

Kinderklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Kinderklinik Schwabing
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Emmrich)

**Gastroenteritis und Hämolytisch-urämisches Syndrom
im Kindesalter
Wertigkeit von Interleukin-1-Rezeptorantagonist und Procalcitonin
in der Diagnostik**

Miriam Dmoch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer
2. Univ.-Prof. Dr. P. Emmrich

Die Dissertation wurde am 15.12.2000 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 16.05.2001 angenommen.

Gewidmet meinen Eltern
Norbert und Renate Dmoch
und meinem Bruder Manuel Dmoch

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	4
1.1	Bedeutung inflammatorischer Mediatoren im Kindesalter	4
1.2	Grundlagen zu Interleukin-1-Rezeptorantagonist	5
1.3	Grundlagen zu Procalcitonin	8
1.4	Gastroenteritis und hämolytisch-urämisches Syndrom	11
1.5	Zielsetzung der Arbeit	15
2.	Material und Methoden	16
2.1	Patienten und Datenerhebung	16
2.2	Probenentnahme und -verarbeitung	19
2.3	Grundprinzip des ELISA	20
2.4	IL-1ra-Messung	21
2.5	Prinzip der PCT-Bestimmung	24
2.6	Statistik	25
3.	Ergebnisse	26
3.1	Erregerspektrum und Klinik bei Gastroenteritiden	26
3.2	Laborergebnisse bei Gastroenteritiden	30
3.3	Interleukin-1-Rezeptorantagonist bei Gastroenteritiden	31
3.3.1	Bezug von IL1-ra zu Erregerspektrum und Klinik	31
3.3.2	Zusammenhang von IL1-ra mit Laborparametern	37
3.4	Procalcitonin bei Gastroenteritiden	38
3.4.1	Bezug von Procalcitonin zu Erregerspektrum und Klinik	38
3.4.2	Zusammenhang von Procalcitonin mit Laborparametern	44

3.5	Zusammenfassender Vergleich von IL1-ra und PCT mit CRP, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bei Gastroenteritiden	45
3.6	IL1-ra – Konzentrationsunterschiede bei Gastroenteritis und hämolytisch-urämischem Syndrom	51
3.7	Verlauf von IL1-ra bei hämolytisch-urämischem Syndrom	54
3.8	PCT – Konzentrationsunterschiede bei Gastroenteritis und hämolytisch-urämischem Syndrom	55
4.	Diskussion	58
4.1	Interleukin-1-Rezeptorantagonist bei infektiöser Gastroenteritis	58
4.2	Procalcitonin bei infektiöser Gastroenteritis	67
4.3	Interleukin-1-Rezeptorantagonist bei hämolytisch-urämischem Syndrom	75
4.4	Procalcitonin bei hämolytisch-urämischem Syndrom	77
5.	Zusammenfassung	79
6.	Literaturverzeichnis	81
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	90
8.	Lebenslauf	92
9.	Danksagung	93

1. EINLEITUNG

1.1 Bedeutung inflammatorischer Mediatoren im Kindesalter

Besonders im Kindesalter ist es durch ein oft sehr schnelles Fortschreiten des Krankheitsprozesses bei Infektionen wichtig, frühzeitig eine Diagnose stellen zu können bzw. über die Information zu verfügen, ob eine schwere, unter Umständen sofort zu therapierende, Erkrankung vorliegt.

Die Bestimmung von Inflammationsparametern im Serum, die Minuten bis Stunden nach Invasion eines Pathogens in den Organismus ausgeschüttet werden, kann eine Information über den Zustand und die Aktivität des Immunsystems liefern.

Bisher konzentrierte man sich dabei hauptsächlich auf die Bestimmung von Leukozytenzahl, Differentialblutbild und C-reaktivem Protein (CRP). Diese Parameter sind jedoch weniger gut geeignet, den Schweregrad einer Infektion zu beurteilen, da das Ausmaß ihrer Veränderung im Blut nicht immer in verlässlichem Zusammenhang mit der Schwere bzw. dem Verlauf der Infektion steht [Meisner 1996]. Fragestellungen, ob eine lokale Infektion sich systemisch auszubreiten droht oder ob ein bakterieller oder viraler Erreger vorliegt, können durch die bisher vorhandenen Möglichkeiten oft nur unzureichend beantwortet werden. Gerade die Frage nach bakterieller oder viraler Infektion ist insofern wichtig, als daß eine überflüssige Antibiotikagabe den Patienten erspart bleibt oder eine Krankheitsverkürzung durch eine frühzeitige antibakterielle Therapie ermöglicht wird.

Aus diesen Gründen ist es erforderlich, weitere schnell und preiswert aus dem Serum zu bestimmende Parameter zu etablieren, die ein Entzündungsmonitoring ermöglichen, als Verlaufsparemeter dienen und einen Hinweis auf die Infektionsart (bakteriell oder viral) geben können.

Im Folgenden haben wir deshalb zwei „neuere“ Parameter, Procalcitonin (PCT) und Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL1-ra), untersucht.

1.2 Grundlagen zu Interleukin-1-Rezeptorantagonist

Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL1-ra) ist der erste beschriebene natürlich vorkommende Zytokinantagonist, der spezifisch die Aktivität von Interleukin 1 (IL-1) inhibiert [Arend 1993]. Sein Auftreten ist eng an die Konzentrationserhöhung von IL-1 gekoppelt. Der genaue Regulationsmechanismus und seine Funktion sind nach wie vor unklar, es ist jedoch nachweislich ein Protein, dessen Auftreten eine inflammatorische Reaktion des Organismus widerspiegelt [Dinarello 1993].

Zytokine sind 10-25 KD große Peptide, die von aktivierten T-Zellen und diversen anderen Zellen während der natürlichen und spezifischen Immunantwort freigesetzt werden und proinflammatorische, immunregulatorische und die Hämatopoese steuernde Funktionen haben. Sie sind wichtig für Reparaturmechanismen von Gewebeschäden oder die Lokalisation von Entzündungszellen. Der komplexe Mechanismus einer Aktivierung des Zytokinsystems wird durch Lipoproteine, Lipide und α 2-Makroglobuline gehemmt, um überschüssige Immunreaktionen und damit eventuelle Schäden des Organismus zu limitieren. Diese wirken jedoch meist nicht spezifisch auf IL-1 (wie IL1-ra), sondern auch auf andere Zytokine wie IL-6 oder IL-2 [Dinarello 1991].

Um die Struktur und Physiologie von IL1-ra zu verstehen, ist ein kurzer Exkurs zu dem von ihm antagonisierten Zytokin IL-1 erforderlich:

Es existieren zwei Formen von IL-1, IL-1 α und IL-1 β , die trotz ihrer nur beschränkten Sequenzhomologie (26%) an den gleichen Oberflächenrezeptor binden, die gleiche biologische Aktivität besitzen und beide viele Effekte auf verschiedenste Zielzellen hervorrufen können (T-Zellaktivierung, B-Zellaktivierung durch IL-6-Induktion, erhöhte IL-2 Expression, Lymphokin-Genexpression, etc.) [Dinarello 1991].

IL-1 α verbleibt teilweise membrangebunden im Zytosol der Zelle, während IL-1 β von der Zelle in den Extrazellulärraum ausgeschüttet wird, um systemisch zu zirkulieren [Dinarello 1991].

IL-1 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das hauptsächlich von dem Monozyten-Makrophagen-System produziert wird und einen Schlüsselmediator von Entzündungsreaktionen darstellt. Es induziert Wirtsantworten auf Infektionen wie Fieber, Neutrophilie, erhöhtes zirkulierendes Cortisol und die hepatische Akute-Phase-Proteinsynthese. Gesteigerte Produktion von IL-1 erfolgt bei septischen Prozessen, Schüben von rheumatoider Arthritis, Hämodialyse, Transplantatabstossung und experimenteller Endotoxinämie [Dinarello 1991].

Für IL-1 ist ein natürlich vorkommender, spezifischer Antagonist bekannt, der IL1-ra.

1985 wurde IL1-ra erstmals beschrieben, damals als ein Molekül von 22-25 kDa, das eine IL-1 hemmende Bioaktivität besitzt und von menschlichen Monozyten, die auf adherentem IgG kultiviert wurden, produziert wird [Arend 1985]. Etwas später konnte der IL-1-Inhibitor auch im Urin von Patienten mit myelomonozytärer Leukämie oder Fieber gefunden werden [Balavoine 1986, Seckinger 1987]. Das Protein ist inzwischen identifiziert, seine cDNA geklont und ein rekombinantes 17-kDa grosses rIL-1ra-Protein konnte in Escherichia coli produziert werden [Eisenberg 1990].

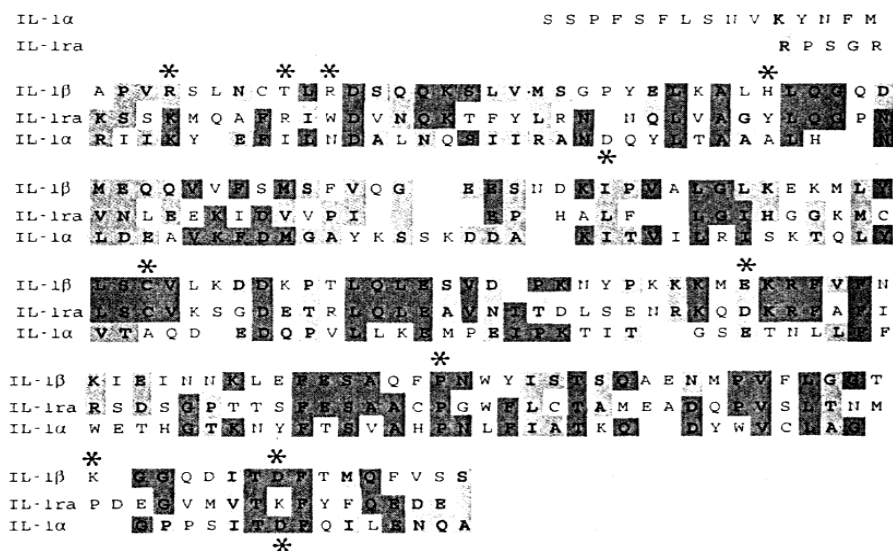


Abbildung 1: Aminosäuredarstellung von menschlichem IL-1β, IL1-ra und IL-1α
(Dinarello 1991, S. 1641)

Seine Struktur ähnelt IL-1 α und IL-1 β (26 - 30 % Nukleotidsequenzhomologie zu IL-1 β und 19 % zu IL-1 α ; siehe Abb.1) [Arend 1991a]. Der Antagonist wird ebenfalls von Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems produziert und ist fähig, an membrangebundene IL-1-Rezeptoren zu binden, ohne selbst einen agonistischen Effekt hervorzurufen. Arend et al konnten beweisen, daß IL1-ra und IL-1 β interessanterweise von der selben Zellpopulation (Monozyten) produziert werden, jedoch einer zeitlich versetzten Regulation unterliegen [Arend 1991b].

IL1-ra ist ein natürlich vorkommender Inhibitor der Interleukin-1-Wirkung, der mit IL-1 um den IL-1-Rezeptor konkurriert.

Ein besonderes Merkmal dieses Zytokins liegt in seinem schnellen Konzentrationsanstieg nach Erkrankungsbeginn und in seiner hohen Halbwertszeit im Serum nach Endotoxinämie (Spitzenkonzentrationen nach 2-4 Stunden, Konzentrationsabfall nach 24 Stunden), wodurch es sich von jedem anderen bekannten Zytokin unterscheidet [Granowitz 1991].

Bei experimenteller Inflammation (nicht ausschließlich bakterieller Art) sowie bei entzündlichen oder nicht entzündlichen Erkrankungen wie Sepsis, chronischen rheumatischen Erkrankungen oder Gewebeverletzungen zirkuliert IL1-ra in hohen Konzentrationen im Sinne eines Akute-Phase-Proteins. [Gabay 1997]. Fischer et al schlugen daher vor, daß es denkbar sei, dieses Polypeptid als differentialdiagnostisches Werkzeug bei diversen Infektionen wie Peritonitiden, Abszessen, etc. zu nutzen [Fischer 1992]. Ob es auch bei anderen infektiösen Erkrankungen (wie beispielsweise Gastroenteritiden) in meßbarer Konzentration zirkuliert und inwieweit sich auch dann noch differentialdiagnostische Aussagen zur Entwicklung eines HUS (als schwerer Erkrankung) treffen lassen, wird in vorliegender Studie untersucht. Hieraus würde sich ein möglicher diagnostischer Nutzen ergeben.

1.3 Grundlagen zu Procalcitonin

Procalcitonin (PCT), ein Prohormon von Calcitonin, wurde erstmals 1993 im Serum von Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen in hohen Konzentrationen ohne nachweisbare gleichzeitige Calcitoninerhöhung gemessen [Assicot 1993].

Es handelt sich dabei um ein Glykoprotein, bestehend aus 116 Aminosäuren (Molekulargewicht 13 kD). Sein Syntheseweg beginnt mit der Preprocalcitoninbildung, aus dem durch proteolytische Spaltung PCT gebildet wird (Abb. 2).

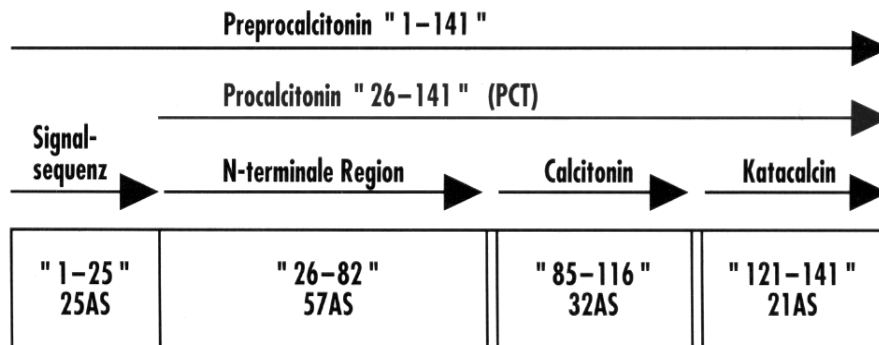


Abbildung 2: Preprocalcitonin, PCT und Fragmente

(Meisner 1996, S.15); AS=Aminosäuren;

Aus Preprocalcitonin entsteht durch proteolytische Spaltung Procalcitonin, im folgenden Schritt entstehen Katalcalcin, Calcitonin, die N-terminale Region und die Signalsequenz

Unter physiologischen Bedingungen wird posttranslational in den C-Zellen der Schilddrüse PCT in reifes Calcitonin (32 Aminosäuren), Katalcalcin und ein N-terminales Ende gespalten und sezerniert, wie in Abbildung 3 dargestellt ist [Le Moulec 1984].

