durch Mediatoren wie Zytokine, Akutphaseproteine und andere lösliche inflammatorische Moleküle. Insbesondere die Freisetzung von Zytokinen stellt einen wichtigen Mechanismus der Entzündung dar, da diese hochaktiven Mediatoren von vielen Zellen sehr schnell in großen Mengen freigesetzt werden können und nahezu alle kernhaltigen Zellen des Organismus in der Lage sind die entsprechenden Rezeptoren zu exprimieren [1]. Durch aufeinander abgestimmte pro- und anti-entzündliche Signale führt diese Entzündungsreaktion zur lokalen Begrenzung. Gleichzeitig werden die Infektionserreger entfernt und Toxine neutralisiert. Chemotaxis und Aktivierung von Abwehrzellen, die Akut-Phasereaktion sowie direkt toxische Effekte von Zytokinen spielen hierbei eine wichtige Rolle. Die gleiche Entzündungsantwort wird allerdings auch bei Gewebetraumata, Brandverletzungen oder nach großen Operationen beobachtet. Auch hier dient die Freisetzung der löslichen Mediatoren der Koordination der Abwehrreaktion mit dem Ziel der Begrenzung des Entzündungsherd. Darüber hinaus wird durch Aktivierung von Makrophagen und Lymphozyten nekrotisches Gewebe abgeräumt und durch Wachstumsfaktoren der Heilungsprozess eingeleitet.

Insbesondere bei immungeschwächten Patienten gelingt es dem Organismus jedoch nicht immer, die Entzündung lokal zu begrenzen. Die parakrine und autokrine Stimulation der Zytokin-Synthese und -Freisetzung führt

*Korrespondenz: Prim. Univ. Doz. Dr. med. Peter Fraunberger, Medizinisches Zentrallabor Ges.m.b.H., Carinagasse 41, 6800 Feldkirch, Österreich
Tel.: +43-5522-3480-26
Fax.: +43-5522-3480-970
E-mail: pfraunberger@mzl.at

in diesem Fall zu einer inadäquaten Überproduktion dieser aggressiven Mediatoren [2]. Charakteristischerweise kommt es dann zu einer kaskadenartigen Aktivierung der verschiedenen Immunprozesse, die ihrerseits eine Reihe von Pathomechanismen auslöst. Hierzu gehören die Translokation von Bakterien und Toxinen aus dem Darm als Folge von lokaler Darmischämie, die Akkumulation von Harn- und Galle pflichtigen Substanzen und die Entstehung von Sauerstoffradikalen. Im Sinne eines „circulus vitiosus“ führt dies zu einer weiteren Aktivierung des Immunsystems mit erneuter Stimulation der Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, sodass ein generalisierter Entzündungsprozess mit Übergreifen auf den gesamten Organismus entsteht. Die überschießende Entzündungsreaktion mit exzessiv erhöhter Freisetzung der hochaktiven Entzündungsmediatoren richtet sich nun gegen den Organismus selbst und führt über vielfältige Mechanismen zur Zerstörung körpereigener Zellen [3]. Zu diesen Mechanismen gehört die Dysregulation des Gefäßtonus, die zusammen mit gesteigerter Gefäßpermeabilität einerseits und lokalen Durchblutungsstörungen andererseits zum Herz-Kreislauf-Versagen führen kann. Die durch Entzündungsmediatoren induzierte Überaktivierung von Gerinnung und Fibrinolyse führt zur sogenannten disseminierten intravasalen Gerinnung. Folge dieser Verbrauchskoagulopathie sind sowohl Thrombosen als auch multiple Blutungen. Die Komplementaktivierung mit massivem Komplementverbrauch führt zur Beeinträchtigung von Zellfunktionen beispielsweise in Monozyten und Makrophagen, aber auch von Kardiomyozyten [4]. Darüber hinaus wird eine Entgleisung im Intermediärstoffwechsel beobachtet [5]. Insgesamt führen diese Mechanismen zu Substrat- und Sauerstoffmangel und in dessen Folge zu Störungen der Funktion der verschiedenen Organe.

Das Krankheitsbild der Sepsis wurde bereits vor über 2000 Jahren von Hippokrates als Fäulnis des Blutes beschrieben. Galen [6] hat die Theorie des lobenswerten Eiters (pus bonum et laudabile) entwickelt. Sie behauptete, dass jede Wunde im Heilungsprozess Eiter produzierte. Aus dieser Theorie wurde eine Tradition, die bis ins 19. Jahrhundert die antiseptische Heilung nicht betrachtete. Man ging sogar dazu über, durch das Einlegen von Haaren oder Seilen das Eitern einer Wunde zu provozieren. Von Aristoteles und später nach alter römischer Medizintradition wurde in Unkenntnis bakterieller

und viraler Erreger bereits vermutet, dass spontan entstandene kleine Lebewesen (tiny dangerous animals), die insbesondere in Sümpfen wachsen, die Sepsis verursachen können. Erst im 19. Jahrhundert konnte durch Pasteur, Semmelweis, Koch und Lister nachgewiesen werden, dass Mikroben für Infektionen verantwortlich sind (germ theory of disease) und die antiseptische Prophylaxe und Therapie eingesetzt werden kann [7].

In der modernen Medizin wurde die Sepsis zunächst als klinisches Bild einer schweren systemischen Entzündungsreaktion im Rahmen einer Infektion beschrieben. Ein solches klinisches Bild wurde allerdings nicht nur im Zusammenhang mit nachgewiesenen Infektionen, sondern auch nach Traumen, großen chirurgischen Eingriffen oder starkem Blutverlust beobachtet. Aufgrund der Heterogenität der klinischen und pathophysiologischen Prozesse, die zu einer solchen systemischen Entzündung führen, gab es zunächst eine Vielzahl von Definitionen der Sepsis. Aufgrund der großen Bandbreite von Schweregraden, die von milden systemischen Zeichen bis zu schwersten Kreislaufversagen und Schock reichte, gab es Unsicherheiten bezüglich der Zuordnung der Patienten zu definierten Therapiekonzepten. Aus diesem Grund wurde von der American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) die Definition der Sepsis neu festgelegt und zur besseren Einteilung die Bezeichnung SIRS (systemic inflammatory response syndrome) für die systemische Entzündungsreaktion ohne den Nachweis von ursächlichen Erregern eingeführt [8]. Bei mikrobiologischem Nachweis oder klinischem Hinweis auf eine Infektion spricht man von Sepsis. Treten zusätzlich Zeichen von Organversagen auf, handelt es sich um eine schwere Sepsis bzw. im Extremfall um ein Multiorganversagen (multiple organ failure, MOF). Die Begriffe und Definitionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Charakteristischerweise sind die aufgezählten Krankheitsbilder mit aufsteigender Mortalität behaftet. Insbesondere der Übergang einer systemischen Entzündungsreaktion zur Sepsis und zum Multiorganversagen ist mit einem deutlichen Anstieg der Mortalität auf über 50% assoziiert. Das weist bereits darauf hin, dass nicht die direkte infektionsbedingte Toxizität, sondern die überschießende Abwehrreaktion des Organismus für diese hohe Mortalität verantwortlich ist. Die schwere Sepsis ist bis heute die Haupttodesursache auf Intensivstationen.

Tabelle 1 Definition der Sepsiszustände.

Bezeichnung	Beschreibung
Bacteraemia	Bakterien zirkulieren im Kreislauf
Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)	Generalisierte überschießende Entzündungsreaktion
Sepsis	SIRS hervorgerufen durch eine Infektion
Severe Sepsis	Sepsis mit Einschränkung der Organfunktionen
Septic Schock	Sepsis mit Kreislaufversagen
Multiple Organ failure (MOF)	Gleichzeitig oder in rascher zeitlicher Abfolge auftretende Versagen von zwei oder mehr vitalen Organsystemen

Trotz intensiver Forschungsarbeiten und wesentlicher Fortschritte im klinischen Management und neuen therapeutischen Möglichkeiten, liegt die Mortalität der Sepsis seit Jahrzehnten zwischen 30 und 60% [9]. In den USA erleiden ca. 700.000 Patienten eine Sepsis mit ca. 210.000 Todesfällen. Nach einer neueren Studie [10] liegt die Inzidenz der Sepsis in Deutschland bei 58.000 Patienten und die der schweren Sepsis bei 52.000 pro Jahr. Mit ca. 60.000 Patienten pro Jahr, die an dieser Erkrankung versterben, stellt die Sepsis die dritthäufigste Todesursache in Deutschland dar [11]. Darüber hinaus ist mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz der Sepsis zu rechnen. Grund hierfür ist unter anderem die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung mit einer Zunahme von älteren und immunkompromitierten Patienten, der zunehmende Einsatz invasiver und aggressiver Therapien sowie die Zunahme multiresistenter Keime. Für die hohe Mortalität sind darüber hinaus fehlende diagnostische Indizien und Unzulänglichkeiten verantwortlich. Hierzu zählen beispielhaft:

- Das Fehlen von Frühmarker einer beginnenden Sepsis, die eine frühzeitige Therapie ermöglichen.
- Das Fehlen spezifischer Infektions- und Risikomarker, die eine zielgerichtete oder präventive Therapie ermöglichen.

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Biomarkern hinsichtlich ihrer diagnostischen Relevanz untersucht, von denen allerdings nur einige Einzug in den klinischen Alltag gehalten haben. Anzumerken ist jedoch, dass alle in der Zirkulation messbaren Biomarker eine Antwort des Organismus auf einen Entzündungsreiz darstellen und somit stark beeinflusst sind von der immunologischen Kompetenz des Patienten, die wiederum von Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen, vorbestehender Therapie usw., abhängt. Trotz dieser Einschränkungen ist die Messung von Biomarkern im Plasma eine der wichtigsten diagnostischen Instrumentarien, um möglichst schnell und mit vertretbarem Aufwand, eine Aussage über Diagnose, Schwere der Erkrankung, Prognose und Therapieverlauf zu erhalten. In der vorliegenden Übersicht sollen daher die Vor- und Nachteile der relevanten Biomarker unter Berücksichtigung der pathophysiologischen Grundlagen diskutiert und neuere Entwicklungen für die Zukunft dargestellt werden.

Zytokine

Bereits im vorletzten Jahrhundert wurden in Unkenntnis des komplexen Immunsystems Effekte beobachtet, die wahrscheinlich Folge der Freisetzung von Immunmediatoren sind. So beschrieb William B. Coley bereits Ende des 19. Jahrhunderts die Rückbildung von Tumoren im Anschluss an eine bakterielle Infektion [12]. Dieser Effekt einer Inflammation auf einen Prozess an einer völlig anderen Lokalisation konnte nur durch die humorale Wirkung von Mediatoren hervorgerufen werden, die

systemisch freigesetzt werden. In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Vielzahl solcher durch Zellen sezernierte Substanzen mit humoraler Wirkung identifiziert. In den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts konnte erstmals aus Granulozyten eine Fieber induzierende Substanz isoliert werden, die jedoch erst 1972 als Lymphozyten aktivierender Faktor identifiziert und später Interleukin-1 benannt wurde [13]. 1957 wurde von Isaac und Lindeman eine antiviral wirkende Substanz entdeckt und als Interferon bezeichnet [14]. Carswell et al. [15] konnten aus dem Serum Endotoxin behandelter Mäuse eine zytotoxische Substanz isolieren. Da die Behandlung in Tumoren mit dieser Substanz Nekrosen hervorruft, wurde sie als Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) bezeichnet. Heute weiß man, dass TNF eine zentrale Rolle im Rahmen der Immunantwort des Organismus spielt und für die Entwicklung der Sepsis essentiell ist. In den folgenden Jahren wurde ein Vielzahl humoral wirkender Proteine entdeckt, die aufgrund ihrer Funktion als Informationsübermittler zwischen verschiedenen Zellen mit dem Oberbegriff Zytokine bezeichnet wurden [16]. Da die Bezeichnung der einzelnen Zytokine jedoch oft nach der zuerst beobachteten biologischen Wirkung erfolgte, für die in der Regel mehrere Substanzen gleichzeitig verantwortlich sein können, entstand zunächst eine große Verwirrung stiftende Namensvielfalt, die zum Teil bis heute erhalten geblieben ist. Heute unterteilt man die Zytokine in folgende Hauptgruppen: Interleukine, Chemokine, Interferone und Wachstumsfaktoren. Die Begriffe Lymphokine und Monokine, die die Mediatoren entsprechend ihrer zellulären Herkunft zusammenfassen, konnten sich aufgrund der Heterogenität der Substanzen nicht durchsetzen.

Proinflammatorische Zytokine

Die Zytokinfreisetzung stellt einen Teil der angeborenen Immunantwort auf eine Vielzahl von Reizen dar [17]. Hierzu gehören bakterielle Toxine, Viren, Sauerstoffmangel, Scherstress, UV-Licht, Hitze, Hyperosmolarität, Fremdoberflächen und viele andere pathologische Zustände dar. Auf zellulärer Ebene werden durch all diese Substanzen die mitogen-activated protein kinases (MAPKs) aktiviert, die die Genexpression der Zytokine induzieren. Die hierdurch induzierte Entzündungskaskade ist daher nicht strikt abhängig von der Anwesenheit einer Infektion oder bakteriellen Produkten. Obwohl an einer inflammatorischen Reaktion nahezu alle bekannten Zytokine und Wachstumsfaktoren beteiligt sind [18], spielen bei der Entstehung und Progression einer Sepsis einige Mediatoren eine wesentliche Rolle. Hierzu gehört neben IL-1, IL-6 und IL-8 vor allem TNF [19]. Im experimentellen Tiermodell führt die hochdosierte Gabe von TNF zum Vollbild des septischen Schocks. Die histopathologische Untersuchung der Tiere zeigte die Sepsis typischen Veränderungen wie Mikrothrombosen, interstitielle Leukozytenansammlung in vielen vitalen Organen sowie akute, tubuläre Nekrosen in der Niere. Die Zufuhr von TNF in geringen

Dosierungen induziert immunologische, hämodynamische und hämostaseologische Veränderungen, wie sie auch beim Sepsissyndrom beobachtet werden [20]. Die zentrale Rolle von TNF im Entzündungsprozess wird weiterhin durch den Befund unterstützt, dass im Tiermodell ein Endotoxin induzierter Schock in Kaninchen durch TNF-Antikörper verhindert werden kann [21]. TNF ist allerdings nicht nur an der Entstehung der Sepsis, sondern auch an vielen anderen Krankheitsbildern wie Autoimmunerkrankungen oder Transplantatabstoßungen beteiligt [22].

Die diagnostische Bedeutung von TNF-Plasmakonzentrationen wurde in den vergangenen Jahren vielfältig untersucht. Erwartungsgemäß konnten bei der Sepsis [23] und beim septischen Schock [24] erhöhte TNF-Konzentrationen nachgewiesen werden. Zusätzlich korrelieren erhöhte TNF-Konzentrationen in einigen Studien mit schlechter Prognose und dem Schweregrad der Erkrankung. In vielen anderen Studien zeigte sich jedoch keine Korrelation zwischen der TNF-Konzentration und der Mortalität [25]. Ursache hierfür ist wahrscheinlich die große Variation der gemessenen TNF-Konzentration in den verschiedenen Studien, unter anderem bedingt durch die relativ kurze biologische Halbwertszeit von TNF.

Die TNF-Aktivierung wird begleitet von der Freisetzung löslicher TNF-Rezeptoren. Bei gesunden Freiwilligen kann durch eine Endotoxin-Bolusinjektion neben TNF auch die Freisetzung der löslichen TNF-Rezeptoren induziert werden, die wesentlich länger im Serum nachweisbar sind [26]. Diese löslichen Rezeptoren weisen auch bei der Sepsis deutlich erhöhte Plasmakonzentration auf, die darüber hinaus mit der Mortalität und der Schwere der Erkrankung korrelieren [27]. In eigenen Untersuchungen konnten wir erhöhte TNF-Rezeptoren bei herzchirurgischen Patienten als Prädiktor von Sepsis und Mortalität identifizieren [28]. Die prognostische Wertigkeit erhöhter TNF-Rezeptoren konnte bei Patienten mit Multiorganversagen bestätigt werden [29]. Darüber hinaus ergab sich in dieser Studie eine positive Korrelation zwischen dem Elebute-Score als Marker der Schwere der Erkrankung und den Plasmakonzentrationen der TNF-Rezeptoren. Allerdings ist die pathophysiologische Rolle der löslichen TNF-Rezeptoren bis heute nicht eindeutig geklärt. In-vitro konnte gezeigt werden, dass sie in der Lage sind, TNF zu binden. Da die Gabe rekombinanter TNF-Rezeptoren sowohl in in-vitro-Experimenten als auch in experimentellen Tierversuchen die Bioaktivität von TNF hemmt, wurde ihnen zunächst eine protektive Funktion zugeschrieben [30]. Im Gegensatz hierzu zeigen einige Studien jedoch, dass die Bindung an lösliche TNF-Rezeptoren TNF stabilisieren und vor Proteolyse schützen kann. Hierdurch wird die TNF-Wirkung möglicherweise sogar noch verstärkt [31]. Gegen eine protektive Funktion dieser Rezeptoren bei schweren inflammatorischen Erkrankungen sprechen auch die enttäuschenden Ergebnisse der Studien, die eine spezifische Aufhebung des TNF-Effektes bei Sepsispatienten

zum Ziel hatten. Hier beeinflusste die Neutralisierung von TNF durch TNF-Rezeptor die Mortalität nicht [32].