Durch systemische bakterielle und parasitäre Infektionen induziertes und in hohen Konzentrationen nachweisbares PCT stammt nur zu einem geringen Teil aus den C-Zellen der Schilddrüse, da selbst nach Thyreoidektomien Patienten mit Sepsis große

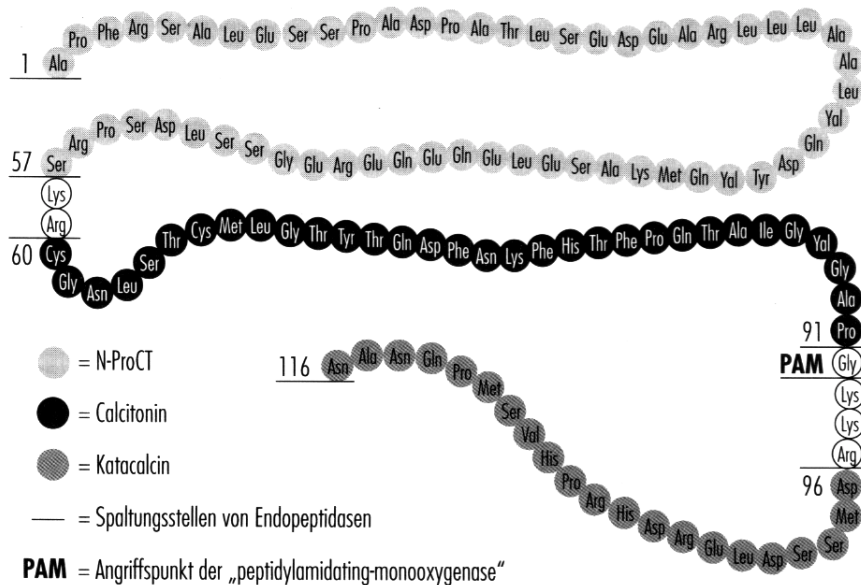


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Aminosäuresequenz von PCT

(Meisner 1996, S.13)

Mengen PCT bilden können [Assicot 1993]. Es ist stabil und wird unter diesen Bedingungen nicht zu aktivem Calcitonin umgebaut [Meisner 1996].

Der genaue Synthesort von PCT bei normalen Calcitoninwerten unter diesen pathologischen Bedingungen ist noch immer unbekannt.

Mittels Katalcalcinantikörpern wurde allerdings eine procalcitoninähnliche Aktivität in menschlichen Leukozyten nachgewiesen [Oberhoffer 1997].

Ein weiterer Produktionsort könnte in den neuroendokrinen Zellen und im Lungengewebe lokalisiert sein [Becker 1993, Nylen 1996].

Es wird vermutet, daß unter septischen Bedingungen die gezielte proteolytische Spaltung von PCT im Golgi-Apparat durch den Einfluß von Endotoxinen und Zytokinen unterbleibt und vermehrt PCT und seine Fragmente im Blut erscheinen [Meisner 1996].

Die Spitzenkonzentration nach experimenteller Endotoxininjektion wird nach 6 Stunden erreicht, der Konzentrationsabfall beginnt nach 24 Stunden, der Parameter ist im Plasma somit relativ stabil [Dandona 1994].

Im Vergleich zu Zytokinen erfolgt bei PCT eine geringer ausgeprägte Downregulation bei andauernder Inflammation. Es fällt langsamer bei schweren persistierenden Infektionen auf den Normwert ab und spiegelt somit länger den Verlauf wider.

PCT ist ein inflammatorischer Marker, der sich unter anderem dadurch auszeichnet, bei schweren bakteriellen Infektionen erhöht zu sein. Bei viralen Infektionen ist eine Konzentrationserhöhung im Serum in der Regel nicht auszumachen [Assicot 1993].

Bei gesunden, erwachsenen Probanden ist PCT im Serum kaum nachweisbar (< 0,1 ng/ml), während es bei schweren bakteriellen, parasitären und pilzbedingten Infektionen auf Werte über 100 ng/ml ansteigt. Eine pathologische PCT-Erhöhung wird bei Erwachsenen ab einem Wert von 2-3 ng/ml definiert [Karzai 1997]. Ein Calcitoninanstieg ist dabei nie nachweisbar.

In den meisten Fällen scheint eine PCT-Erhöhung mit einer generalisierten bakteriellen Infektion und einer infektionsortfernen Organdysfunktion zusammenzuhängen. Die wichtigste Anwendung von PCT ist die Verlaufsbeurteilung von Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen (MODS). Hier hat sich PCT im Vergleich zu den üblichen immunologischen Parametern als sehr nützlich erwiesen, da der Plasmakonzentrationsverlauf sehr eng mit Auftreten, Schweregrad und Verlauf der inflammatorischen Reaktion assoziiert ist [Gramm 1995].

Bei örtlichen Infektionen oder Befall nur eines Organs ist PCT kaum oder nur leicht erhöht. Nach Einsatz einer Antibiotikatherapie und bei Rückgang der Infektion vermindert sich auch die PCT-Konzentration im Serum [Assicot 1993].

Für Kinder existieren bisher wenige Ergebnisse bezüglich dieses Parameters, ebenso wurden bisher keine PCT-Werte bei Kindern mit der Diagnose einer infektiösen Gastroenteritis bestimmt. Die Frage nach bakterieller oder viraler Genese, der Krankheitsschwere oder der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines enteropathischen hämolytisch-urämischen Syndroms könnte durch den Einsatz dieses Parameters beantwortet werden. Die vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit der Bedeutung von PCT bei diesen Fragestellungen.

1.4 Gastroenteritis und hämolytisch-urämisches Syndrom

Infektiöse Gastroenteritiden sind nach wie vor eine wichtige Ursache der Morbidität im Kindesalter. Durch moderne Labormethoden können viele Mikroorganismen als Pathogene erkannt werden. Es ist durchaus möglich, auch durch klinische Symptome einen Hinweis auf die Erreger zu erhalten. So konnte beobachtet werden, daß die Rotavirusdiarrhoe durch einen plötzlichen Beginn von Erbrechen, hohem Fieber, Dehydratation und einer mittleren Dauer der Gastroenteritis von 5,9 Tagen gekennzeichnet ist.

Enterische Adenoviren verursachen typischerweise eine längere Krankheitsdauer von im Mittel 10,8 Tagen.

Abdominelle Schmerzen, blutige Stühle, prolongierte Durchfälle (durchschnittlich 14,1 Tage), Leukozytose und eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit sind pathognomonisch für bakterielle Gastroenteritiden.

Gemischte Infektionen (mehr als ein Keimnachweis im Stuhl) verursachen längere Durchfälle (Mittelwert 8,0 Tage) als Rotaviren, die Schwere der Erkrankung ist jedoch oft weniger ausgeprägt [Uhnoo 1986].

Diese vier verschiedenen Gruppen wurden auch in vorliegender Studie getrennt untersucht.

Gastroenteritiden sind zwar lokoregionale Erkrankungen, ziehen jedoch Reaktionen des Immunsystems wie Erhöhung von Entzündungsparametern, Fieber und Reduzierung des Allgemeinzustands mit sich.

In der Regel bedürfen Gastroenteritiden keiner antibiotischen Therapie, dennoch ist bei schweren Verläufen ein medikamentöses Eingreifen zu empfehlen, weswegen eine frühe Diagnose des Erregers oft wünschenswert ist.

Zum anderen sind gefährliche Folgeerkrankung bakterieller Gastroenteritiden bekannt (siehe unten), die eine frühe Identifizierung des Keims erforderlich machen, um unter anderem hygienische Maßnahmen für die Umgebung einleiten zu können.

Da die üblichen Entzündungsmarker allein bei der Fragestellung nach viraler oder bakterieller Genese oft insuffizient reagieren, ist es wünschenswert, neue Parameter auf diesem Gebiet zu etablieren.

In Deutschland sind die zweithäufigsten bakteriellen Enteritiserreger, zusammen mit *Campylobacter*, die enterohämorrhagischen *E. coli* (EHEC) [Prager 1998]. Eine Infektion mit diesen Erregern erfolgt hauptsächlich über die Nahrung nach Verzehr von unzureichend gegartem Rinderhack oder unpasteurisierter Milch [Karch 1989].

Als eine seltene schwere extraintestinale Komplikation einer solchen Gastroenteritis durch EHEC ist das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) bekannt. Der wichtigste humanpathogene Serovar ist weltweit *E. coli* O157:H7. Es existieren sorbitfermentierende (SF) und nichtsorbitfermentierende (NSF) Stämme von *E. coli* O157. Allen EHEC ist die Fähigkeit zur Bildung von sogenannten Shigatoxinen (bzw. Verotoxin) gemeinsam, die für die Entstehung des HUS von wichtiger Bedeutung sind. Karmali et al konnten erstmals zeigen, daß Gastroenteritiden durch verotoxinbildende EHEC-Stämme in ursächlichem Zusammenhang mit der Entwicklung eines enteropathischen HUS stehen [Karmali 1985].

Unter Verotoxin versteht man ein Zytotoxin, das von EHEC gebildet wird und dessen toxische Wirkung erstmals bei Kontakt mit Verozellen (Affennierzellen) beobachtet wurde [Karmali 1985]. Auf Grund seiner Ähnlichkeit mit dem Toxin von *Shigella dysenteriae* Typ 1 existiert der Begriff des Shiga-like Toxin (SLT), heute benutzt man die Bezeichnung Shigatoxin (Stx). Es gibt zwei Untergruppen, Stx1 und Stx2, wobei sich die Gruppe Stx2 noch in die Varianten des klassischen Stx2 und in Stx2c, Stx2d, Stx2e und Stx2f aufteilen läßt [Karch 1999]. Sie wirken als potente Inhibitoren der Proteinbiosynthese eukaryonter Zellen. Ein weiterer Pathogenitätsfaktor ist die LEE-Pathogenitätsinsel auf dem EHEC-Chromosom, die für die Bildung sogenannter „attaching and effacing“ Läsionen an Enterozyten verantwortlich ist. Durch diese haben die EHEC-Stämme die Fähigkeit, die Mikrovilli der Epithelzellen zu zerstören und becherartige Ausstülpungen zu bilden, über die die Bakterien mit den eukaryonten Zellen eng interagieren können. Desweiteren besitzen die EHEC-

Stämme Plasmide, die für das EHEC-Hämolysin (HlyA) kodieren. Die genaue Pathogenese des HUS ist jedoch noch weitgehend ungeklärt.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit HUS im Kindesalter liegt bei 3,4 Jahren (Median 2,3 Jahren, Studie mit 107 Patienten); die Komplikation HUS tritt bei Jungen und Mädchen in gleicher Häufigkeit auf [Karch 1992]. Sie ist charakterisiert durch die Leitsymptome akute hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und akute Nephropathie und gilt als die häufigste Ursache eines akuten Nierenversagens im Kindesalter.

Das enteropathische HUS manifestiert sich nach einer kurzen Gastroenteritis, meist einer blutigen Kolitis, und ist charakterisiert durch eine erneute Verschlechterung des Allgemeinzustands mit Blässe und akutem Nierenversagen. Die Symptomatik ist ähnlich der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura, bei der jedoch neurologische Veränderungen im Vordergrund stehen und die bevorzugt im Erwachsenenalter auftritt. Pathogenetisch wird eine Läsion des vaskulären Endothels vermutet, die eine thrombotische Mikroangiopathie nach sich zieht und zur Entstehung einer Anämie mit fragmentierten Erythrozyten, einer massiven LDH-Erhöhung, einem Haptoglobinverbrauch, einer Thrombozytopenie und ansteigenden Serumkreatinin- und Harnstoffkonzentrationen führt [Levin 1989]. In der Folge treten durch die intravasale Mikrothrombenbildung Ischämien oder Infarzierungen verschiedener Organe auf. Spätkomplikationen sind unter anderem die chronische Nierenfunktionseinschränkung, die terminale Niereninsuffizienz, die arterielle Hypertonie, die endokrine und exokrine Pankreasinsuffizienz.

Das klinische Spektrum einer Infektion mit EHEC reicht theoretisch von einer symptomlosen Ausscheidung über die hämorrhagische Kolitis bis hin zur Entwicklung eines HUS [Bitzan 1990].

Die Letalität dieser Erkrankung konnte zwar durch symptomatische Therapieversuche gesenkt werden, es treten jedoch immer wieder ernste Verläufe und Todesfälle auf, so daß der Schwerpunkt der aktuellen Forschung auf der frühen Diagnose dieses Syndroms liegt.

Eine Möglichkeit zur frühen Diagnose einer HUS liegt primär in der Identifizierung einer Gastroenteritis als EHEC-Infektion. Hierbei ist die Einbindung von Entzündungsmarkern zur Differentialdiagnose zwischen verschiedenen Gastroenteritiserregern essentiell. Desweiteren sollten diagnostische Serumparameter etabliert werden, die die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines HUS nach einer EHEC-Infektion frühzeitig anzeigen können.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit sollen die Möglichkeiten und Grenzen der Infektionsdiagnostik mit PCT und IL1-ra im Kindesalter untersucht werden, insbesondere hinsichtlich der Differenzierung viraler und bakterieller Gastroenteritiden. Anhand einer kleinen Untergruppe von Kindern mit HUS soll zusätzlich festgestellt werden, ob sich diese beiden immunologischen Marker auch bei dieser Diagnose sinnvoll einsetzen lassen.

Speziell sollen folgende Fragen geklärt werden:

- in wieweit PCT und IL1-ra auch bei lokalen Erkrankungen, wie infektiösen Gastroenteritiden im Kindesalter, Konzentrationsanstiege aufweisen,
- welche Rolle dabei Alter und Geschlecht spielen,
- ob eine Differenzierung zwischen bakterieller, viraler und parasitärer Genese mittels PCT und IL1-ra möglich ist,
- ob ein Bezug zum klinischen Zustand der Patienten darstellbar ist,
- wie die Marker mit anderen Laborparametern korrelieren,
- ob PCT und IL1-ra im Vergleich mit CRP, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bei der Differenzierung zwischen verschiedenen Gastroenteritiserregern besser geeignet sind,
- ob die Höhe von PCT und IL1-ra im Serum im Vergleich zu CRP, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bei einer homogenen Gruppe von Kindern mit Gastroenteritis deutlicher die Schwere der Erkrankung widerspiegeln kann,
- ob eine prognostische Aussage zum Risiko, ein HUS bei STX-positiver oder negativer Gastroenteritis zu entwickeln, durch PCT und IL1-ra-Bestimmungen zu treffen ist,
- wie sich die IL1-ra-Konzentration im Verlauf des hämolytisch-urämischen Syndroms verändert.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten und Datenerhebung

In die Untersuchung wurden Kinder aufgenommen, deren Blutproben im Rahmen einer Routineblutentnahme bei der Verdachtsdiagnose Gastroenteritis oder HUS gesammelt wurden und bei denen sich die Diagnose im Folgenden bestätigte.

Die Blutproben der 61 Kinder dieser Gruppe im Alter von 0 bis 17 Jahren wurden im Zeitraum vom 23. 10. 1996 bis zum 18. 2. 1998 von der Infektionsstation (ein Patient befand sich auf der pädiatrischen Intensivstation) der Kinderklinik Schwabing der Technischen Universität München bezogen. 39 der Kinder waren männlich, 22 weiblich.

Bei den Kindern wurde aus der jeweils ersten Stuhlprobe während des stationären Aufenthaltes Material in das Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Krankenhaushygiene des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing zur Routinekeimdiagnostik, in das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg (Prof. Dr. Karch) sowie in das Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Technischen Universität München (Prof. Dr. Pfeffer) geschickt. In den beiden letztgenannten Zentren wurde einerseits eine genaue Differenzierung der enteropathogenen E.coli (Tab.2) und andererseits eine Diagnostik mittels Gensonden, Toxinnachweisen und Nachweis von freiem fäkalem Verotoxin zur exakten Bestimmung des EHEC-Stammes (Tab.3) vorgenommen.