Ein weiteres zentrales Zytokin der Inflammation stellt IL-1 dar. Aufgrund seiner multifaktoriellen Beteiligung an fast allen Immunreaktionen ist Interleukin-1 eines der ersten Zytokine, die beschrieben wurden [33]. Im Tierexperiment führt die Infusion von IL-1 in hoher Dosierung zum Vollbild des septischen Schocks [34]. Neben den vielfältigen immunologischen und metabolischen Effekten ist hier vor allem der Einfluss von IL-1 auf den peripheren Gefäßwiderstand und die Gefäßpermeabilität als wichtiger Pathomechanismus des septischen Schocks zu nennen [33]. Die prognostische Bedeutung erhöhter IL-1-Konzentrationen ist umstritten. Während in einigen Studien erhöhte IL-1-Serumkonzentrationen bei Sepsis, septischem Schock und ARDS mit der Mortalität korrelieren, zeigte sich in anderen Studien kein Unterschied der IL-1-Konzentrationen für Patienten die überlebten oder verstarben [25]. Allerdings weisen ähnlich wie beim TNF die zirkulierenden IL-1-Konzentrationen sehr große Variationen auf. Ursache ist neben den unterschiedlichen Messtechniken ebenfalls die kurze Verweildauer von IL-1 im Plasma [35]. Das könnte auch erklären, warum die Hemmung der IL-1-Aktivität mit neutralisierenden Antikörpern oder IL-1-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung der Sepsis oder des septischen Schocks ebenso enttäuschend waren wie für TNF [33].

Im Gegensatz zum IL-1 ist IL-6 bei entzündlichen Erkrankungen deutlich länger in der Zirkulation nachweisbar. Interleukin-6 wird nicht nur von immunkompetenten Zellen wie Makrophagen oder Lymphozyten, sondern auch von endothelialen, mesenchymalen und anderen peripheren Zellen synthetisiert und sezerniert. Seine Synthese wird durch Viren, Endotoxin und andere proinflammatorische Zytokine wie TNF, IL-1 sowie durch verschiedene Wachstumsfaktoren wie PDGF induziert [36]. Bei der Sepsiserkrankung zeigen eine Vielzahl von Studien bis zu 1000-fach erhöhte IL-6-Serumkonzentrationen. Aufgrund der längeren biologischen Halbwertszeit ist die Inzidenz erhöhter IL-6-Konzentrationen bei septischen Patienten deutlich höher als die von TNF oder IL-1. Erhöhte IL-6-Konzentrationen konnten signifikant mit schlechter Prognose assoziiert werden und sind daher während der Sepsiserkrankung besser geeignet zur Beurteilung der Mortalität als TNF oder IL-1 [25]. Darüber hinaus korreliert die Höhe der IL-6-Konzentrationen mit der Schwere der Sepsiserkrankung und dem Ausmaß der Organdysfunktion [37]. In-vivo induziert die IL-6-Freisetzung im Rahmen einer Entzündungsreaktion neben der Aktivierung und Differenzierung von Immunzellen vor allem die Akute-Phase-Reaktion. Hierzu gehören die Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen wie CRP (C-reaktive Protein) oder Serum-Amyloid-A, Blutbildveränderungen sowie klinische Zeichen einer Entzündung wie Fieber, Hypotonie und Tachykardie [38]. Die höchste klinische Relevanz von IL-6-Konzentrationen als Frühmarker einer beginnenden Komplikation wurde bei Intensivpatienten gezeigt. Ein Anstieg der IL-6-Konzentrationen ist 24–48

Stunden vor den klinischen Zeichen und vor allen anderen Biomarkern nachweisbar. Dieser frühe Anstieg des IL-6 ermöglicht eine Risikoabschätzung bereits zum Zeitpunkt des Fieberanstieges auf Intensivstationen [39]. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass der IL-6-Anstieg sowohl infektiöse als auch nicht-infektiöse Ursachen haben kann. Zu den nicht-infektiösen Ursachen für einen IL-6-Anstieg gehören postoperative Komplikationen wie Blutungen oder Nahtinsuffizienzen, Medikamenten induziertes Fieber, Transfusionsunverträglichkeiten oder auch das „fever of unknown origin“ (FUO) bei neutropenischen Patienten. Insgesamt stellt der IL-6-Anstieg im Plasma den zurzeit mit Routinemethoden am frühesten möglichen Nachweis einer Entzündungsreaktion dar.

Antientzündliche Zytokine

Die Beobachtung, dass in Tierexperimenten die überschießende Immunreaktion im Rahmen einer Sepsis durch körpereigene Mechanismen reguliert wird, führte zu der Hypothese, dass die Entstehung einer Sepsis vom Auslöser der Inflammation bis zum schweren septischen Schock durch einen biphasischen Verlauf gekennzeichnet ist [40]. In der Frühphase einer Entzündungsreaktion führt die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren zur Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie TNF, Interleukine 1, 2, 6, 8, CSF (colony stimulating factor) und γ -Interferon. Diese Phase der unkontrollierten exzessiven Zytokinfreisetzung und damit verbundenen sehr hohen Zytokinkonzentrationen im Plasma wird als *Hyperinflammation* bezeichnet. Klinische Beobachtungen zeigen, dass sich diese Phase mehrfach wiederholen kann und über einen längeren Zeitraum nachweisbar ist. Obwohl diese Phase von den meisten Patienten überlebt wird, kann es im Einzelfall bereits zu Organschäden und einem tödlichen Multiorganversagen kommen. Bei länger andauerndem Verlauf finden sich bei vielen Sepsispatienten jedoch Zeichen einer reduzierten Entzündungsreaktion, die sich in eingeschränkter Makrophagenantwort nach LPS-Stimulus, T-Zell-Anergie und Apoptose von lymphatischem Gewebe widerspiegelt [41]. Diese *Hypoinflammation* ist durch verminderte zelluläre HLA-DR-Expression sowie verminderte Expression von Zytokinen durch Blutzellen gekennzeichnet [42–44]. Außerdem überwiegen in dieser antiinflammatorischen Phase Mediatoren mit immunhemmender Wirkung und lösliche Zytokinrezeptoren. Aufgrund einer vermehrten antiinflammatorischen Komponente des Immunsystems wird diese Phase auch als Immundepression bezeichnet, obwohl letztlich nicht geklärt ist, ob es sich um eine Erschöpfung der proinflammatorischen Komponente, der sogenannten Immunparalyse, oder um ein Überwiegen der antiinflammatorischen Komponente des Immunsystems handelt. Die klinische Bedeutung ergibt sich aus der Beobachtung, dass die Phase der herabgesetzten Inflammation mit einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber opportunistischen

Infektionen und der sich daraus ergebenden erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist [41, 45, 46].

Zu den Zytokinen mit entzündungshemmender Wirkung gehören neben IL-4, -11 und -13 vor allem IL-10 und TGF- β [47]. TGF- β hemmt die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Peritoneal- [48] und Milzmakrophagen [49], die Expression des LPS-Rezeptors CD14 [50] und drosselt die iNOS-Expression [51]. IL-10 ist in der Lage, die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, TNF, IL-6, -8, -12, und -18, GM-CSF und G-CSF durch Monozyten, Makrophagen und T-Helfer-Zellen zu hemmen [52]. Dieser Reduktion der Zytokinfreisetzung durch IL-10 liegt unter anderem eine Hemmung der NF-kappaB-Aktivierung sowie eine Hemmung der NF-kappaB-Bindung an die DNA zugrunde [53]. Gleichzeitig wird die Funktion Antigen präsentierender Zellen inhibiert [54]. Die antiinflammatorische Wirkung von IL-10 konnte in experimentellen Tiermodellen bestätigt werden. So konnte gezeigt werden, dass rekombinantes IL-10 die IFN-gamma Produktion in-vivo und in-vitro deutlich hemmt. Die Hemmung von IL-10 mittels neutralisierender Antikörper führt dagegen zu einer deutlichen Zunahme der LPS-induzierte Zytokin-Freisetzung und der LPS-induzierten Mortalität [55, 56]. Diese Befunde weisen auf eine protektive Rolle von IL-10 hin. Untersuchungen mit IL-10-Knock-out-Mäusen, die eine deutlich gesteigerte LPS-Sensitivität aufwiesen, stützen diese These [57]. Da TNF als wesentlicher Mediator der Entzündungsantwort angesehen wird und die protektive Wirkung von IL-10 vor allem durch die Hemmung der systemischen Entzündungsantwort bedingt ist, wird ein negativer Feedback-Mechanismus zwischen diesen beiden Mediatoren vermutet [58].

Plasmakonzentrationen der antiinflammatorischen Zytokine wurden ebenfalls bezüglich ihrer diagnostischen Wertigkeit zur Beurteilung der Sepsis untersucht. Diagnostisch verwertbare Konzentrationen wurden neben den bereits erwähnten TNF-Rezeptoren vor allem für IL-10 nachgewiesen. Obwohl aufgrund der experimentellen Daten eine protektive Rolle von IL-10 auch bei der menschlichen Sepsis vermutet wurde, zeigte sich überraschenderweise eine positive Korrelation der IL-10-Konzentration mit dem Schweregrad der Erkrankung [59] und der Mortalität [60]. Hieraus muss gefolgert werden, dass entweder die zirkulierenden IL-10-Konzentrationen nicht repräsentativ für eine antientzündliche Reaktion sind oder eine Reduktion der Entzündungsreaktion nicht immer gleichbedeutend mit einer Verbesserung der Prognose ist.

Auch für IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra) wurde eine protektive Funktion im Tierexperiment nachgewiesen [61]. Ähnlich wie beim IL-10 ergab sich für IL-1Ra-Serumkonzentrationen jedoch eine positive Korrelation mit Inzidenz und Schwere der Sepsis. IL-1Ra-Plasmakonzentrationen zeigen als Frühmarker bakterieller Infektionen sowie zur Erfassung des Sepsisrisikos insbesondere bei Neugeborenen, eine hohe diagnostische Wertigkeit. [62]. Plasmakonzentrationen anderer

antiinflammatorischer Substanzen wie TGF- β oder IL-4 haben sich in der klinischen Routine bisher nicht bewährt.