Das gesamte Spektrum der durchgeführten Stuhldiagnostik ist aus Tabelle 1, 2 und 3 ersichtlich.

Salmonella	Shigella	Campylobacter	EHEC
Verotoxin	Clostridien	Clostridientoxin	Parasiten
Rotaviren	Adenoviren		

Tabelle 1: Erregerspektrum im Rahmen der Stuhldiagnostik

(Mikrobiologisches Institut Krankenhaus München-Schwabing)

Mittels PCR (Polymerase-Chain-Reaction) Nachweis von
EHEC , hierbei Differenzierung von SLT-I bzw. SLT-II möglich
ETEC
EPEC
EIEC
EaggEC
EAST-1 Pathogene Bedeutung unklar

Tabelle 2: Toxinnachweis enteropathogener E.coli mittels PCR

(Mikrobiologisches Institut Rechts der Isar)

EHEC=Enterohämorrhagische E.coli, SLT-I=Shigalike-Toxin-I, SLT-II=Shigalike-Toxin-II, ETEC=Enterotoxische E.coli, EPEC=Enteropathogene E.coli, EIEC=Enteroinvasive E. coli EaggEC=Enteroaggregative E.coli, EAST-1= hitzestabiles Toxin I erstmals aus enteroaggregativen E.coli isoliert, jedoch nicht auf diese pathogene Gruppe beschränkt.

Durchgeführter Test	Bedeutung
Verozelltest	Toxinnachweis über Verozellzytotoxizitätstest aus Stuhlfiltrat
ST I	Shigatoxin I-Sonde
ST II	Shigatoxin II-Sonde
ST II c	Shigatoxin II c-Sonde
eae	Nachweis des eae-Gens mittels Sonde (liegt auf LEE-Pathogenitätsinsel, siehe Kap.1.4)
EHEC-hly	Nachweis des plasmidkodierten Gens
Sorbitfermentation	Kultur zur Differenzierung von SF und NSF (siehe Kap.1.4)
Enterohämolysinbildung	Kultur auf Enterohämolysinagar

Tabelle 3: Toxinnachweis (Mikrobiologisches Institut Würzburg),

Nachgewiesene Toxine aus dem Stuhl; ST I=Shigatoxin I, ST II=Shigatoxin II, ST IIc=Shigatoxin IIc, eae=eae-Gen, EHEC-hly=EHEC-Hämolysin-Gen

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte retrospektiv aus den Krankenakten. Sie beinhaltete Alter, Geschlecht, Dauer des Aufenthaltes, Aufnahmezustand in Form von Körpertemperatur, klinisch erfaßbarer Exsikkosezeichen, aktueller Stuhlfrequenz und spezifischen Gewichts des Urins am ersten stationären Tag.

Dokumentiert wurde, welche Infektionsart vorlag, welcher Keim gefunden wurde bzw. welches Institut welche Befunde erhoben hatte. Der weitere Verlauf der Erkrankung

wurde berücksichtigt, indem untersucht wurde, ob eine hämorrhagische Gastroenteritis vorlag, eine antibiotische Therapie nötig wurde bzw. von welcher Art und Dauer, wie lange die Temperaturerhöhung anhielt, wie viele Tage die Gastroenteritis bestand und wie hoch die Stuhlfrequenz bei Entlassung war. Der Tag 0 wurde hier, wie auch bei den HUS-Patienten, als Tag des Beginns der Gastroenteritis, bzw. des Erkrankungsbeginns definiert.

Aus den Akten konnten die bei Aufnahme bestimmten Blutwerte wie Leukozytenzahl, neutrophile Granulozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP), Natrium, Kreatinin und Albumin entnommen werden.

Bei den 12 Patienten mit der Diagnose eines HUS wurden Blutentnahmen sowohl bei Aufnahme als auch in etwa dreitägigem Abstand berücksichtigt, der Tag ab Krankheitsbeginn wurde dokumentiert.

2.2 Probenentnahme und -verarbeitung

Den Kindern beider Gruppen wurden jeweils 3 ml venöses Blut in handelsüblichen EDTA-Blut Röhrchen (Sarstedt, Nürnberg) abgenommen und innerhalb einer Stunde in das Klinisch Chemische Institut des Krankenhaus Schwabing geschickt, dort abesert und für maximal 24 Stunden im Gefrierschrank bei -20° gelagert. Anschließend erfolgte die Aufteilung des Serums auf drei Aliquote zu je 600 μ l und die weitere Lagerung bis zur Zytokinmessung bei -70°C .

PCT wurde durch die Firma Brahms Diagnostica GmbH mittels immunoluminometrischer Testung bestimmt.

Die Messung von IL1-ra erfolgte mit Unterstützung der Firma Biosource Europa S.A. im Labor für Mikrobiologie des Krankenhaus Rechts der Isar, Technische Universität München, auf selbstbeschichteten ELISA-Platten.

2.3 Grundprinzip des ELISA

Der ELISA (Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay) gehört zu den Immunosorbentests und basiert auf einer Antigen-Antikörperreaktion, bei der im Fall des Sandwich-ELISA ein spezifischer Antikörper fest an Vertiefungen einer Plastikplatte (Mikrotiterplatte) gebunden wird. Darüber wird Patientenserum aufgebracht, in dem sich die zu bestimmenden Antigene befinden und mit den Antikörpern verbinden. Durch wiederholte Waschvorgänge wird das überschüssige Serum entfernt und ein weiterer Antikörper kann über den gebundenen Antigen-Antikörperkomplex gegeben werden. Dieser Detektionsantikörper bindet sich an jedes im Erstschrift gebundene AG-AK-Molekül (Sandwichkomplex) und ist im Fall des ELISA mit einem Enzym gekoppelt (Abb. 4). Die Enzymaktivität, die von der Menge der gebundenen Ak-AG-Ak-Moleküle abhängig ist, wird nach Zugabe eines Substrates, das durch das Enzym zu einem Farbstoff umgewandelt wird, quantitativ photometrisch gemessen. Anhand einer Standardkurve, die durch Messung von Standards mit bekannten Konzentrationen aufgestellt wird (Eichkurve), können unbekannte Serumkonzentrationen abgelesen werden.

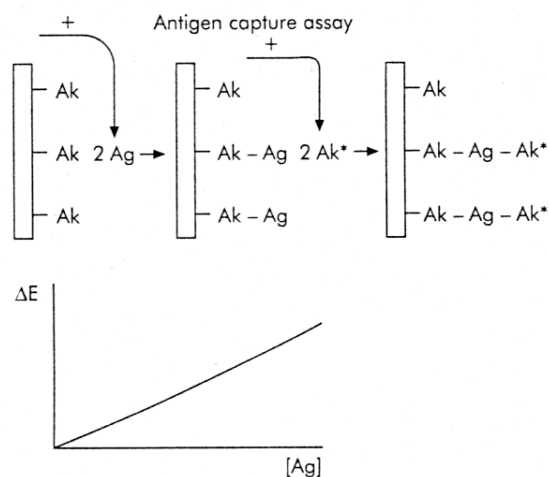


Abbildung 4: Das Prinzip des Sandwich-ELISA

(aus Lothar T., Labor und Diagnose, 1998, S.1471)

An eine feste Phase liegen Antikörper (Ak) gegen das zu bestimmende Antigen (Ag) der Probe vor. Nach Zugabe der Probe wird das gesamte korrespondierende Antigen gebunden. Zur Messung der gebundenen Antigenmenge wird ein markierter Ligand in Form eines Enzym-markierten

Zweitantikörpers (Ak*) hinzugegeben. Dieser bindet unter Bildung eines Sandwich an das in Antikörperbindung vorliegende Antigen. Für einen bestimmten Konzentrationsbereich besteht eine lineare Beziehung zwischen der Antigenkonzentration und der Enzymaktivität (E).

2.4 IL-1ra-Messung

Die Bestimmung des IL1-ra erfolgte quantitativ auf selbstbeschichteten ELISA-Platten mit dem Human IL1-ra CytoSets der Firma Biosource Europa S.A.

Primär erfolgte die Konstituierung des IL1-ra-Antikörpers. Dazu wurde der gereinigte Antikörper mit Beschichtungspuffer zu einer Konzentration von 1 µg/ml rekonstituiert.

Eine hoch proteinbindende Mikrotiter-ELISA-Platte (Typ Nunc Maxisorp, Kopenhagen, Dänemark) wurde jeweils mit 100 µl des IL1-ra-Antikörper beschichtet und für 18 Stunden bei 2 - 8° C inkubiert. Nach viermaligem Waschen mit 400 µl Waschpuffer wurden die Bindungsplätze mit jeweils 300 µl Blockierungspuffer aufgefüllt und 2 Stunden bei Raumtemperatur (20 - 25°C) stengelassen. Der Blockierungspuffer wurde dann entfernt und die Platte viermal mit je 400 µl Waschpuffer pro Vertiefung ausgewaschen.

Die Patientenproben mußten zu diesem Zeitpunkt schon zu Zimmertemperatur aufgetaut worden sein, um eine umgehende Verarbeitung zu gewährleisten. Notwendig waren pro Patient 200 µl Serum.

Daraufhin erfolgte die Bestückung der Platte mit den jeweiligen Proben zu je 100 µl in doppelter Ausführung sowie der Standards, ebenfalls in doppelter Ausführung, die für die Festlegung einer Standardkurve nötig waren. Ein Platz wurde für die Farbstoffleerprobe (blank) frei gelassen, in einen Platz wurden lediglich 100 µl des Assaypuffers als Substratleerprobe gegeben und im weiteren wie eine normale Probe behandelt.

Die Standards wurden zu je 100 µl in den Konzentrationen 50 pg/ml, 130 pg/ml, 320 pg/ml, 800 pg/ml, 1300 pg/ml, 2000 pg/ml, 2800 pg/ml aufgebracht.

Der nächste Schritt beinhaltete die sofortige Zugabe von 50 µl biotiniliertem Antikörper in einer Konzentration von 0,4 µg/ml als Detektionsantikörper. Das Vitamin Biotin kann chemisch leicht an alle Antikörper gebunden werden (Biotinilierung), ohne

daß es deren Struktur und Wirkung verändert. Es zeigt zudem eine hohe Bindungskraft für Streptavidin, ein Protein aus *Streptomyces avidinii*, das an das Enzym Peroxidase gebunden ist.

Die Platte wurde bei Zimmertemperatur und kontinuierlichem horizontalen Schütteln bei 700 rpm inkubiert und anschließend viermal mit je 400 µl Waschpuffer gewaschen. Daraufhin erfolgte die Zugabe von 100 µl Streptavidin-Horseradish Peroxidasekonjugat, das sich während einer Inkubationszeit von 30 Minuten bei Zimmertemperatur an den biotinierten Detektionsantikörper band, um später die Farbstoffumwandlung enzymatisch zu bewirken.

Nach erneutem viermaligen Waschen mit je 400 µl Waschpuffer wurde je 100 µl frisch hergestelltes Tetramethylbenzidin zugegeben, das sich im Dunkeln bei Zimmertemperatur und kontinuierlichem horizontalen Schütteln bei einer Geschwindigkeit von 700 rpm, abhängig von der Menge des vorhandenen Detektionsantikörpers und damit gebundenen Strepta-HRP, in einen gelben Farbstoff umwandelte.

Nach 30 Minuten folgte die Hinzugabe von je 50 µl einer Stoptlösung woraufhin die optische Dichte in einem Photometer innerhalb einer halben Stunde bei 450 nm (Ref. 650 nm) gemessen wurde.

Berechnet und verwendet wurde der Mittelwert der jeweiligen Doppelbestimmung der Proben und Standards. Aus den Standardwerten konnte eine Standardkurve mit der optischen Dichte auf der Ordinate und der Standardkonzentration auf der Abszisse gezeichnet werden.

Anhand dieser Kurve wurden für die jeweiligen Proben die IL1-ra-Konzentrationen abgelesen. Werte über 2800 pg/ml konnten nicht genauer bestimmt werden.

Zusammensetzung der Puffer:

- Beschichtungspuffer: 8.0 g NaCl, 1.42 g Na₂HPO₄·2H₂O, 0.2 g KH₂PO₄, 0.2 g KCl, q.s.zu 1 Liter destilliertem H₂O, pH 7,4
- Blockierungspuffer: 8.0 g NaCl, 1.42 g Na₂HPO₄·2H₂O, 0.2 g KH₂PO₄, 0.2 g KCl, 5.0 g Bovines Serumalbumin (Fraktion V), q.s. zu 1 Liter destilliertem H₂O, pH 7,4

- Assaypuffer: 8.0 g NaCl, 1.42 g Na₂HPO₄·2H₂O, 0.2 g KH₂PO₄, 0.2 g KCl, 5.0 g Bovines Serumalbumin (Fraktion V), 1 ml Tween 20, q.s. zu 1 Liter destilliertem H₂O, pH 7,4
- Waschpuffer: 9.0 g NaCl, 1 ml Tween 20, q.s. zu 1 Liter destilliertem H₂O, pH 7,4
- Stopplösung: 1.8 NH₂SO₄

Verwendete Geräte:

Waschgerät: Multi-Wash von Tricontinent scientific
 Plattenschüttler: IKA-Schüttler MTS 4 von electronic
 Photometer: Easy Reader Photometer EAR 400 AT

2.5 Prinzip der PCT-Bestimmung

Die Bestimmung von PCT erfolgte durch den LUMItest®PCT, einen immunoluminometrischen Assay. Dabei werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die PCT an zwei verschiedenen Stellen (dem Calcitonin- und dem Katalcalcinteil) binden, verwendet; einer ist lumineszenzmarkiert, der andere auf der Innenseite eines Röhrchen fixiert.

Das Serum wird in diesem Röhrchen inkubiert und das Antigen (PCT) verbindet sich mit den Antikörpern zu einem sogenannten „Sandwichkomplex“ (AK-AG-AK), der an die Röhrcheninnenseite gebunden ist (Abb. 5). Nach sorgfältigem Waschen wird der Überschuss entfernt und die Menge des gebundenen Komplexes wird durch Messung des Lumineszenzsignals in einem Luminometer bestimmt. Die Größe des Lumineszenzsignals ist direkt proportional der PCT-Konzentration im Serum. Anhand einer Standardkurve, die durch Einsatz bekannter Konzentrationen zustande kommt, kann die Messung unbekannter PCT-Werte erfolgen. Pro Messung wird (in Doppelbestimmung) 40 µl Serum benötigt, die Bestimmungsdauer beträgt 2 Stunden. Die Detektionsgrenze dieses spezifischen Assays wird mit 0,1 ng/ml angegeben und liegt somit unter dem gewöhnlichen Serumspiegel gesunder Personen.