Zytokin-Ratios

Die exzessive Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF und IL-1 stellt einen zentralen Pathomechanismus der Sepsis dar. Aus diesem Grund wurde in den vergangenen Jahren in einer Vielzahl von Studien untersucht, ob die Neutralisierung dieser Zytokine mittels Antikörper eine Therapieoption darstellt. Nachdem Studien mit experimentellen Tiermodellen vielversprechende Ergebnisse lieferten [63–67], wurden klinische Studien mit Sepsispatienten initiiert. Zum Einsatz kamen monoklonale Antikörper gegen TNF [68–72], lösliche TNF-Rezeptoren [32, 73, 74] und IL-1 Rezeptor Antagonisten [75–78]. In keine dieser Studien konnte jedoch eine entscheidende Verbesserung der Sepsismortalität erreicht werden. Teilweise führte die antiinflammatorische Therapie sogar zu einer erhöhten Mortalität [79–81]. Eine Metanalyse klinischer Studien mit antiinflammatorischen Mediatoren ergab, dass vor allem Patienten mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko eher von einer solchen Therapie einen Nutzen haben können, wohingegen bei Sepsispatienten mit geringerem Mortalitätsrisiko eine Verschlechterung beobachtet wurde [82]. Ursache hierfür könnte sein, dass die Hochrisikopatienten einen proinflammatorischen Status aufweisen und somit von einer Hemmung der Entzündung profitieren. Bei Sepsispatienten mit geringerem Risiko ist die Entzündungsantwort dagegen notwendig, um beispielsweise die mikrobielle Invasion im Rahmen einer Infektion zu überwinden. In diesem Fall könnte eine antiinflammatorische Therapie sogar kontraindiziert sein. Patienten, die sich in der Phase der Immunsuppression bzw. Immunparalyse befinden, profitieren möglicherweise daher eher von einer Immunstimulation. So zeigen erste Studien mit immunstimulierenden Mediatoren wie IFN- γ , G-CSF (Granulocyte Colony-stimulating Factor) oder GM-CSF (Granulocyte/Monocyte Colony-stimulating Factor) eine positive Wirkung bei Patienten nach schweren Operationen und bei Patienten mit Sepsis [83–86].

Insgesamt lässt sich aus diesen Daten folgern, dass während der Sepsis eine Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Komponenten des Immunsystems vorliegt, die durch verschiedene Phasen gekennzeichnet ist. Die therapeutische Modulation der Entzündungsantwort sollte sich daher nach dem aktuellen Immunstatus des Patienten richten. Allerdings konnten bisher keine eindeutigen Marker zur Erkennung des Immunstatus des individuellen Patienten identifiziert werden. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass im klinischen Verlauf einer Sepsis häufig pro- und antiinflammatorische Moleküle gleichzeitig nachweisbar sind. So weisen beispielsweise bereits in der frühen hyperinflammatorischen Phase einer Entzündung auch antiinflammatorische Mediatoren, wie die TNF-Rezeptoren, IL-2R, IL-1Ra oder IL-10, messbare

Konzentrationen in der Zirkulation auf. Aus diesem Grund wurde versucht, durch Kombination von Plasmakonzentrationen pro- und antiinflammatorischer Zytokine, einen Hinweis auf den Immunstatus des Patienten zu bekommen. Tatsächlich konnte in einigen Studien die Ratio von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen als Marker der Schwere der Entzündung und Prognosemarker beschrieben werden. So korreliert bei Patienten mit Fieber und bei Sepsispatienten die IL-10/TNF-Ratio mit der Prognose [87, 88]. Bei Patienten mit Meningokokkensepsis ergab sich ein Zusammenhang zwischen IL-1Ra:TNF and IL-1Ra:IL-6-Ratios mit der Schwere der Sepsis [89]. Hieraus lässt sich folgern, dass nicht die einzelne Zytokinkonzentration, sondern das Zusammenspiel zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren für die Prognose des Patienten entscheidend ist und therapeutische Konsequenzen haben kann. Inwieweit die Zytokinratios als Grundlage zur Entscheidung für oder gegen eine anti-inflammatorische Therapie, z. Bsp. mit Anti-TNF eingesetzt werden kann, ist bisher unklar.

Kernbindungsfaktoren

Auf zellulärer Ebene stellt die Translokation von Kernbindungsfaktoren aus dem Zytoplasma in den Zellkern die erste nachweisbare Antwort des Organismus auf einen inflammatorischen Reiz dar. Einen zentralen Transkriptionsfaktor der Inflammation stellt Nuklear Faktor-kappa B (NF-kappaB) dar, dessen Aktivierung die Expression vieler inflammatorischer Proteine zur Folge hat. Im Tierexperiment führt die Gabe von Lipopolysaccharid (LPS) bereits innerhalb von 30–60 Minuten zur Aktivierung von inaktiven zytoplasmatischen Dimeren von NF-kappaB, die an IkappaB- α gebunden sind. IkappaB wird phosphoryliert, ubiquitiniert und letztlich durch Proteasomen degradiert. Die hierdurch entstandenen freien NF-kappaB-Dimere wandern in den Kern und führen zur Aktivierung inflammatorischer Gene [90]. Auf molekularer Ebene besteht das NF-kappaB-Dimer aus zwei Monomeren der sogenannten Rel-Familie. Zur Rel-Familie gehören neben dem klassischen RelA (p65) noch c-Rel, RelB, p50 und p52 [91]. Obwohl verschiedene Dimere beschrieben sind, stellt bei Mensch, Ratte und Maus das p65/p50-Heterodimer das klassische aktive NFkappaB dar, welches für die Signaltransduktion verantwortlich ist. Die Bindung an die DNS führt zur Expression von inflammatorischen Mediatoren wie Zytokine (IL-1, TNF), Wachstumsfaktoren (PDGF, TGF), Kolonie-Stimulierende Faktoren (CSF's), Adhäsionsmoleküle (ICAM, VCAM), vasoaktive Mediatoren (iNOS, NO), Komplementfaktoren, Zytokin-Rezeptoren und Akutphase-Proteine [92]. Im Gegensatz zum p65/p50 führt das p50/p50-Homodimer zu einer Hemmung der NF-kappaB-Aktivierung, da diese zwar an die DNS bindet, jedoch keine transaktivierende Domäne besitzt [92]. Der kausale Zusammenhang zwischen LPS-induzierter Inflammation und NFkappaB wurde durch Versuche mit genetisch veränderten Tieren

bestätigt. So konnte durch intravenöse IkappaB-Gensonden in Galaktosamin-sensibilisierten Mäusen sowohl die LPS-induzierte Inflammation als auch die Mortalität vermindert werden [93]. Auch der Gentransfer mit Antisense-DNS gegen die p65-Einheit von NFkappaB führte zu einer verminderten inflammatorischen Antwort [94]. Die Vielzahl der durch NFkappaB vermittelten Expression von proinflammatorischen Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Akut-Phase-Proteinen erklärt deren zentrale Rolle bei Infektion und Sepsis. Die zentrale Bedeutung von NFkappaB wird verdeutlicht durch den Befund, dass die spezifische Hemmung der NF-kappaB-Aktivierung, beispielsweise mit Steroiden, nicht nur die TNF-Freisetzung vermindert, sondern im Tiermodell auch die LPS-induzierte Mortalität verringern kann [95]. Darüber hinaus wird auch die NF-kappaB-Aktivierung in PBMC mittlerweile diagnostisch genutzt. So konnte in PBMC (peripheren mononuklearen Blutzellen) von Sepsis-Patienten eine gesteigerte NF-kappaB-Aktivierung nachgewiesen werden, die mit schlechter Prognose korreliert [96]. Zurzeit ist der Nachweis der NF-kappaB-Aktivierung noch sehr aufwendig und zeitintensiv. Erst mit der Entwicklung schnellerer und einfacherer Methoden kann dieser Mechanismus zur frühen Abschätzung der Prognose und möglicherweise auch zur Therapiesteuerung einer antiinflammatorischen Therapie eingesetzt werden.

Procalcitonin (PCT)

Neben den pro- und antiinflammatorischen Zytokinen besitzen insbesondere Plasmakonzentrationen von PCT eine hohe diagnostische Wertigkeit. Erhöhte PCT-Konzentrationen bei Entzündungsreaktionen wurden erstmals 1993 nachgewiesen [97]. Während PCT überwiegend von den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird, gibt es bei systemischen Entzündungsreaktionen auch extrathyreoidale Synthesorte wie Leber [98] und periphere Blutzellen [99]. Nach Endotoxingabe bei gesunden Freiwilligen ist PCT in Folge der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine innerhalb vier Stunden nachweisbar und erreicht zwischen acht und 24 Stunden ein Plateau [100]. Erhöhte PCT-Konzentrationen sind bei vielen entzündlichen Erkrankungen, wie SIRS und Sepsis, in der postoperativen Phase und nach Trauma nachweisbar. Bei Patienten mit systemischen Entzündungen sind PCT-Konzentrationen geeignet zur Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis, zur frühen Erkennung einer Sepsis sowie zur Beurteilung des Schweregrades der Sepsis [97, 101–106]. Allerdings wird die Bedeutung von PCT zur Unterscheidung infektiöser von nichtinfektiösen Ursachen der Sepsis in der Literatur kontrovers diskutiert [107]. Insgesamt liegen Spezifität und Sensitivität für die Diagnose einer bakteriellen Infektion jedoch über denen anderer Parameter, wie zum Beispiel den immer noch am häufigsten genutzten CRP-Konzentrationen [108–111]. Ein Anstieg der PCT-Konzentration ist daher insbesondere bei Intensivpatienten als deutlicher Hinweis auf eine

Infektion zu werten. Um diese hohe diagnostische Sensitivität zu nutzen, wurde versucht, die Antibiotikatherapie mittels der PCT-Konzentration zu steuern. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass eine Reduktion des Antibioseverbrauches bei niedrigen PCT-Konzentrationen möglich ist [112–115]. Die Bedeutung der PCT-Konzentrationen als Prognosemarker wird in der Literatur ebenfalls kontrovers beurteilt. Während in einigen Studien erhöhte PCT-Konzentrationen eindeutig mit schlechter Prognose assoziiert waren [102, 116–124], konnte in anderen Studien, insbesondere in der Frühphase, kein eindeutiger Zusammenhang zwischen PCT-Konzentrationen und der Mortalität [125–131] nachgewiesen werden, bzw. eine vergleichbare Aussage zu CRP-Konzentrationen gefunden werden [132, 133].

In eigenen Studien konnten wir zeigen, dass in der sehr frühen Phase des Fieberanstieges die prognostische Aussage der IL-6-Konzentrationen, den PCT-Konzentrationen überlegen sind [39]. In der postoperativen Phase bei chirurgischen Patienten weisen PCT-Konzentrationen dagegen eine gute Vorhersagekraft für das Überleben auf. Möglicherweise stellt bei diesen Patienten PCT einen Marker, der durch Translokation im Darm entstandene Endotoxinfreisetzung dar und repräsentiert damit die Schwere des entzündlichen Traumas. Bei kardiochirurgischen Patienten reflektiert die PCT-Freisetzung die systemische Entzündungsreaktion [134]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Verlaufsmuster der PCT-Konzentrationen die diagnostische Vorhersagekraft zur Erkennung von Infektionen weiter verbessert. Allerdings müssen die relevanten cut-off-Werte für die jeweiligen Zeitpunkte in weiteren Studien noch festgelegt werden [135].

Lipopolysaccharid bindendes Protein (LBP)

Lipopolysaccharide binding protein (LBP) stellt einen neueren Sepsismarker dar. LBP wird in der Akutphase als Folge der Zytokin-Freisetzung von Hepatozyten vermehrt synthetisiert. Durch die Bindung an LBP kann die Affinität von LPS gegenüber seinen zellulären Rezeptoren deutlich gesteigert werden und damit die Entzündungsreaktion verstärkt werden. Allerdings ist LBP auch in der Lage, Endotoxin auf Lipoproteine zu übertragen und damit zu neutralisieren. Experimentelle Studien zeigen, dass LBP eine zentrale Rolle bei der Infektbekämpfung spielt [136, 137]. LBP erscheint nach den proinflammatorischen Zytokinen im Plasma, ist jedoch länger in der Zirkulation nachweisbar als diese. Erhöhte LBP-Konzentrationen konnten bei Patienten mit Bakteriämie, Sepsis und im septischen Schock nachgewiesen werden [138–141]. Die diagnostische Relevanz der zirkulierenden LBP-Konzentrationen wird kontrovers diskutiert. Obwohl in den experimentellen Studien dem LBP eine protektive Rolle bei Infektion und Sepsis zugeschrieben wird, konnte in einigen Studien kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Mortalität und LBP-Plasmakonzen-

trationen gezeigt werden [139, 142]. Erste Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass LBP ein Marker infektiösen Erkrankungen ist und geeignet sein könnte zur Differenzierung zwischen SIRS und Sepsis [143–146]. Allerdings zeigte sich in einer anderen Studie keine diagnostische Wertigkeit der LBP-Konzentrationen zur Unterscheidung zwischen infektiöser und nichtinfektiöser Ursache einer Sepsis [147]. Im Gegensatz hierzu weisen Studien mit pädiatrischen Patienten darauf hin, dass LBP-Konzentrationen spezifische Infektionsmarker darstellen. So konnten bei Patienten zwischen 2 Monaten und 17 Jahren erhöhte LBP-Spiegel mit bakteriellen Infektionen assoziiert werden. Auch bei Neugeborenen konnten LBP-Konzentrationen als Marker einer beginnenden Sepsis nachgewiesen werden [148–151]. Innerhalb der ersten 48 Stunden erwiesen sich hier die LBP-Konzentrationen als bessere Marker der Sepsis im Vergleich zum PCT [150]. Auch bei Frühgeborenen sind LBP-Konzentrationen bereits 12 Stunden nach Geburt Marker zur Erkennung einer Infektion [152]. Um die unterschiedliche diagnostische Bedeutung von LBP-Konzentrationen bei Kindern und Erwachsenen, im Vergleich zu anderen Entzündungsmarkern zu klären, sind weitere Vergleichsstudien in größeren Kollektiven notwendig.

Metabolische Marker

Bereits vor vielen Jahren wurden bei systemischen Entzündungen zahlreiche Stoffwechselveränderungen beobachtet. Cuthbertson [153] beschrieb einen erhöhten Protein- und Fettbedarf sowie eine Konservierung von Wasser und Salz bei Traumatpatienten. Ähnliche Veränderungen zeigen sich bei Patienten mit schweren Infektionen und in der postoperativen Phase nach schweren operativen Eingriffen [154]. In der frühen Phase der Sepsis ist eine deutliche Veränderung der hepatischen Proteinsynthese nachweisbar. Während einerseits die Produktion der Akute-Phase-Proteine steigt, nehmen die Hauptproteinklassen wie Albumin und damit die Gesamteiweiß-Konzentration ab. Ursachen hierfür ist unter anderem eine hohe Proteolyse, verursacht durch die Entzündungsmediatoren und einen deutlich gesteigerter Energiebedarf während der Entzündung, zur Deckung des intermediären Stoffwechsels [155, 156]. Im weiteren Verlauf der Sepsis kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Proteinspeicher, die noch Monate später nachweisbar ist [157].

Zusammen mit dem Proteinverlust ist im Verlauf der Sepsis eine ausgeprägte Hyperglykämie nachweisbar. Ursache für diese Stressinduzierte Hyperglykämie ist unter anderem eine gesteigerte Freisetzung von katabolischen Hormonen, wie z.B. Glucagon, Epinephrine, Cortison, Growth Hormone und IGF (Insulin-like growth factor). Vor allem proinflammatorischer Zytokine führen darüber hinaus über eine Hemmung der Lipoproteinlipase zu einem Anstieg der zirkulierenden Triglyzer-

ide und freien Fettsäuren. Die hierdurch induzierte periphere Insulinresistenz führt schließlich zur Hyperglykämie. Vice versa kann die akute Hyperglykämie selbst immunmodulatorisch wirken. Über eine unkontrollierte Freisetzung inflammatorischer Zytokine sowie eine Hemmung der Aktivität neutrophiler Granulozyten kommt es zu einer erhöhten Infektanfälligkeit [158]. Zahlreiche experimentelle und klinische Studien zeigen, dass eine engmaschige Überwachung der Hyperglykämie zusammen mit einer konsequenten Insulintherapie die Mortalität bei Sepsis deutlich senken kann. Die verminderte Mortalität ist assoziiert mit einer geringeren Inzidenz von Multiorganversagen und Bakteriämien [159–161]. Allerdings müssen Insulin bedingte Hypoglykämien in diesem Zusammenhang vermieden werden [162, 163]. Obwohl der Glukosestoffwechsel und die daraus resultierenden Glukose-Homöostase durch die Entzündungsreaktion entscheidend beeinflusst werden, ist der diagnostische Nutzen der Glucosepiegel im Plasma zur Beurteilung der Sepsis eingeschränkt.

Sepsis und Cholesterin

Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts beobachteten einige Arbeitsgruppen einen transienten Abfall des Cholesterins im Rahmen entzündlicher Lungenerkrankungen [164, 165]. Vor allem Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand wiesen hier besonders niedrige Cholesterinkonzentrationen auf. In diesen frühen Arbeiten wurde postuliert, dass die Hypocholesterinämie mit der Schwere der Infektion korreliert, die Hypocholesterinämie durch einen gesteigerten Verbrauch von Cholesterin bedingt ist und dass Cholesterin durch Neutralisierung von Toxinen während der Inflammation antitoxisch wirkt.