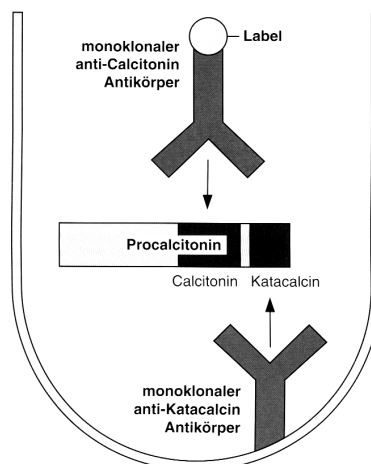


Abbildung 5: Bestimmung von PCT durch einen immunoluminometrischen Assay

(Meisner 1996, S.62); Der an die Innenseite der Röhrchen fixierte monoklonale Anti-Katalcalcine-Antikörper und der mit einem lumineszenzmarkierten Label versehene monoklonale Anti-Calcitonin-

Antikörper sind beide im Überschuß vorhanden und reagieren mit Procalcitonin zu sogenannten Sandwichkomplexen, wodurch der lumineszenzmarkierte Antikörper mit Procalcitonin an die Röhrcheninnenseite gebunden wird.

2.6 Statistik

Sämtliche Daten wurden in einer Datenbank (Access 97, Microsoft) erfaßt, die statistische Auswertung mit dem Programm SPSS 8.0 (Statistical package for the social sciences, Windows 95) durchgeführt.

Die deskriptive Statistik beinhaltete die Bestimmung der Spannweite, des Medians, des Mittelwertes sowie der Standardabweichung (angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung).

Durch den Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test wurde geprüft, ob eine Normalverteilung angenommen werden konnte.

Die Korrelationsanalyse erfolgte bei nicht normalverteilten Werten mittels Spearman-rank-test. Angegeben wurde jeweils der Korrelationskoeffizient r .

Um Zusammenhänge zwischen verschiedenen Patientengruppen zu analysieren, wurde bei Vorkommen von mehr als zwei Gruppen erst der Kruskal-Wallis-Test mit der Frage nach einer bestehenden Differenz zwischen den Gruppen benutzt. Um zu bestimmen zwischen welchen der Gruppen der Unterschied vorhanden war, wurde im nächsten Schritt der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Bei Auftreten von nur zwei Gruppen wurde ausschließlich der Mann-Whitney-U-Test benutzt.

Als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0,05$ gewählt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Erregerspektrum und Klinik bei Gastroenteritiden

Das Alter der 61 Patienten mit Gastroenteritis lag zwischen 0 und 178 Monaten, der Mittelwert betrug $35,6 \pm 42,01$ Monate, der Median lag bei 19 Monaten. Einen Überblick der Altersverteilung gibt Abbildung 6.

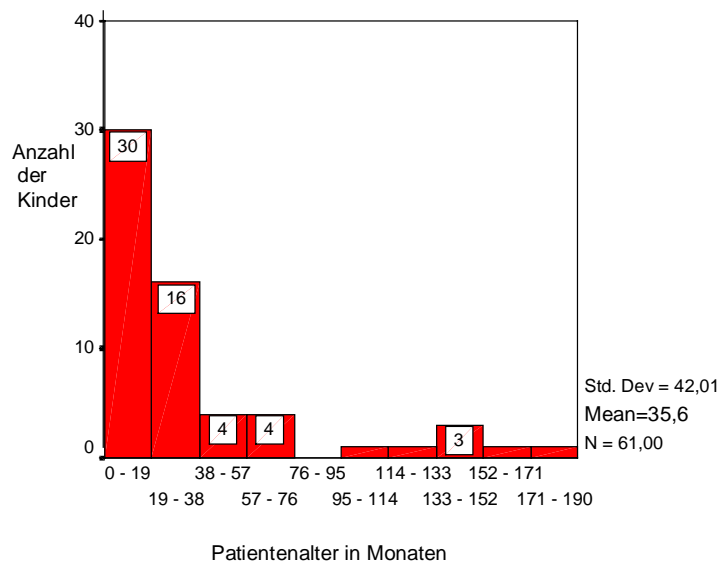


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit Gastroenteritis

(N=Anzahl der Kinder, Std.Dev= Standardabweichung, Mean= Mittelwert)

39 Kinder waren männlich, 22 weiblich. Bei allen Kindern konnte im Stuhl ein Erreger der Gastroenteritis nachgewiesen werden.

Für eine sinnvolle Einteilung der Gastroenteritiserreger ergaben sich verschiedene Möglichkeiten (siehe Kapitel 2.1, Tabelle 1).

Teilte man die Infektionsarten in bakterielle, virale, parasitäre und bakteriell-virale Infektionen ein, ergab sich die in Abbildung 7 dargestellte Verteilung.

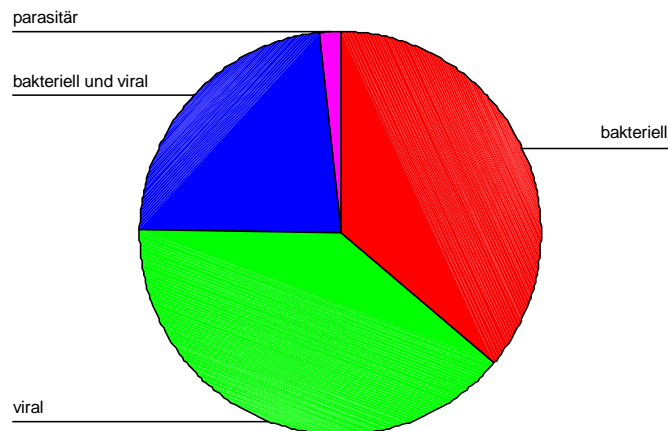


Abbildung 7: Infektionsarten bei Gastroenteritis im Kollektiv von 61 Kindern
 (n=Anzahl); bakteriell n=22, viral n=24, parasitär n=1, bakteriell und viral n=14

22 der 61 Kinder mit Gastroenteritis hatten eine bakterielle Infektion, 24 eine virale und lediglich ein Kind hatte eine parasitäre Darmerkrankung. Die Anzahl der Mischinfektionen bakterieller und viraler Genese betrug 14.

Eine weitere Einteilung der Stuhlbeefunde des Mikrobiologischen Instituts des Krankenhaus München-Schwabing nach den Haupterregergruppen Rotaviren, Salmonellen, Adenoviren und den restlichen mikrobiologischen Diagnosen, die sich meist aus Mischinfektionen zusammensetzten, zeigt Abbildung 8.

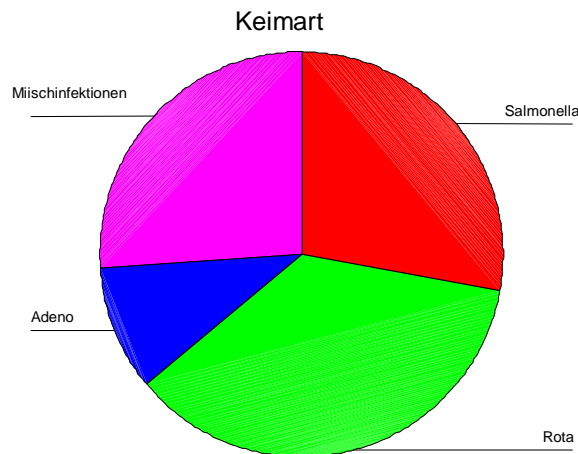


Abbildung 8: Keimspektrum bei kindlichen Gastroenteritiden – Einteilung nach Erregerhauptgruppen

(n=Anzahl); Salmonella n=17, Rotavirus n=22, Adenovirus n=6, Mischinfektionen n=16

Dabei ergaben sich 17 Salmonellainfektionen, 22 Rotavirusinfektionen, 6 Adenovirusinfektionen und 16 Mischinfektionen unterschiedlicher Genese.

Das detaillierte Erregerspektrum nach Befunden des Mikrobiologischen Instituts des Krankenhaus München-Schwabing zeigt Abbildung 9.

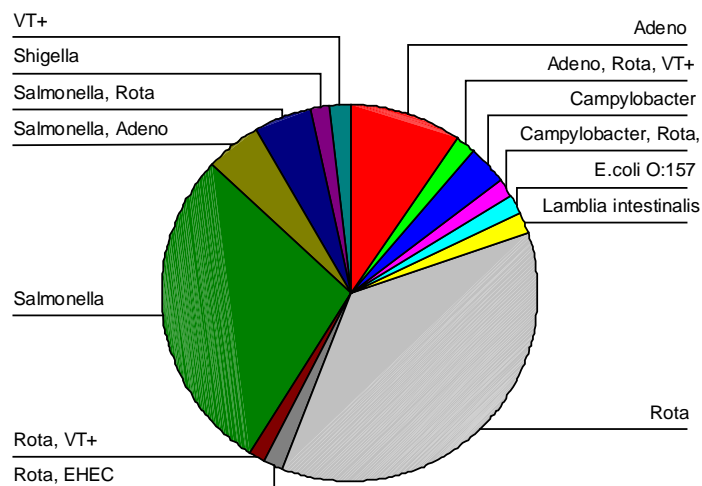


Abbildung 9: Detailliertes Keimspektrum bei kindlichen Gastroenteritiden

(n=Anzahl), Rotavirus n=22, Salmonella n=17, Adenoviren n=6, Salmonella+Rota n=3, Salmonella+Adeno n=3, Campylobacter n=2, VT+ (positiver Verotoxinnachweis) n=1, Shigella n=1,

Rota+VT+ n=1, Rota+EHEC n=1, Adeno+Rota+VT+ n=1, Campylobacter+Rota n=1, E.coli O:157 n=1, Lamblia intestinalis n=1.

Die Vergleichbarkeit der Gruppen war gewährleistet, da sich keine signifikanten Unterschiede in Alter, Geschlecht oder klinischem Zustand (definiert als initiale Temperaturerhöhung) nachweisen liessen.

Die klinische Symptomatik bei den Kindern mit Gastroenteritis wurde in Aufnahmebefund, Verlauf und Entlassungszustand unterteilt.

Der Aufnahmebefund wurde durch den Exsikkosegrad, die aktuelle Körpertemperatur und die aktuelle Stuhlfrequenz pro Tag wiedergegeben.

Der Exsikkosegrad wurde nach klinischer Untersuchung und Dokumentation des Aufnahmearztes in die drei Kategorien „keine“, „leichte“ oder „starke Exsikkose“ eingeteilt.

Von den 61 Kindern waren 30 nicht exsikkiert, bei 26 konnte eine leichte Exsikkose festgestellt werden, 5 Kinder waren stark exsikkiert.

Die Körperpertemperatur, variierte zwischen $<37,5^{\circ}\text{C}$ rektal und $>40^{\circ}\text{C}$ rektal und wurde in die Gruppen 0 ($\leq 37,5^{\circ}\text{C}$), 1 ($>37,5^{\circ}\text{C}$ und $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$), 2 ($>38,5^{\circ}\text{C}$ und $\leq 40^{\circ}\text{C}$) und 3 ($>40^{\circ}\text{C}$) eingeteilt (Median bei Gruppe 1). Die Stuhlfrequenz pro Tag bei Aufnahme lag zwischen 0 und 14 Stühlen (Median 2,5 Stühle, Mittelwert $3,28 \pm 3,06$ Stühle).

Der klinische Verlauf der Erkrankung wurde durch die Anzahl der Tage mit Diarrhoe, die Temperaturerhöhung in Tagen (Erhöhung $\hat{=}$ $>37,5^{\circ}\text{C}$, gemessen zwischen 7 und 9 Uhr morgens) und den Schweregrad der Gastroenteritis in Form einer Differenzierung zwischen „nicht hämorrhagisch“, „nicht hämorrhagisch und Hämocult +“, „mit blutigen Auflagerungen“ und „blutiger Stuhl“ charakterisiert.

Die Anzahl der Tage mit Diarrhoe lag bei dem Kollektiv von 61 Kindern zwischen 0 und 12 Tagen (Median 2,5 Tage, Mittelwert $3,13 \pm 2,8$ Tage), die Anzahl der Tage mit Temperaturerhöhung über $37,5^{\circ}\text{C}$ rektal zwischen 0 und 13 (Median 2 Tage, Mittelwert $2,4 \pm 2,21$ Tage).

34 der Kinder hatten eine nicht hämorrhagische Diarrhoe, nur bei zwei Kindern konnte dennoch ein positiver Hämocult beobachtet werden. 10 der Kinder zeigten blutige Stuhlauflagerungen und 14 Kinder blutige Stühle.

Von den Kindern mit Gastroenteritis wurden 3 Patienten antibiotisch therapiert: Ein Patient mit einer Campylobacterinfektion erhielt Monomycin. Der zweite Patient litt an einer Trippelinfektion mit Campylobacter, Adenovirus und Rotavirus: auch hier wurde Monomycin verabreicht. Das dritte Kind erhielt bei einer Salmonellengastroenteritis Penicillin.

Der Entlassungsbefund wurde durch die Stuhlfrequenz bei Entlassung wiedergegeben. Dabei traten Frequenzen von 0 bis 3 Stühlen pro Tag auf (Median 1,0 Stühle, Mittelwert $1,1 \pm 0,92$ Stühle).

3.2 Laborergebnisse bei Gastroenteritiden

Bei den 61 Kindern mit Gastroenteritis wurde im Rahmen des Routinelabors CRP aus dem Serum bestimmt. Die Werte variierten zwischen 0 und 133 mg/l (Median 10 mg/l, Mittelwert $21,67 \pm 30,64$ mg/l).

Desweiteren wurden die Leukozyten von 4,4 bis 27,6 /nl (Median 8,9 /nl, Mittelwert $9,934 \pm 4,039$ /nl), die neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild mit einer Spanne von 10 – 94% (Median 49%, Mittelwert $51,61 \pm 21,31\%$), Albumin von 2,6 bis 4,8 g/dl (Median 4,1 g/dl, Mittelwert $4,033 \pm 0,435$ g/dl) und Kreatinin von 0,3 bis 1,5 mg/dl (Median 0,5 mg/dl, Mittelwert $0,559 \pm 0,191$ mg/dl) bei den Kindern mit Gastroenteritis bestimmt.

Die Natriumwerte im Serum variierten von 129 bis 142 mmol/l (Median 137 mmol/l, Mittelwert $136,71 \pm 3,31$ mmol/l).

Aus dem Urin wurde das spezifische Gewicht mit einer Spanne von 1.001 bis 1.037 g/l (Median 1.1015 g/l, Mittelwert $1.014,79 \pm 9,42$ g/l) ermittelt.

3.3 Interleukin-1-Rezeptorantagonist bei Gastroenteritiden

IL1-ra zeigte sich unter den Patienten mit der Diagnose einer Gastroenteritis mit einer Spannweite der Meßwerte von 0 bis 2800 pg/ml, wobei der Median bei 360 pg/ml lag und der Mittelwert bei $703,98 \pm 900,64$ pg/ml.

Die gemessenen IL1-ra-Werte waren nicht normalverteilt, so daß die Korrelationsanalysen bezüglich IL1-ra unter Verwendung des Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt wurden.

Da keine Referenzgruppe existierte, wurde anhand der größten homogenen Gruppe, der Patienten mit Rotavirusgastroenteritis (N=22), untersucht, ob IL1-ra eine Altersabhängigkeit oder Geschlechtsabhängigkeit aufwies. Dies konnte statistisch nicht nachgewiesen werden.