Erhöhte Cholesterinkonzentrationen sind assoziiert mit erhöhter Inzidenz von koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt und koronarer Mortalität. Viele epidemiologische Studien beschreiben jedoch eine U-förmige Beziehung zwischen Serumcholesterinkonzentration und Gesamtmortalität [166]. Während bei hoher Cholesterinkonzentration die Mortalität auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt wird, lässt sich die erhöhte Mortalität im Bereich niedriger Serumcholesterinkonzentration durch nichtkardiovaskuläre Ursachen wie Infektionen und Tumoren erklären. In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Abnahme der Cholesterinkonzentration im Zusammenhang mit einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen wie Verbrennungen, bakteriellen Infektionen, Sepsis, post-traumatisch und nach schweren Operationen [167–172] beobachtet. Insbesondere bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis wurden sehr niedrige Cholesterinkonzentrationen unter 100 mg/dL beobachtet [168]. Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus nicht vollständig aufgeklärt ist, sprechen neuere Daten dafür, dass die Hypocholesterinämie eine Folge der komplexen Veränderungen des Lipoproteinstoffwechsels bei entzündlichen Erkrankungen ist.

Eine inverse Korrelation zwischen Cholesterin und Mortalität konnte erstmals 1994 in einer großen Zahl von hospitalisierten Patienten dokumentiert werden [173]. Diese inverse Korrelation zeigt sich jedoch erst bei deutlich verminderter Cholesterinkonzentration unter 120 mg/dL. Verminderte Cholesterinkonzentrationen sind ein typisches Merkmal hospitalisierter Patienten und treten mit einer Inzidenz von ca. 50% auf. Um die diagnostische Bedeutung von Cholesterin bei Sepsispatienten aufzuklären, haben wir bei Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen, Cholesterin-Serum-Konzentrationen in Relation zu klinischen Scores, inflammatorischen Mediatoren und der Mortalität untersucht. Hier zeigt sich eine eindeutig inverse Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung, gemessen mit dem Elebute-Score [174] als Marker der Schwere der Sepsis sowie auch der Mortalität einerseits und Cholesterinkonzentrationen andererseits. Deutlich verminderte Cholesterinspiegel unter 80 mg/dL sind mit einem Elebute-Score von 14 ± 5 (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) assoziiert, wohingegen Patienten mit Cholesterinkonzentrationen über 120 mg/dL signifikant geringere Elebute-Score (7 ± 4) aufweisen. Darüber hinaus weisen Patienten mit niedrigen Cholesterinkonzentrationen eine höhere Mortalität auf. So betrug in dieser Studie die Mortalität bei Patienten mit einer Cholesterinkonzentration unter 80 mg/dL 77% und unter 50 mg/dL Gesamtcholesterin bereits 100%. Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit Cholesterinkonzentrationen über 120 mg/dL eine Mortalität von unter 20% auf.

Wie in Abbildung 1 an dem Beispiel einer A-Streptokokken-Sepsis dargestellt, ist der Cholesterinabfall bereits wenige Stunden nach Beginn der Sepsis zu ver-

zeichnen und erreicht innerhalb von 12 Stunden sehr niedrige Werte um 50 mg/dL. Während TNF und etwas später auch IL-6-Plasmakonzentrationen im weiteren Verlauf allmählich absinken, persistieren die niedrigen Cholesterinkonzentrationen im schweren klinischen Bild der Sepsis. Erst mit der Besserung des klinischen Bildes steigen auch die Cholesterinkonzentrationen wieder an. Dies deutet darauf hin, dass die systemische Cholesterinkonzentration nicht nur die Schwere der Erkrankung repräsentiert, sondern auch den weiteren Krankheitsverlauf prognostizieren kann. Um diese Beobachtung zu verifizieren, wurden bei Patienten mit Chemotherapie induzierter Neutropenie die Cholesterinkonzentrationen im Verlauf bestimmt [175]. Diese Patientengruppe wurde gewählt, da sie während der neutropenischen Phase ein hohes Risiko für inflammatorische Komplikationen aufweisen, die gleichzeitig mit einer hohen Mortalität assoziiert sind [176]. Abbildung 2 zeigt den Verlauf der Cholesterinkonzentrationen dieser Patienten vor der Chemotherapie, im Fieberanstieg und, bei den überlebenden Patienten, bei Entlassung. Alle Patienten wiesen im Fieberanstieg einen Cholesterinabfall auf. Patienten, die verstarben, zeigten jedoch einen kontinuierlichen Abfall des Cholesterins innerhalb der ersten acht Tage nach Fieberanstieg, wohingegen bei den Patienten, die überlebten, ein signifikanter Anstieg der Cholesterinkonzentrationen beobachtet werden konnte. Anhand des Cholesterinverlaufes während inflammatorischer Erkrankungen kann somit nicht nur die Schwere der Erkrankung beurteilt werden, sondern auch die Prognose abgeschätzt werden. Insgesamt zeigen diese klinischen Daten, dass der Abfall der Cholesterinkonzentrationen im

Abbildung 1 Beispielhafter Verlauf von TNF, IL-6 und Cholesterin im Serum bei einer Patientin mit A-Streptokokken-Sepsis.

Abbildung 2 Verlauf der Cholesterin-Serumkonzentration bei neutropenischen Patienten mit Fieberanstieg in Relation zur Mortalität. *signifikant geringer gegenüber überlebenden Patienten die überlebten, $p < 0,05$ [175].

Rahmen akutentzündlicher Prozesse mit einer verstärkten Freisetzung inflammatorischer Mediatoren, mit einem schweren inflammatorischen Krankheitsbild und mit erhöhter Mortalität assoziiert ist. Als Ursache hierfür wird eine mögliche protektive Rolle von Cholesterin im Rahmen inflammatorischer Erkrankungen vermutet, die in einer Vielzahl von experimentellen Tier- und In-vitro-Studien nachgewiesen wurde.

Aufgrund der verminderten Konzentration des Cholesterins bei Patienten mit Sepsis haben wir in eigenen Untersuchungen überprüft, ob eine Ratio zwischen protektiven Cholesterinkonzentrationen und proinflammatorischen Zytokinkonzentrationen die Prognose besser vorhersagen kann als die einzelner Parameter. Tatsächlich konnten wir bei 84 Patienten mit Sepsis zeigen, dass Cholesterin/IL-6-Ratio nicht nur hochsignifikant zwischen Patienten, die überleben und denen die nicht überleben, unterscheidet (Tabelle 2). Spezifität und Sensitivität der Cholesterin/IL-6 Ratio liegen ebenfalls höher als die der Cholesterin- oder IL-6-Konzentrationen allein. Bei dem vorliegenden Sepsiskollektiv konnte durch die Cholesterin/IL-6-Ratio eine Subgruppe mit einer Ratio > 4 identifiziert werden, die eine Mortalität von 0% aufwies. Patienten mit einer Ratio < 4 wiesen dagegen eine Mortalität von über 70% auf. Inwieweit eine solche Ratio aus inflammatorischen und metabolischen Markern geeignet

ist, Hochrisikopatienten zu identifizieren, die beispielsweise von einer immunmodulatorischen Therapie profitieren, muss in weiteren Studien mit größeren Kollektiven gezeigt werden.

Zusammenfassung und Ausblick

Frühe Optimierung der hämodynamischen Verhältnisse, gezielte Antibiose sowie gegebenenfalls schnelle chirurgische Sanierung des Infektionsherdes gehören zu den Eckpfeilern der Sepsistherapie. Trotz einiger Therapiefortschritte, beispielsweise durch eine moderate Steroidgabe oder die Modulation der Gerinnung, bleibt die Mortalität der Sepsis seit vielen Jahrzehnten unverändert hoch. Insbesondere immunmodulatorische Therapien mit monoklonalen Antikörpern lieferten enttäuschende Ergebnisse. Ein möglicher Grund für dieses therapeutische Versagen könnte das Fehlen geeigneter Biomarker der Entzündung sein. Die wesentlichen Aufgaben von Biomarkern bei Entzündungen sind:

1. Früherkennung entzündlicher Komplikationen/Ereignisse
2. Nachweis einer infektiösen Ursache
3. Beurteilung der Schwere der Erkrankung
4. Beurteilung des immunologischen Status

Wie aus den vorherigen Kapiteln ersichtlich ist, gibt es keinen einzelnen Marker, der alle diese Aufgaben erfüllen kann. Allerdings konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass einige der neueren Biomarker einen hohen diagnostischen Stellenwert haben und durchaus in der Lage sind, die Prognose von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen zu verbessern. So konnte gezeigt werden, dass PCT nicht nur der zur Zeit am besten geeignete Marker bakterieller Infektionen ist, sondern anhand des Verlaufes der Plasmakonzentrationen die anti-infektive Therapie optimiert werden kann. Der Anstieg der zirkulierenden IL-6-Konzentrationen stellt dagegen die zurzeit am frühesten nachweisbare Reaktion auf eine entzündlichen Komplikation dar. Da die einzelnen Parameter also jeweils nur bestimmte diagnostische Aspekte abdecken, erscheint es nahe liegend, durch Kombination der bekannten Parameter eine Verbesserung der diagnostischen Aussage zu erreichen. Durch engmaschiges Überwachen der IL-6-Konzentrationen kann beispielsweise eine Entzündung frühzeitig erkannt werden, deren Ursache dann durch schnelles Einleiten

Tabelle 2 IL-6-Konzentration, Cholesterinkonzentration und Cholesterin/IL-6 Ratio in Relation zum Überleben bei Patienten mit Sepsis.