3.3.1 Bezug von IL1-ra zu Erregerspektrum und Klinik

Bei Kindern mit bakterieller Gastroenteritis wurden die höchsten IL1-ra-Serumspiegel (Median 490 pg/ml, Spannweite 0-2800 pg/ml, Mittelwert $998,32 \pm 1025,51$ pg/ml) festgestellt, gefolgt von den Werten bei Kindern mit Virusgastroenteritiden (Median 370 pg/ml, Spannweite 0-2800 pg/ml, Mittelwert $767,83 \pm 926,63$ pg/ml) und Mischinfektionen (Median 90 pg/ml, Spannweite 0-700 pg/ml, Mittelwert $171,57 \pm 206,75$ pg/ml). Die Gruppe der parasitären Infektionen war wegen der Fallzahl von N=1 zu vernachlässigen.

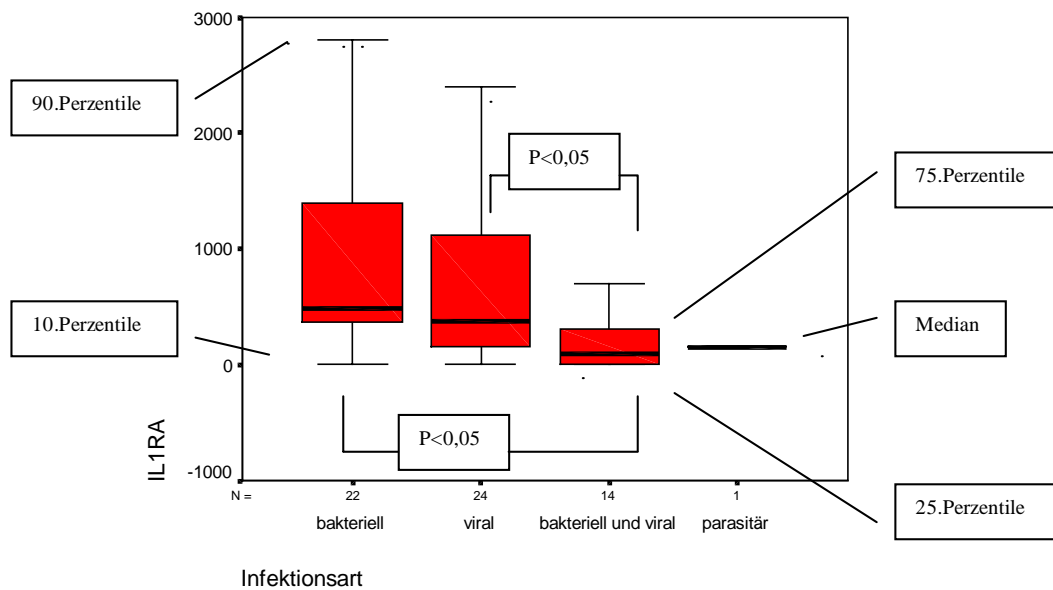


Abbildung 10: IL1-ra-Werte bei verschiedenen Infektionsarten kindlicher Gastroenteritiden

Median, 25% und 75%-Perzentilen des Boxplots sind ebenso markiert wie die 10% und 90%-Perzentile. p=Signifikanzniveau. IL1-ra in pg/ml angegeben.

Zwischen bakteriell/viralen und bakteriellen bzw. viralen Infektionen bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

Bei der statistischen Prüfung dieser Gruppen konnte festgestellt werden, daß sich die IL1-ra-Werte zwischen bakteriellen und bakteriell-viralen Erregern signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0,05$) liessen, ebenso war der Unterschied zwischen viralen und bakteriell-viralen Infektionen signifikant ($p < 0,05$, Abb. 10). Zwischen bakteriellen und viralen Gastroenteritiden ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Infektionsart	n (Anzahl)	Median (pg/ml)	Minimum-Maximum (pg/ml)	Mittelwert (pg/ml) ± Standardabweichung
Salmonella	17	500	150 - 2800	1200 ± 1080,19
Rotavirus	22	400	0 - 2800	823,91 ± 948,36
Adenovirus	6	59	0 – 320	96,33 ± 124,51
Sonstiges	16	200	0 – 700	239,94 ± 241,64

Tabelle 4: Deskriptive Statistik für IL1-ra-Werte bei Einteilung nach Erregerhauptgruppen

Bei der Aufteilung nach Erregerhauptgruppen traten die höchsten IL1-ra-Werte bei Salmonelleninfektionen auf, gefolgt von Rotavirus-, Mischinfektionen und Adenovirusinfektionen, die die niedrigsten IL1-ra-Werte aufwiesen (Tab.4). Die Anzahl der Adenovirusinfektionen mit n=6 war im Vergleich zu den anderen Erregergruppen am niedrigsten.

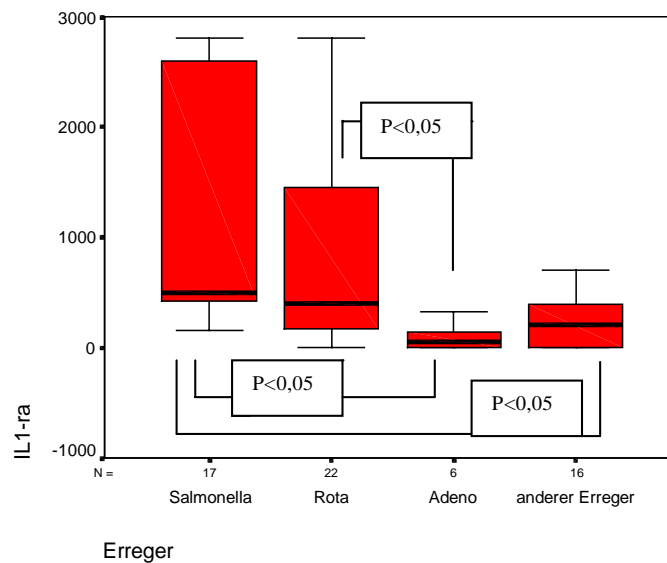


Abbildung 11: IL1-ra-Werte bei Einteilung nach Erregerhauptgruppen

Legende siehe Abbildung 10, IL1-ra in pg/ml angegeben;

Signifikanter Unterschied zwischen Salmonellen und Mischinfektionen, Salmonellen und Adenoviren sowie zwischen Rotaviren und Adenoviren ($p<0,05$).

Wie in Abbildung 11 dargestellt ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Salmonelleninfektionen und der Adenovirusinfektionen ($p<0,05$),

zwischen der Gruppe der Salmonelleninfektionen und der Mischinfektionen ($p < 0,05$) und zwischen der Gruppe der Rotavirusinfektionen und der Adenovirusinfektionen ($p < 0,05$)

Bei der detaillierten Darstellung der IL1-ra-Werte in Hinblick auf das gesamte Keimspektrum wurden die höchsten Werte bei Salmonelleninfektionen (Median 500 pg/ml, Mittelwert $1200 \pm 1080,19$ pg/ml), bei der E.coli O157-Infektion (520 pg/ml, $n=1$), bei Rotavirusinfektionen (Median 400 pg/ml, Mittelwert $823,91 \pm 948,36$ pg/ml) und bei der Mischinfektionen (Adenovirus+Rotavirus+VT+; 420 pg/ml, $n=1$) gefunden, gefolgt von den Campylobacterinfektionen (Median 341,5 pg/ml, Mittelwert $341,5 \pm 478,71$ pg/ml).

Die Höhe von IL1-ra im Serum war bei den weiteren Erregern deutlich niedriger. Einen Überblick gibt Tabelle 5.

Keimart	n (Anzahl)	Median (pg/ml) (Minimum – Maximum)	Mittelwert (pg/ml) \pm Standardabweichung
Salmonella	17	500 (150 – 2800)	$1200 \pm 1080,19$
Rotavirus	22	400 (0 – 2800)	$823,91 \pm 948,36$
Adenovirus	6	59 (0 – 320)	$96,33 \pm 124,51$
Rotavirus+EHEC	1	-	5
Adeno+Rota+VT+	1	-	420
Lambliia intestinalis	1	-	150
Campylobacter	2	341,5 (3 – 680)	$341,5 \pm 478,71$
Shigella	1	-	360
E.coli O:157	1	-	520
Salmonella+Rota	3	130 (50 – 260)	$146,67 \pm 105,99$
Salmonella+Adeno	3	310 (250 – 310)	$420 \pm 42,43$
Campylob.+Rota+Adeno	1	-	1
VT+	1	-	n.d. (Wert = 0)
Rota+VT+	1	-	n.d. (Wert = 0)

Tabelle 5: Deskriptive Statistik IL1-ra-Werte aufgeschlüsselt für das gesamte Keimspektrum

VT+=positiver Verotoxinnachweis

Bei Analyse der IL1-ra-Werte, wie in Abbildung 12 graphisch dargestellt, konnte gezeigt werden, daß der Unterschied zwischen diesen Erregergruppen bezüglich IL1-ra im Serum statistisch signifikant war ($p < 0,05$).

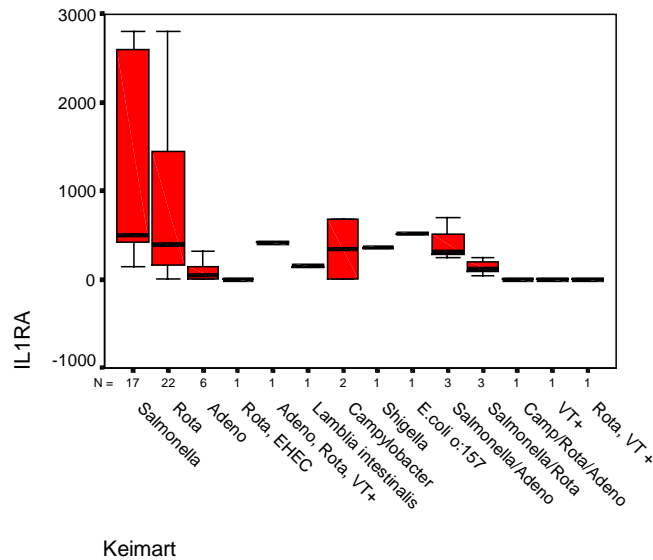


Abbildung 12: Boxplots der IL1-ra-Werte bei den verschiedenen Gastroenteritiskieimen

Legende siehe Abbildung 10, IL1-ra in pg/ml angegeben;

Signifikanter Unterschied zwischen Salmonellen und Adenoviren, Salmonellen+Rotaviren und Salmonellen sowie zwischen Rotaviren und Adenoviren ($p < 0,05$).

Dieser Unterschied bezog sich auf Salmonellen- und Adenovirusenteritiden, die Gruppe der Doppelinfektion Salmonellen/Rotavirusenteritiden und der Salmonellenenteritiden sowie der Rotavirus- und der Adenovirusenteritiden ($p < 0,05$).

Bei der statistischen Analyse der klinischen Parameter und der Meßgröße IL1-ra ergab sich eine positive Assoziation bezüglich der Körpertemperatur bei Aufnahme ($r = 0,292$, $p < 0,05$). Der Exsikkosegrad, die Stuhlfrequenz bei Aufnahme und der Schweregrad der Gastroenteritis zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit IL1-ra.

Die Dauer der Gastroenteritis in Tagen zeigte einen schwachen Zusammenhang mit IL1-ra-Serumspiegeln ($r=0,255$, $p<0,05$), ebenso die Temperaturerhöhung in Tagen ($r=0,263$, $p<0,05$).

Die Stuhlfrequenz bei Entlassung ergab keine Korrelation mit IL1-ra.

Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse belegt Tabelle 6.

	<u>Inflamationsparameter</u>
<u>Klinische Daten</u>	IL1-ra
Exsikkosegrad	Nicht signifikant
Temperatur Aufnahme	<u>Signifikant</u> ($r=0,292$; $p<0,05$)
Stuhlfrequenz Aufnahme	Nicht signifikant
Dauer Diarrhoe (Tage)	<u>Signifikant</u> ($r=0,255$; $p<0,05$)
Temperaturerhöhung (Tage)	<u>Signifikant</u> ($r=0,263$; $p<0,05$)
Schweregrad der Diarrhoe	Nicht signifikant
Stuhlfrequenz Entlassung	Nicht signifikant

Tabelle 6: Statistischer Zusammenhang von klinischen Parametern mit dem Inflamationsmarker IL1-ra

(p =Signifikanzniveau, r =Korrelationskoeffizient);

Signifikante Zusammenhänge bestanden mit der Temperatur bei Aufnahme, der Dauer der Diarrhoe und der Temperaturerhöhung.

3.3.2 Zusammenhang von IL1-ra mit Laborparametern

Das Akute-Phase-Protein CRP und seine Beziehung zu dem Inflammationsparameter IL1-ra zeigte einen signifikanten positiven Zusammenhang ($r=0,419$, $p<0,05$). Ferner fand sich ein positiver statistischer Zusammenhang zwischen IL1-ra und der Anzahl neutrophiler Granulozyten ($r=0,326$, $p<0,05$).

Es bestand zudem eine negative statistische Assoziation zwischen Natrium- und IL1-ra-Werten im Serum ($r=-0,328$, $p<0,05$).

Für IL1-ra ergab sich keine statistische Relation zu den Parametern Albumin, Kreatinin, Leukozytenzahl und dem spezifischen Gewicht des Urins (siehe Tab.7).

Einen signifikanten Zusammenhang ergab das Verhältnis von PCT und IL1-ra ($r=0,401$, $p<0,05$).

	<u>Inflammationsparameter</u>
<u>Laborwerte</u>	<u>IL1-ra</u>
Leukozyten	Nicht signifikant
Neutrophile Granulozyten	<u>Signifikant</u> ($r=0,326$; $p<0,05$)
CRP	<u>Signifikant</u> ($r=0,419$; $p<0,05$)
Natrium	<u>Signifikant</u> ($r=0,328$; $p<0,05$)
Albumin	Nicht signifikant
Kreatinin	Nicht signifikant
PCT	<u>Signifikant</u> ($r=0,401$; $p<0,05$)
Spezifisches Gewicht Urin	Nicht signifikant

Tabelle 7: Korrelationsanalysen von Laborparametern mit dem Inflammationsparameter IL1-ra

Signifikante Zusammenhänge bestanden mit den neutrophilen Granulozyten, CRP-, PCT- und Natriumwerten.

3.4 Procalcitonin bei Gastroenteritiden

PCT wurde bei 57 der 61 Patienten (38 männliche und 19 weibliche Kinder) laborchemisch bestimmt. Dabei wurden eine Spannweite von 0 bis 22,1 ng/ml, ein Median von 0,4 ng/ml und ein Mittelwert von $1,393 \pm 3,561$ ng/ml ermittelt. Auch für PCT konnte eine Normalverteilung nicht angenommen werden.

Die Korrelationsanalysen ergaben keinen Zusammenhang mit dem Geschlecht und dem Alter bei Kindern mit Rotavirusinfektion (als größte homogene Gruppe).

3.4.1 Bezug von Procalcitonin zu Erregerspektrum und Klinik

PCT-Konzentrationen im Serum ergaben die höchsten Werte bei den bakteriellen Gastroenteritiden (Median 0,750 ng/ml, Spannweite 0-22,1 ng/ml, Mittelwert $2,585 \pm 5,296$ ng/ml), gefolgt von den bakteriell-viralen Mischinfektionen (Median 0,3 ng/ml, Spannweite 0-3,5 ng/ml, Mittelwert $0,464 \pm 0,904$ ng/ml). Die PCT-Werte bei viralen Infektionen lagen bei einem Median von 0,15 ng/ml (Spannweite 0-9,7 ng/ml) und einem Mittelwert von 0,945 ng/ml ($\pm 2,397$ ng/ml).

Die Gruppe der parasitären Infektionen war wegen der Fallzahl von N=1 zu vernachlässigen.

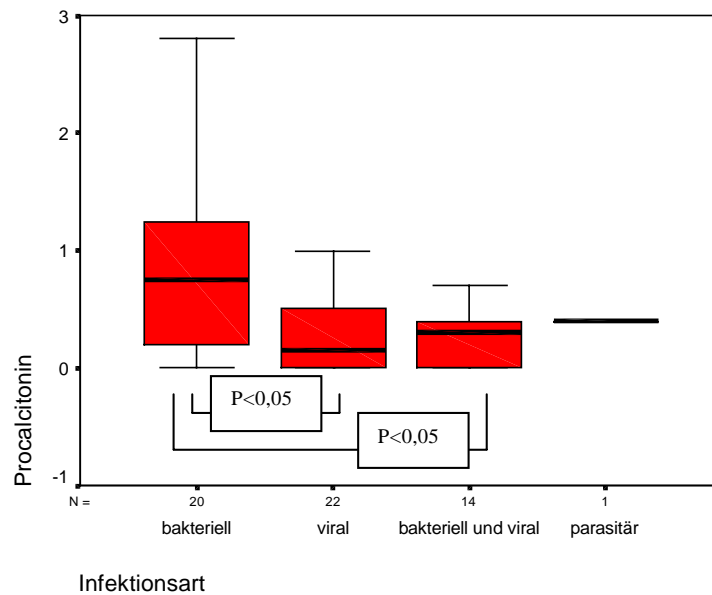


Abbildung 13: PCT-Werte bei verschiedenen Infektionsarten kindlicher Gastroenteritiden

Legende siehe Abbildung 10; PCT in ng/ml angegeben. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zeigte sich zwischen bakteriellen und viralen bzw. bakteriell/viralen Infektionen

Bei der Analyse der Gruppen untereinander war der Unterschied zwischen bakteriellen und viralen Infektionen statistisch signifikant ($p < 0,05$), ebenso zwischen bakteriellen und bakteriell-viralen Mischinfektionen ($p < 0,05$, Abb.13).

Infektionsart	n (Anzahl)	Median (ng/ml)	Minimum-Maximum (ng/ml)	Mittelwert (ng/ml) ± Standardabweichung
Salmonella	15	0,9	0 - 22,1	3,387±5,938
Rotavirus	21	0	0 – 6,6	0,524±1,421
Adenovirus	5	0	0 – 9,7	2,02±4,297
Sonstiges	16	0,3	0 – 3,5	0,469±0,858

Tabelle 8: Deskriptive Statistik für PCT-Werte bei Einteilung nach Erregerhauptgruppen

Desweiteren liessen sich in der Einteilung nach Erregerhauptgruppen in der Gruppe der Salmonellengastroenteritiden die höchsten PCT-Werte im Serum der Kinder messen, gefolgt von den Mischinfektionen. Die niedrigsten Werte ergaben sich bei Rotavirus- und Adenovirusenteritiden. Die Fallzahl der Adenovirusenteritiden lag bei N=5. Der Unterschied zwischen den Erregergruppen war statistisch signifikant ($p < 0,05$, siehe Tab. 8 und Abb. 14).

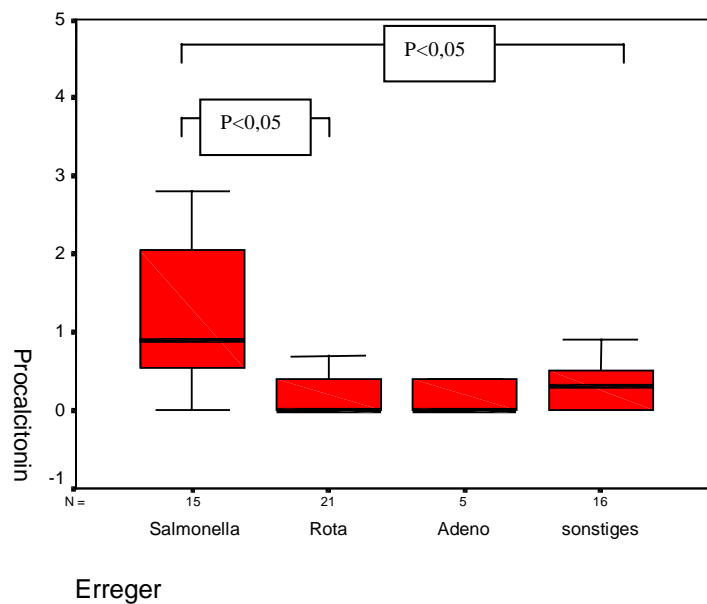


Abbildung 14: PCT-Werte bei Einteilung in die Erregerhauptgruppen

Legende siehe Abbildung 10, PCT in ng/ml angegeben; Signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Salmonella und Rotavirusenteritiden sowie sonstigen Erregern und Salmonellenenteritiden.

Dies bezog sich auf die Unterscheidung zwischen den Erregergruppen der Salmonelleninfektionen und Rotavirusinfektionen ($p < 0,05$), ebenso ergab sich zwischen Salmonellen- und Mischinfektionen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$, Abb. 14).

PCT wies bei der Analyse bezüglich seiner Serumkonzentration bei der Berücksichtigung des gesamten Keimspektrums die im Folgenden dargestellten Werte auf (Tab.9).

Keimart	n (Anzahl)	Median (Minimum – Maximum) in ng/ml	Mittelwert \pm Standardabweichung in ng/ml
Salmonella	15	0,9 (0 – 22,1)	3,387 \pm 5,938
Rotavirus	21	0 (0 – 6,6)	0,524 \pm 1,421
Adenovirus	5	0 (0 – 9,7)	2,02 \pm 4,297
Rotavirus+EHEC	1	-	0,7
Adeno+Rota+VT+	1	-	0,5
Lambliia intestinalis	1	-	0,4
Campylobacter	2	0,45 (0 – 0,9)	0,45 \pm 0,636
Shigella	1	-	n.d. (Wert = 0)
E.coli O:157	1	-	n.d. (Wert = 0)
Salmonella+Rota	3	0,3 (0 – 0,5)	0,267 \pm 0,252
Salmonella+Adeno	3	0,4 (0 – 3,5)	1,3 \pm 1,916
Campylob.+Rota+Adeno	1	-	n.d. (Wert = 0)
VT+	1	-	n.d. (Wert = 0)
Rota+VT+	1	-	0,3

Tabelle 9: Deskriptive Statistik PCT-Werte aufgeschlüsselt für das gesamte Keimspektrum

VT+=positiver Verotoxinnachweis

Die höchsten PCT-Werte liessen sich für Salmonelleninfektionen (Median 0,9 ng/ml, Mittelwert 3,387 \pm 5,938 ng/ml), gefolgt von der Doppelinfektion Rotavirus und EHEC (0,7 ng/ml, n=1) aufweisen. Die übrigen Erreger wiesen niedrigere PCT-Werte im

Serum auf. Es ergab sich kein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen den Erregergruppen (Abb.15).

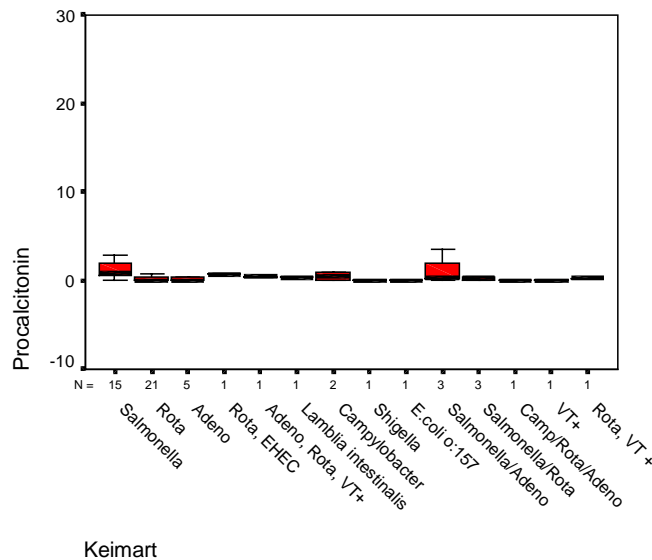


Abbildung 15: Boxplots der PCT-Werte bei den verschiedenen Gastroenteritiserregern

Legende siehe Abbildung 10, PCT in ng/ml angegeben; Kein statistischer Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar.

Die weitere statistische Untersuchung bezog sich auf die Korrelation von PCT mit dem klinischen Zustand der Kinder mit Gastroenteritis.

Bei dem Aufnahmebefund konnte eine positive statistische Assoziation zwischen PCT und der Stuhlfrequenz bei Aufnahme dargestellt werden ($r=0,317$, $p<0,05$).

Im Verlauf der Erkrankung konnte bei den Kindern eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Diarrhoe in Tagen und dem PCT-Wert im Serum errechnet werden ($r=0,456$, $p<0,05$). Die initiale Körpertemperatur, die Temperaturerhöhung in Tagen, die Schwere der Gastroenteritis, die Exsikkose der Patienten und die Stuhlfrequenz bei Entlassung standen in keinem Zusammenhang mit PCT-Werten.

Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse bietet Tabelle 10.

	<u>Inflamationsparameter</u>
<u>Klinische Daten</u>	PCT
Exsikkosegrad	Nicht signifikant
Temperatur Aufnahme	Nicht signifikant
Stuhlfrequenz Aufnahme	<u>Signifikant</u> (r=0,3147; p<0,05)
Dauer Diarrhoe (Tage)	<u>Signifikant</u> (r=0,456; p<0,05)
Temperaturerhöhung (Tage)	Nicht signifikant
Schweregrad der Diarrhoe	Nicht signifikant
Stuhlfrequenz Entlassung	Nicht signifikant

Tabelle 10: Statistischer Zusammenhang von klinischen Parametern mit dem Inflamationsmarker PCT

p=Signifikanzniveau, r= Korrelationskoeffizient; Signifikante Zusammenhänge bestanden mit der Stuhlfrequenz bei Aufnahme und der Dauer der Diarrhoe.

3.4.2 Zusammenhang von Procalcitonin mit Laborparametern

Für PCT konnte außer den signifikanten Ergebnissen bei den Korrelationsanalysen mit CRP ($r=0,492$, $p<0,05$), Natrium ($r=-0,440$, $p<0,05$) und der Relation zu IL1-ra ($r=0,401$, $p<0,05$) kein weiterer statistischer Zusammenhang zu anderen Laborparametern dargestellt werden (siehe Tab. 11).

	<u>Inflammationsparameter</u>
<u>Laborwerte</u>	PCT
Leukozyten	Nicht signifikant
Neutrophile Granulozyten	Nicht signifikant
CRP	<u>Signifikant</u> ($r=0,492$; $p<0,05$)
Natrium	<u>Signifikant</u> ($r=-0,440$; $p<0,05$)
Albumin	Nicht signifikant
Kreatinin	Nicht signifikant
IL1-ra	<u>Signifikant</u> ($r=0,401$; $p<0,05$)
Spezifisches Gewicht Urin	Nicht signifikant

Tabelle 11: Korrelationsanalysen von Laborparametern mit dem Inflammationparameter PCT

Signifikante Zusammenhänge bestanden mit CRP-, IL1-ra- und Natriumwerten.

3.5 Zusammenfassender Vergleich von IL1-ra und PCT mit CRP, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen bei Gastroenteritiden

	Bakteriell		Viral		Bakteriell-viral	
	Median (Min-Max)	Mittelwert ± SD	Median (Min-Max)	Mittelwert ± SD	Median (Min-Max)	Mittelwert ± SD
CRP (mg/l)	26 (0-133)	41,8 ±38,68	2 (0-80)	8,35 ±16,95	7 (0-75)	15,79 ±21,34
Leukozyten (/nl)	8,15 (4,4-16,2)	9,073 ±3,23	9,55 (4,8-27,6)	10,633 ±4,927	10,9 (4,4-14,6)	10,471 ±3,294
Neutrophile (% im Diff.)	48 (21-88)	49,38 ±18,87	60,5 (10-89)	59,18 ±19,44	36 (13-94)	45,15 ±24,48
IL1-ra (pg/ml)	490 (0-2800)	998,32 ±1025,51	370 (0-2800)	767,83 ±926,63	90 (0-700)	171,57 ±206,75
PCT (ng/ml)	0,75 (0-22,1)	2,585 ±5,296	0,15 (0-9,7)	0,945 ±2,397	0,3 (0-3,5)	0,464 ±0,904

Tabelle 12: CRP, IL1-ra, PCT, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen im Vergleich verschiedener Infektionsarten

SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, Diff.=Differentialblutbild

Im Folgenden wurden die in der Routinediagnostik verwendeten Parameter CRP, Leukozytenzahl und Neutrophilenzahl im Differentialblutbild mit IL1-ra und PCT bezüglich ihrer Wertigkeit zur Unterscheidung von bakteriellen, viralen und bakteriell-viralen Mischinfektionen verglichen.

Es zeigte sich, daß die höchsten CRP-Meßwerte bei bakteriellen, gefolgt von bakteriell-viralen Mischinfektionen und viralen Infektionen bestanden (Tab.12).

Bei weiterführender Analyse konnte festgestellt werden, daß ein signifikanter Unterschied zwischen bakteriellen und viralen sowie bakteriellen und bakteriell-viralen Mischinfektionen bestand. In beiden Fällen waren bei bakteriellen Infektionen die höheren CRP-Konzentrationen meßbar (Abb.16).

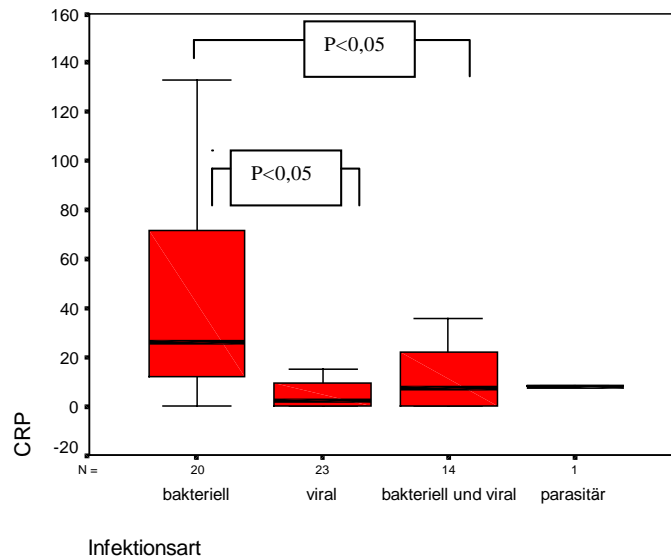


Abbildung 16: CRP-Werte bei verschiedenen Infektionsarten

Legende siehe Abbildung 10, CRP in mg/l angegeben; Signifikante Unterschiede bestanden zwischen bakteriellen und viralen bzw. bakteriell/viralen Gastroenteritiden ($p < 0,05$).