	Überlebt (n=48)	Verstorben (n=36)	p
IL-6 [pg/mL]	249 (30–3465)	1138 (85–8939)	< 0.001
Chol. [mg/dL]	108 (48–257)	82 (42–144)	0.017
Chol./IL-6 [mg/ng $\times 10$]	4.27 (0.31–41.67)	0.93 (0.06–3.60)	< 0.001

diagnostischer Maßnahmen wie mikrobiologischer Abstriche, bildgebende Verfahren und der Messung von PCT einer gezielten Therapie zugeführt werden. Im weiteren Verlauf können durch Marker der Schwere der Erkrankung (z.B. PCT) oder Mortalitätsmarker (z.B. Cholesterin) nicht nur Hochrisikogruppen identifiziert werden, sondern anhand der Verlaufsbeobachtung eine Therapiekontrolle durchgeführt werden. So weist bei Sepsispatienten ein Anstieg des zirkulierenden Cholesterins auf eine Verbesserung der Prognose durch die bestehende Therapie hin. Ein Abfall des zirkulierenden Cholesterins oder eines weiteren Anstiegs des PCTs könnte dagegen Anlass geben, die aktuell eingeleitete Therapie zu überdenken. Zukünftig sind Studien notwendig, die einen Nutzen solcher kombinierter Strategien für die Patienten nachweisen können.

Literatur

- Billiau A, Vandekerckhove F. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. *Eur J Clin Invest* 1991;21:559–73.
- Tracey KJ, Lowry SF. The role of cytokine mediators in septic shock. *Adv Surg* 1990;23:123–8.
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138–50.
- Ward PA. Role of the complement in experimental sepsis. *J Leukoc Biol* 2007; [Epub ahead of print].
- Chiolero R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 1997;13:45S–51S.
- Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis* 1991;163:937–45.
- Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:129–34.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
- Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63–78.
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33:606–18.
- Reinhart K, Brunkhorst F, Bone H, Gerlach H, Grundling M, Kreyman G, et al. Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI); Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG). Diagnosis and therapy of sepsis. Guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine. *Internist (Berl)* 2006;47:356, 358–60, 362–8, passim.
- Old LJ. Der Tumor-Nekrose-Faktor. *Spektrum der Wissenschaft* 1988;42–51.
- Gery I, Gershon RK, Waksman BH. Potentiation of cultured mouse thymocyte response by factors released by peripheral leucocytes. *J Immunol* 1971;107:1778–80.
- Balkwill FR. Interferons. *Lancet* 1989;13:1060–3.
- Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci* 1975;72:3666–70.
- Cohen S. Cell mediated immunity and the inflammatory system. *Hum Pathol* 1976;7:249–64.
- Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines. *Chest* 2000;118:503–8.
- Tracey KJ, Lowry SF. The role of cytokine mediators in septic shock. *Adv Surg* 1990;23:123–8.
- Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 1994;45:491–503.
- van der Poll T, Jansen J, van Leenen D, von der Mohlen M, Levi M, ten Cate H, et al. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical sepsis and experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 1993;168:955–60.
- Mathison JC, Wolfson E, Ulevitch RJ. Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest* 1988;81:1925–37.
- Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: an updated review of its biology. *Crit Care Med* 1993;21:S415–22.
- Marano MA, Fong Y, Moldawer LL, Wei H, Calvano SE, Tracey KJ, et al. Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:32–8.
- Offner F, Philippe J, Vogelaers D, Colardyn F, Baele G, Baudrihay M, et al. Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *J Lab Clin Med* 1990;116:100–5.
- Fraunberger P, Walli AK, Seidel D. Cytokine analysis. What is feasible—what is useful? *Internist (Berl)* 2001;42:35–46.
- Spinaz GA, Keller U, Brockhaus M. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor (TNF) in relation to circulating TNF during experimental endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;90:533–6.
- Neilson D, Kavanagh JP, Rao PN. Kinetics of circulating TNF-alpha and TNF soluble receptors following surgery in a clinical model of sepsis. *Cytokine* 1996;8:938–43.
- Pilz G, Fraunberger P, Appel R, Kreuzer E, Werdan K, Walli A, et al. Early prediction of outcome in score-identified, postcardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations. *Crit Care Med* 1996;24:596–600.
- Fraunberger P, Nagel D, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. *Crit Care Med* 2000;28:3574–5.
- Van-Zee KJ, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowry SF. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:4845–9.
- Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremier KE, Fung VP, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993;151:1548–61.
- Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1697–702.
- Dinarello CA. Interleukin-1beta. *Crit Care Med* 2005;33:S460–2.
- Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988;81:1162–72.

35. Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, Roll M, Wickerts CJ, Wretling B. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. *J Infect Dis* 1995;172:296–301.
36. Le JM, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989;61:588–602.
37. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *J Am Med Assoc* 1995;274:58–65.
38. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86:1243–54.
39. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock* 2006;26:10–2.
40. Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:S124–8.
41. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001;16:83–96.
42. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavaillon JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 1991;88:1747–54.
43. Faist E, Storck M, Hültner L, Redl H, Ertl W, Walz A, et al. Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery* 1992;112:562–72.
44. Wolk K, Docke WD, von Baehr V, Volk HD, Sabat R. Impaired antigen presentation by human monocytes during endotoxin tolerance. *Blood* 2000;96:218–23.
45. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delperio JR, Houvenaeghel G, Martin C, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* 2002;89:1450–6.
46. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002;6:298–305.
47. Randow F, Syrbe U, Meisel C, Krausch D, Zuckermann H, Platzer C, et al. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1995;181:1887–92.
48. Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, Nathan C. Deactivation of macrophages by transforming growth factor-beta. *Nature* 1988;334:260–2.
49. Ayala A, Meldrum DR, Perrin MM, Chaudry IH. The release of transforming growth factor-beta following haemorrhage: its role as a mediator of host immunosuppression. *Immunology* 1993;79:479–84.
50. Hamon G, Mulloy RH, Chen G, Chow R, Birkenmaier C, Horn JK. Transforming growth factor-beta 1 lowers the CD14 content of monocytes. *J Surg Res* 1994;57:574–8.
51. Perrella MA, Hsieh CM, Lee WS, Shieh S, Tsai JC, Patterson C, et al. Arrest of endotoxin-induced hypotension by transforming growth factor beta1. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:2054–9.
52. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683–765.
53. Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS Jr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem* 1999;274:31868–74.
54. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 1991;174:915–24.
55. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, Ducarme M, Gerard C, Delvaux A, et al. Interleukin-10 controls interferon-gamma and tumor necrosis factor production during experimental endotoxemia. *Eur J Immunol* 1994;24:1167–71.
56. Standiford TJ, Strieter RM, Lukacs NW, Kunkel SL. Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia. Cooperative effects of macrophage inflammatory protein-2 and tumor necrosis factor. *J Immunol* 1995;155:2222–9.
57. Berg DJ, Kuhn R, Rajewsky K, Muller W, Menon S, Davidson N, et al. Interleukin-10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the Schwartzman reaction but not endotoxin tolerance. *J Clin Invest* 1995;96:2339–47.
58. Sewnath ME, Olszyna DP, Birjmohun R, ten Kate FJ, Gouma DJ, van Der Poll T. IL-10-deficient mice demonstrate multiple organ failure and increased mortality during *Escherichia coli* peritonitis despite an accelerated bacterial clearance. *J Immunol* 2001;166:6323–31.
59. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002;30:S58–63.
60. Lehmann AK, Halstensen A, Sornes S, Rokke O, Waage A. High levels of interleukin 10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immun* 1995;63:2109–12.
61. Leff JA, Wilke CP, Furman MJ, Bodman ME, Repine JE. Interleukin-1 pretreatment prevents interleukin-1-induced lung leak in rats. *Am J Physiol* 1995;268:L12–6.
62. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 1998;352:1271–7.
63. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662–4.
64. Fischer E, Marano MA, Van Zee KJ, Rock CS, Hawes AS, Thompson WA, et al. Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in *Escherichia coli* septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;89:1551–7.
65. Hinshaw LB, Tekamp-Olson P, Chang AC, Lee PA, Taylor FB, Murray CK, et al. Survival of primates in LD100 septic shock following therapy with antibody to tumor necrosis factor (TNF alpha). *Circ Shock* 1990;30:279–92.
66. Hinshaw LB, Emerson TE Jr, Taylor FB Jr, Chang AC, Duerr M, Peer GT, et al. Lethal *Staphylococcus aureus*-induced shock in primates: prevention of death with anti-TNF antibody. *J Trauma* 1992;33:568–73.
67. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985;229:869–71.
68. Fisher CJ Jr, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P, et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1993;21:318–27.

69. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor- α in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996; 24:1431–40.
70. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF- α MAb Sepsis Study Group. *J Am Med Assoc* 1995;273:934–41.
71. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998;351:929–33.
72. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm Zwaveling J, Smithes M, Vincent JL, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001;29:765–9.
73. Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF, et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group. *J Am Med Assoc* 1997;277:1531–8.
74. Abraham E, Laterre PF, Garbino J, Pingleton S, Butler T, Dugernier T, et al. Lenercept Study Group. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001;29:503–10.
75. Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *J Am Med Assoc* 1994;271:1836–43.
76. Fisher CJ Jr, Opal SM, Lowry SF, Sadoff JC, LaBrecque JF, Donovan HC, et al. Role of interleukin-1 and the therapeutic potential of interleukin-1 receptor antagonist in sepsis. *Circ Shock* 1994;44:1–8.
77. Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, Pribble JP, Bone RC, Emmanuel G, et al. IL-1RA Sepsis Syndrome Study Group. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med* 1994;22:12–21.
78. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997;25:1115–24.
79. Minnich DJ, Moldawer LL. Anti-cytokine and anti-inflammatory therapies for the treatment of severe sepsis: progress and pitfalls. *Proc Nutr Soc* 2004;63:437–41.
80. Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002;34:1084–93.
81. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095–100.
82. Eichacker PQ, Parent C, Kalil A, Esposito C, Cui X, Banks SM, et al. Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1197–205.
83. Schinkel C, Licht K, Zedler S, Schinkel S, Fuchs D, Faist E. Perioperative treatment with human recombinant interferon- γ : a randomized double-blind clinical trial. *Shock* 2001;16:329–33.
84. Agnes A, Zippel K, Zuckermann H, Docke WD, Volk HD, Muller JM. Immune stimulation with G-CSF (Neupogen) in septic patients with immunoparalysis. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115:1077–9.
85. Williams MA, Withington S, Newland AC, Kelsey SM. Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo. *J Infect Dis* 1998;178:1421–33.
86. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- γ treatment. *Nat Med* 1997;3: 678–81.
87. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwakpenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998;351:950–3.
88. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176–80.
89. Carrol ED, Thomson AP, Jones AP, Jeffers G, Hart CA. A predominantly anti-inflammatory cytokine profile is associated with disease severity in meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2005;31:1415–9.
90. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF- κ B. *Annu Rev Cell Biol* 1994;10: 405–55.
91. Ghosh S. Regulation of inducible gene expression by the transcription factor NF- κ B. *Immunol Res* 1999;19: 183–9.
92. Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS. Nuclear factor κ B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998;24:1131–8.
93. Schmitz ML, Baeuerle PA. Multi-step activation of NF- κ B/Rel transcription factors. *Immunobiology* 1995; 193:116–27.
94. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, Jilmer T, Mannel D, et al. Role of NF κ B in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997;100:972–85.
95. Schlaak JF, Barreiros AP, Pettersson S, Schirmacher P, Meyer Zum Buschenfelde KH, Neurath MF. Antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF- κ B abrogate fulminant septic shock induced by *S. typhimurium* in mice. *Scand J Immunol* 2001;54: 396–403.
96. Fukuma K, Marubayashi S, Okada K, Yamada K, Kimura A, Dohi K. Effect of lazaroide U-74389G and methylprednisolone on endotoxin-induced shock in mice. *Surgery* 1999;125:421–30.
97. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guibaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515–8.
98. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:458–61.
99. Oberholzer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogel-sang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by

- lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999;134:49–55.
100. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605–8.
101. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:363–8.
102. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999;3:45–50.
103. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977–83.
104. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607–13.
105. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:1–9.
106. Brunkhorst FM, Karzai W, Reinhart K. Diagnostic approach to sepsis-state of the art. *Zentralbl Chir* 2002;127:165–73.
107. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.
108. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1737–41.
109. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004;8:R234–42.
110. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
111. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1996–2003.
112. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: reduction of unnecessary antibiotics by measurement during an outbreak. *Arch Pediatr* 2002;9:358–64.
113. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7.
114. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
115. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9–19.
116. Herrmann W, Ecker D, Quast S, Klieben M, Rose S, Marzi I. Comparison of procalcitonin, sCD14 and interleukin-6 values in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:41–6.
117. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48–53.
118. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res* 2004;53:158–63.
119. 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.
120. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469–72.
121. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stuber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 2006;14:1241–5.
122. Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakainen PA, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007;142:134–42.
123. Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007;194:35–9.
124. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and c-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock* 2007; Epub ahead of print.
125. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bartsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000;28:2793–8.
126. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396–402.
127. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decoeche K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002;30:757–62.
128. Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2002;28:1606–12.
129. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, et al. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005;23:488–93.
130. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgoz S, Tore O, Goral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with

- community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:481–91.
131. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006;97:503–8.
 132. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
 133. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:555–60.
 134. Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H, Daebritz S, Tiete A, Kozlik-Feldmann R, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:349–54.
 135. 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.
 136. Jack RS, Fan X, Bernheiden M, Rune G, Ehlers M, Weber A, et al. Lipopolysaccharide-binding protein is required to combat a murine gram-negative bacterial infection. *Nature* 1997;389:742–5.
 137. Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *J Clin Invest* 1998;101:2065–71.
 138. Froom AH, Dentener MA, Greve JW, Ramsay G, Buurman WA. Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia. *J Infect Dis* 1995;171:1250–7.
 139. Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997;4:113–6.
 140. Opal SM, Scannion PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, et al. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:1584–9.
 141. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute-phase marker: lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med* 1999;37:271–4.
 142. Zweigner J, Gramm HJ, Singer OC, Wegscheider K, Schumann RR. High concentrations of lipopolysaccharide-binding protein in serum of patients with severe sepsis or septic shock inhibit the lipopolysaccharide response in human monocytes. *Blood* 2001;98:3800–8.
 143. Sablotzki A, Borgermann J, Baulig W, Friedrich I, Spillner J, Silber RE, et al. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and markers of acute-phase response in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) following open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:273–8.
 144. Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet* 2004;363:1608–10.
 145. Masia M, Gutierrez F, Llorca B, Navarro JC, Mirete C, Padilla S, et al. Serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein as a biochemical marker to differentiate microbial etiology in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2004;50:1661–4.
 146. Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006;10:R53.
 147. Prucha M, Herold I, Zazula R, Dubska L, Dostal M, Hildebrand T, et al. Significance of lipopolysaccharide-binding protein (an acute phase protein) in monitoring critically ill patients. *Crit Care* 2003;7:R154–9.
 148. Ubenauf KM, Krueger M, Henneke P, Berner R. Lipopolysaccharide binding protein is a potential marker for invasive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:159–62.
 149. Berner R, Füll B, Stelter F, Drose J, Müller HP, Schütt C. Elevated levels of lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in plasma in neonatal early-onset sepsis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:440–5.
 150. Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein in critically ill neonates and children with suspected infection: comparison with procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein. *Intensive Care Med* 2004;30:1454–60.
 151. Orlikowsky TW, Trüg C, Neunhoffer F, Deperschmidt M, Eichner M, Poets CF. Lipopolysaccharide-binding protein in noninfected neonates and those with suspected early-onset bacterial infection. *J Perinatol* 2006;26:115–9.
 152. Behrendt D, Dembinski J, Heep A, Bartmann P. Lipopolysaccharide binding protein in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F551–4.
 153. Cuthbertson DP. Alterations in metabolism following injury: part I. *Injury* 1980;11:175–89.
 154. Hassett J, Border JR. The metabolic response to trauma and sepsis. *World J Surg* 1983;7:125–31.
 155. Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Iscra F, Gullo A, et al. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition* 1997;13:52S–7S.
 156. Plank LD, Hill GL. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma. *World J Surg* 2000;24:630–8.
 157. Hart DW, Wolf SE, Mlcak R, Chinkes DL, Ramzy PI, Obeng MK, et al. Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery* 2000;128:312–9.
 158. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33:1624–33.
 159. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
 160. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151–9.
 161. Lipsett PA. The importance of insulin administration in the critical care unit. *Adv Surg* 2006;40:47–57.
 162. Henderson WR, Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ. Hyperglycemia in acutely ill emergency patients—cause or effect? *CJEM* 2006;8:339–43.
 163. Brunkhorst FM, Reinhart K. Intensive insulin therapy in the ICU: benefit versus harm? *Intensive Care Med* 2007;33:1302.
 164. Chaffard A, Richet C, Grigaut A. La Cholestérolémie au cours de la Tuberculose pulmonaire. *Compt rend Soc Biol* 1911;ixx:276.
 165. Kipp HA. Variation in the cholesterol content of the serum in pneumonia. *J Biol Chem* 1920;215.
 166. Jacobs DR Jr. Why is low blood cholesterol associated with risk of nonatherosclerotic disease death? *Annu Rev Public Health* 1993;14:95–114.

167. Coombes EJ, Shakespeare PG, Batstone GF. Lipoprotein changes after burn injury in man. *J Trauma* 1980;20:971–5.
168. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986;32:142–5.
169. Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkila E, Taskinen MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections. *Metabolism* 1988;37:859–65.
170. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ, et al. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996;24:584–9.
171. Elliott DC, Wiles CE 3rd. Low lipid concentrations in critical illness: hypocholesterolemia among trauma patients. *Crit Care Med* 1997;25:1437–9.
172. Akgun S, Ertel NH, Mosenthal A, Oser W. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute-phase response. *J Lab Clin Med* 1998;131:103–8.
173. Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig* 1994;72:939–43.
174. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983;70:29–31.
175. Fraunberger P, Hahn J, Holler E, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol levels in neutropenic patients with fever. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:304–7.
176. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323–32.