Die Leukozytenzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten differierten zwischen den Infektionsarten nicht signifikant.

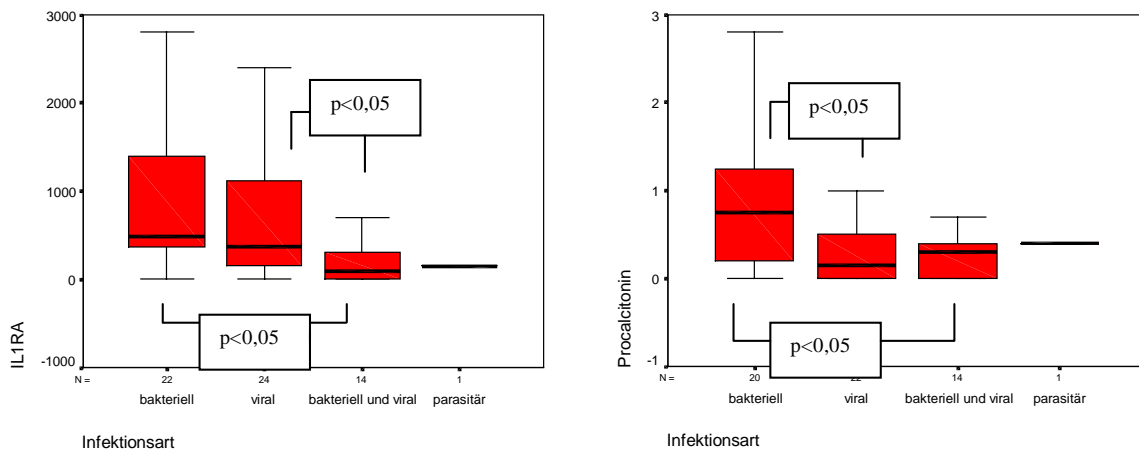


Abbildung 17: IL1-ra- und PCT-Werte bei verschiedenen Infektionsarten

Legende siehe Abbildung 10, IL1-ra in pg/ml, PCT in ng/ml angegeben; Signifikante Unterschiede für IL1-ra zwischen bakteriell/viralen und bakteriellen bzw. viralen Gastroenteritiden, für PCT zwischen bakteriellen und viralen bzw. bakteriell/viralen Gastroenteritiden ($p < 0,05$).

Nochmals zum Vergleich werden in Abbildung 17 die neuen Infektionsparameter IL1-ra und PCT bei oben genannten Infektionsgruppen dargestellt (siehe Kap. 3.3.1 und 3.4.1).

	Salmonella		Rotaviren		Adenoviren		Sonstiges	
	Median (Min-Max)	Mittelwert ± SD	Median (Min-Max)	Mittelwert ± SD	Median (Min-Max)	Mittelwert ± SD	Median (Min-Max)	Mittelwert ± SD
CRP (mg/l)	41 (11-133)	52,87 ±38,44	4 (0-75)	8,57 ±16,64	2 (0-80)	15,5 ±31,77	9,5 (0-36)	11,94 ±12,4
Leukozyten (/nl)	7,8 (4,6-15,2)	9,05 ±2,93	8,85 (4,8-27,6)	10,05 ±4,6	11,5 (6,4-13,1)	10,68 ±2,49	9,4 (4,4-20,0)	10,42 ±4,78
Neutrophile (% im Diff.)	49,5 (29-88)	53,75 ±17,87	63 (10-94)	61,55 ±21,54	48 (34-60)	46,4 ±11,26	34 (13-89)	38,69 ±20,74
IL1-ra (pg/ml)	500 (150-2800)	1200 ±1080,19	400 (0-2800)	823,91 ±948,36	59 (0-320)	96,33 ±124,51	200 (0-700)	239,94 ±241,64
PCT (ng/ml)	0,9 (0-22,1)	3,387 ±5,938	0 (0-6,6)	0,524 ±1,421	0 (0-9,7)	2,02 ±4,297	0,3 (0-3,5)	0,469 ±0,858

Tabelle 13: CRP, IL1-ra, PCT, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen im Vergleich verschiedener Erreger

SD=Standardabweichung, Min=Minimum, Max=Maximum, Diff.=Differentialblutbild

Bei der Prüfung der Erregergruppen Salmonella, Rotavirus, Adenovirus und sonstiger Erreger ergab sich für CRP ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Salmonellen und der Rotaviren, Adenoviren bzw. der Gruppe der sonstigen Erreger mit jeweils höchsten Werten für die Gruppe der Salmonellen, gefolgt von der Mischgruppe und den Rotaviren. Die niedrigsten CRP-Werte waren bei Adenovirusinfektionen meßbar (Tab. 13, Abb.18).

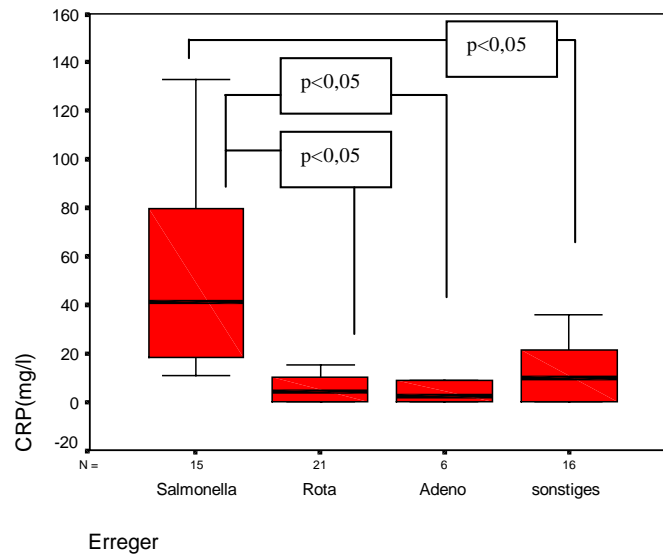


Abbildung 18: CRP-Werte bei verschiedenen Gastroenteritiserregern

Legende siehe Abbildung 10, CRP in mg/l angegeben; Signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Salmonellenenteritiden und den Rotavirus-, Adenovirusenteritiden und der Gruppe mit Mischinfektionen ($p < 0,05$).

Auch für die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ergaben sich signifikante Differenzen zwischen der Gruppe sonstiger Erreger und den Salmonellen bzw. Rotaviren. Hierbei wiesen die Rotavirusenteritiden die höchsten Neutrophilenzahlen auf, gefolgt von den Salmonellen- und den Adenovirusenteritiden (Tab.13, Abb.19).

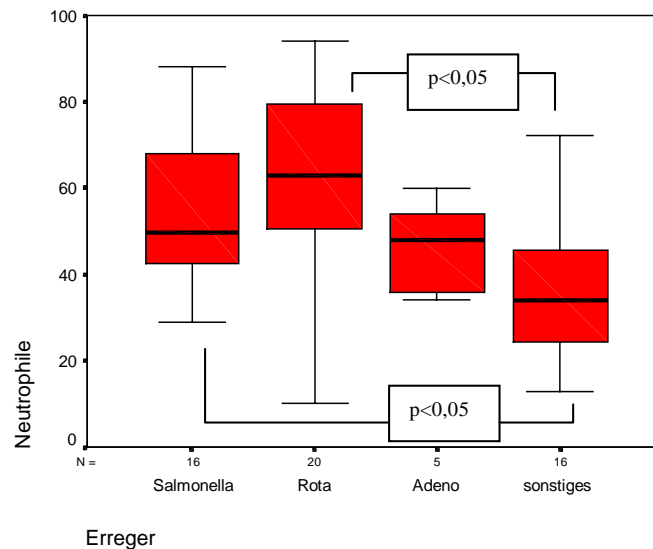


Abbildung 19: Neutrophile Granulozytenwerte bei verschiedenen Gastroenteritiserregern

Legende siehe Abbildung 10, Neutrophile in % angegeben; Signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der gemischten Enteritiden und der Gruppe der Rotavirus- bzw. der Salmonellenenteritiden ($p < 0,05$).

Im Vergleich dazu werden in Abbildung 20 die IL1-ra- und PCT-Werte für die Gastroenteritisgruppen Salmonellen-, Rotavirus- und Adenovirusgastroenteritiden sowie für die Gruppe der sonstigen Erreger aufgezeigt (siehe Kap. 3.3.1 und 4.3.1).

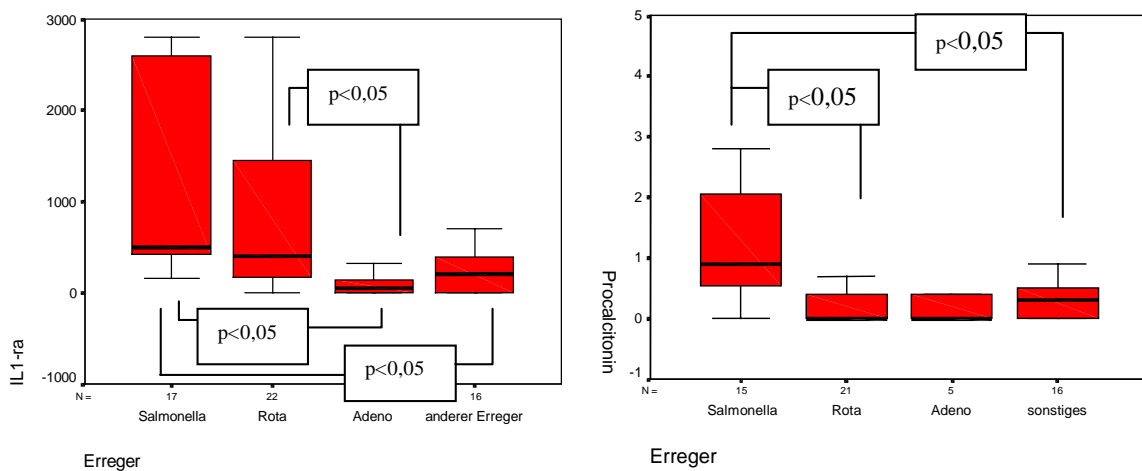


Abbildung 20: IL1-ra- und PCT-Werte bei verschiedenen Gastroenteritiserregern

Legende siehe Abbildung 10, IL1-ra in pg/ml, PCT in ng/ml angegeben; Signifikante Unterschiede für IL1-ra zwischen der Gruppe der Salmonellen und der Adenoviren bzw. sonstiger Erreger sowie zwischen der Gruppe der Rotaviren und der Adenoviren. Für PCT signifikante Unterschiede zwischen Salmonellengastroenteritiden und Rotavirusenteritiden bzw. den Gastroenteritiden sonstiger Erreger ($p < 0,05$).

Um weitere Aussagen über die Wertigkeit der Parameter IL1-ra und PCT im Vergleich zu den üblichen Entzündungsparametern treffen zu können, wurden im Folgenden innerhalb der homogenen Patientengruppe mit Salmonellengastroenteritiden CRP, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen, IL1-ra und PCT mit den klinischen Parametern der Erkrankung (siehe Kap. 3.1) in Beziehung gesetzt. Dabei wird die Schwere der Erkrankung durch die Tage der Temperaturerhöhung, die Tage mit Diarrhoe und den

klinischen Schweregrad der Gastroenteritis (Grade der hämorrhagischen Stühle) definiert.

Hieraus ergab sich, daß CRP mit der Anzahl der Tage der Temperaturerhöhung bei den mit Salmonellen erkrankten Kindern korrelierte ($r=-0,642$, $p<0,05$). Auch PCT wies einen positiven statistischen Zusammenhang mit der Anzahl der Tage der Gastroenteritis ($r=0,576$, $p<0,05$) auf. Alle anderen Laborparameter zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

Bei der gleichen Analyse in der Gruppe der Rotavirusenteritiden ($N=22$) ergaben sich keine statistisch nachweisbaren Korrelationen.

Unter Einbeziehung sämtlicher Gastroenteritiden (alle Erreger) wurde deutlich, daß CRP als einziger Parameter mit dem klinischen Schweregrad (Grade der hämorrhagischen Stühle) einer Gastroenteritis korrelierte ($r=0,35$, $p<0,05$).

In Bezug auf die Anzahl der Tage mit Gastroenteritis zeigten CRP ($r=0,43$, $p<0,05$), IL1-ra ($r=0,255$, $p<0,05$) und PCT ($r=0,456$, $p<0,05$) einen statistischen Zusammenhang.

Mit den Tagen der Temperaturerhöhung korrelierte nur IL1-ra signifikant ($r=0,263$, $p<0,05$).

3.6 IL1-ra – Konzentrationsunterschiede bei Gastroenteritis und hämolytisch-urämischem Syndrom

Eine weitere Fragestellung ergab sich durch die Einbeziehung der Daten der HUS-Patienten (Anzahl N=12) und ihrem Vergleich mit den Gastroenteritispatienten (Anzahl N=61). Es wurde getestet, ob sich IL1-ra bei diesen beiden Erkrankungen (HUS und Gastroenteritis) bezüglich eines möglichen Konzentrationsanstiegs im Serum unterschiedlich verhält. Dabei ergab sich für die Kinder mit Gastroenteritis ein Median von 360 pg/ml (Spannweite 0 – 2800 pg/ml, Mittelwert $703,98 \pm 900,64$ pg/ml) und für die Patienten mit HUS ein Median von 210 pg/ml (Spannweite 0 – 2800 pg/ml, Mittelwert $963,58 \pm 1142,97$ pg/ml). Die Werte bei Gastroenteritiden lagen somit über den Werten bei Kindern mit HUS. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen war statistisch nicht signifikant (Abb.21).

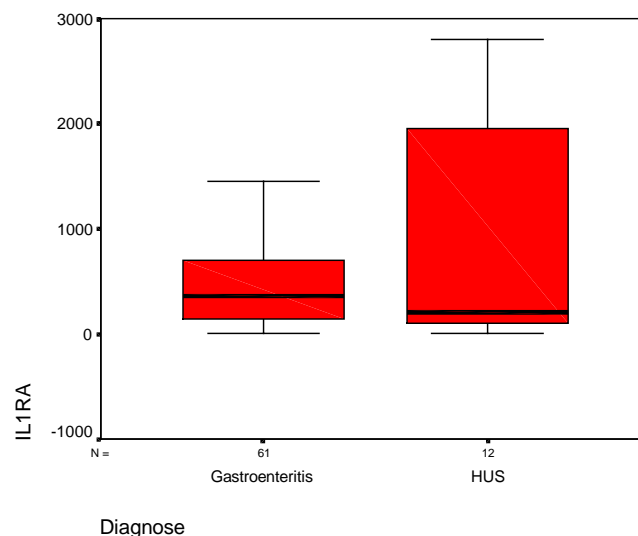


Abbildung 21: IL1-ra bei Gastroenteritis und HUS

Legende siehe Abbildung 10, IL1-ra in pg/ml angegeben; Kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Eine weitere Analyse erfolgte, indem untersucht wurde ob IL1-ra bei Patienten mit HUS im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich bakterieller Gastroenteritis (N=20,

Spannweite 0-2800 pg/ml, Median 490 pg/ml, Mittelwert $998,32 \pm 1025,51$ pg/ml) signifikante Konzentrationsunterschiede aufzeigte (Abb. 22).

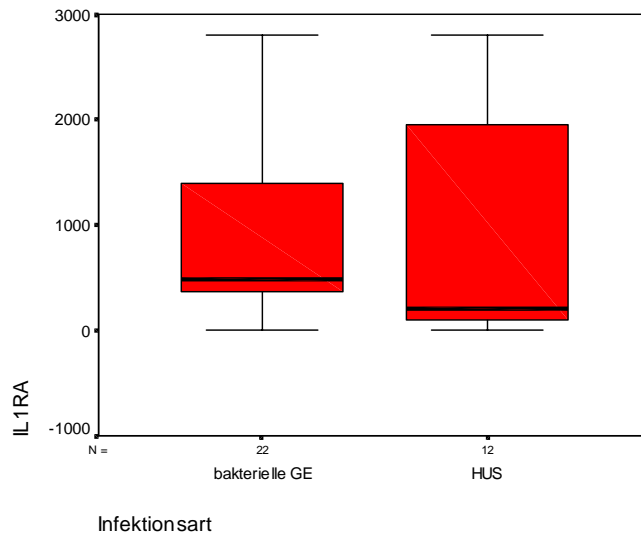


Abbildung 22: IL1-ra bei bakterieller Gastroenteritis und HUS

Legende siehe Abbildung 10, IL1-ra in pg/ml angegeben; Kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Auch in diesem Fall konnte festgestellt werden, daß sich kein statistisch signifikanter Konzentrationsunterschied ergab.

Desweiteren wurde untersucht, wie sich IL1-ra in der Gesamtpopulation HUS und Gastroenteritis verhielt. In Tabelle 14 werden für das gesamte Patientenspektrum, bei dem IL1-ra im Serum bestimmt wurde, die Serumwerte mit seinen Medianen, Spannweiten und Mittelwerten zusammengefaßt.

Infektionsart	bakteriell	viral	bakt/viral	parasitär	HUS
Anzahl	22	24	14	1	12
Median (pg/ml)	490	370	90	-	210
Spannweite (pg/ml)	0-2800	0-2800	0-700	-	0-2800
Mittelwert (pg/ml)	998,32	767,83	171,57	150	963,58
Standardabweichung (pg/ml)	1025,51	926,63	206,75	-	1142,97

Tabelle 14: IL1-ra bei Patienten mit verschiedenen Gastroenteritisformen und HUS im Überblick

Für bakterielle Gastroenteritiden ergaben sich die höchsten Serumwerte, gefolgt von den viralen Gastroenteritiden und der Gruppe mit HUS. Die bakteriell/viralen Infektionen wiesen die niedrigsten Werte auf.

Der Unterschied zwischen diesen fünf Gruppen war für IL1-ra signifikant ($p < 0,05$), dies bezog sich auf die Differenzen innerhalb der Gastroenteritisgruppen (siehe Kap. 3.3.1), ein sicherer Unterschied zu der HUS-Gruppe bestand nicht.

3.7 Verlauf von IL1-ra bei hämolytisch-urämischem Syndrom

Im Serum der 12 HUS-Patienten wurde initial IL1-ra bestimmt, bei 11 Patienten wurde diese Messung in dreitägigen Abständen bis zu maximal einem Monat wiederholt.

Der Gesamtverlauf der IL1-ra-Konzentration bei diesen Patienten lässt sich durch folgende Kurve abschätzen. Es wurden die IL1-ra-Werte aller 11 Patienten an den jeweiligen Tagen ab dem Tag 0 der Erkrankung gegen die Zeit aufgetragen.

Im Folgenden wurde eine Regressionsgerade durch die Absolutwerte von IL1-ra gelegt (Abb.23).

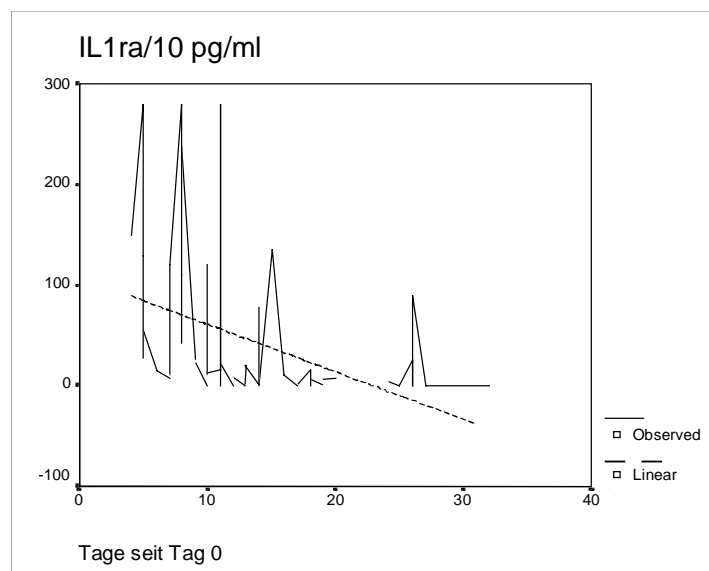


Abbildung 23: Kurvenanpassung für beobachtete IL1-ra-Werte im Kollektiv von 11 Kindern mit HUS über einen Zeitraum von 30 Tagen

Observed=Kurve der absoluten IL1-ra-Werte, Linear=Regressionsgerade

Dabei zeigte sich ein Abfall des IL1-ra-Serumspiegel von ca. 1500 pg/ml auf 0 pg/ml innerhalb von 30 Tagen. Ein kurzer Wiederanstieg von IL1-ra nach 8 Tagen und nach ca. 2 Wochen berechnet abTag 0 war auffällig.

3.8 PCT - Konzentrationsunterschiede bei Gastroenteritis und hämolytisch-urämischem Syndrom

Bei Betrachtung der Gruppe der HUS-Patienten (Anzahl N=12) und der Gruppe der Gastroenteritispatienten (Anzahl N=57) bezüglich PCT ergab sich für die HUS-Gruppe ein Median von 2,05 ng/ml (Spannweite 0-29,4 ng/ml, Mittelwert 7,35 ng/ml \pm 10,417 ng/ml) und für die Gastroenteritispatienten ein Median von 0,4 ng/ml (Spannweite 0-22,1 ng/ml, Mittelwert 1,393 \pm 3,561 ng/ml). Die Werte bei Gastroenteritiden lagen somit deutlich niedriger als bei Kindern mit HUS.

Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,05$, Abb. 24).

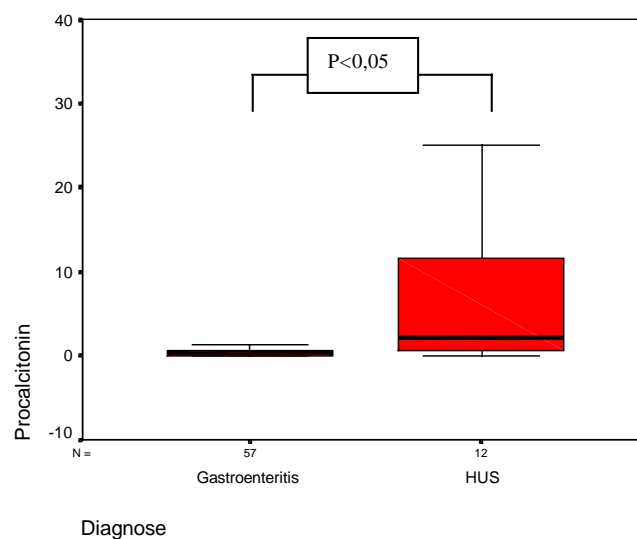


Abbildung 24: PCT bei Gastroenteritis und HUS

Legende siehe Abbildung 10, PCT in ng/ml angegeben; Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Gastroenteritis und der Gruppe mit HUS ($p < 0,05$).

Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den Patientengruppen mit ausschließlich bakterieller Gastroenteritis (Median 0,75 ng/ml, Spannweite 0-22,1 ng/ml, Mittelwert 2,585 \pm 5,296 ng/ml) und HUS nicht nachweisen (Abb. 25).

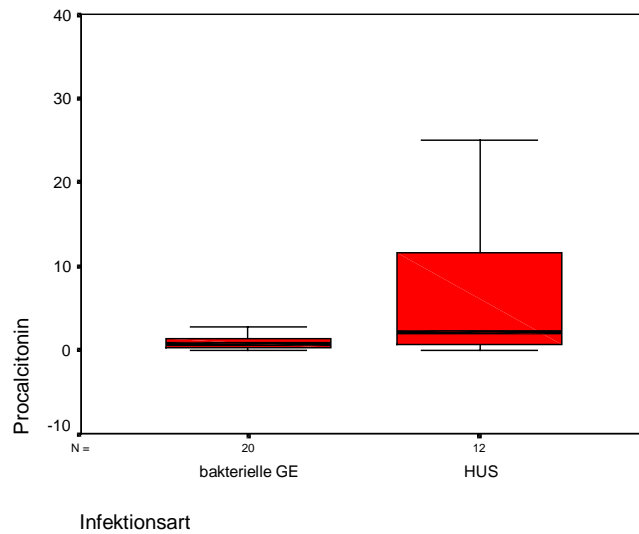


Abbildung 25: PCT bei bakterieller Gastroenteritis und HUS

Legende siehe Abbildung 10, PCT in ng/ml angegeben; Kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisbar.

Tabelle 15 zeigt die PCT-Werte für die Gesamtpopulation der Patienten.

Infektionsart	bakteriell	viral	bakt/viral	parasitär	HUS
Anzahl	20	22	14	1	12
Median (ng/ml)	0,75	0,15	0,3	-	2,05
Spannweite (ng/ml)	0-22,1	0-9,7	0-3,5	-	0-29,4
Mittelwert (ng/ml)	2,585	0,945	0,464	0,4	7,35
Standardabweichung (ng/ml)	5,296	2,397	0,904	-	10,417

Tabelle 15: PCT-Bestimmungen bei Patienten mit verschiedenen Gastroenteritisformen und HUS im Überblick

Die Serumkonzentrationen von PCT lagen bei HUS-Patienten am höchsten. PCT wies einen signifikanten Unterschied zwischen den oben dargestellten Patientengruppen auf ($p < 0,05$).

Die weitere statistische Analyse erbrachte neben dem bereits in Kap. 3.4.1 beschriebenen signifikanten Unterschied zwischen bakteriellen und viralen bzw. zwischen bakteriellen und bakteriell/viralen Gastroenteritiden das Ergebnis, daß PCT-

Werte signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen der Gruppe mit HUS und der Gruppe mit viralen Gastroenteritiden aufwiesen. Desweiteren war der Unterschied der Serumkonzentrationen von PCT zwischen bakteriell-viralen Gastroenteritiden und HUS signifikant ($p < 0,05$, Abb.26).

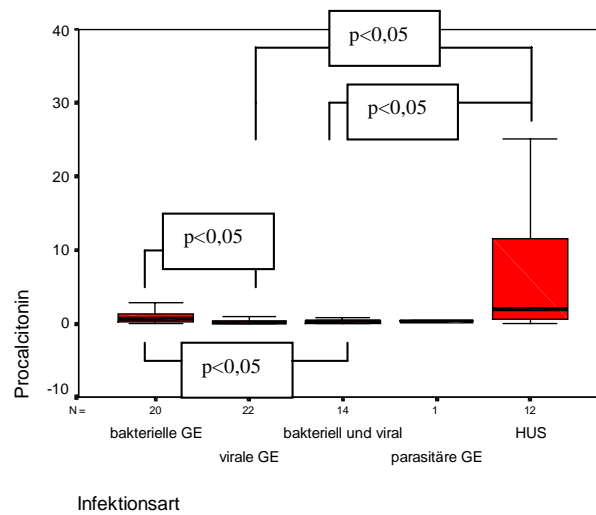


Abbildung 26: PCT in der Gesamtpopulation

Legende siehe Abbildung 10, PCT in ng/ml angegeben; Signifikante Unterschiede bestanden zwischen bakteriellen und viralen bzw. bakteriell/viralen Gastroenteritiden, ebenso zwischen der HUS-Gruppe und viralen bzw. bakteriell/viralen Gastroenteritiden ($p < 0,05$).

4. DISKUSSION

4.1 Interleukin-1-Rezeptorantagonist bei infektiöser Gastroenteritis

IL1-ra, der spezifische Antagonist des proinflammatorischen Zytokins IL-1, zirkuliert in hohen Konzentrationen bei Inflammationsvorgängen des Organismus im Blut [Fischer 1992]. Als kompetitiver Inhibitor am IL-1-Rezeptor vermittelt er selbst keine agonistische Aktivität; seine Physiologie soll im Folgenden dargestellt werden.

IL1-ra besitzt protektive Effekte gegen IL-1 vermittelte pathologische Prozesse (z.B. septischer Schock) und reduziert die Mortalität in experimentellen Schockmodellen [Arend 1991a, Ohlsson 1990]. Das stärkste pathogene Agens gramnegativer Bakterien sind die zellwandkonstituierenden Lipopolysaccharide (LPS), auch Endotoxine genannt, die einen klassischen Virulenzfaktor bei bakteriellen Infektionen darstellen. Es konnte gezeigt werden, daß Endotoxin in vitro in denselben Zellen (peripheren Monozyten) simultan zur Synthese von IL-1 α , IL-1 β und IL1-ra führen kann [Andersson 1992], jedoch offensichtlich unterschiedlich reguliert wird [Poutsika 1991].

Auch Arend et al konnten dies feststellen; bei einer Stimulation von Monozyten mit LPS erhöhten sich IL-1 β wie auch IL1-ra, bei einer Stimulation mit adherentem IgG erhöhte sich lediglich IL1-ra. Um IL1-ra nachweisen zu können, muß das Molekül in 10 bis 100-fach höherer Konzentration als IL-1 vorliegen, was wahrscheinlich an der starken Sensitivität der Zielzellen auf IL-1 und den vielen unbesetzten IL-1-Rezeptoren liegt [Arend 1991b].

Für die Blockierung der biologischen Aktivität von IL-1 ist ebenfalls ein exzessiver Überschuß an IL1-ra erforderlich.

Hyams et al beobachteten bei Kindern mit entzündlichen Darmerkrankungen, daß IL1-ra in 300-fach höherer Konzentration als IL-1 nachweisbar war [Hyams 1994], in vitro war eine 100 bis 1000-fache Menge von IL1-ra nötig, um die IL-1-induzierte Aktivität durch LPS-Stimulation von peripheren Mono- und Polymorphkernigen Zellen zu hemmen [Ohlsson 1996].

Nach Endotoxininjektion bei gesunden Freiwilligen konnte ebenfalls eine 100-fach höhere IL1-ra-Konzentration als IL-1 β -Konzentration gefunden werden. Dies läßt vermuten, daß die Produktion von IL1-ra eine natürliche Antwort auf eine Endotoxininvasion ist, welche eine substantielle Blockade von IL-1 β während Endotoxinämie zu bewirken scheint [Granowitz 1991]. Der Spitzenwert von IL1-ra trat hier 1-2 Stunden nach dem Serummaximum von IL-1 β auf. Fischer et al konnten in einer weiteren Studie zeigen, daß bei experimenteller Endotoxinämie und bei schwerkranken Patienten mit Sepsis, IL1-ra innerhalb von 3 Stunden signifikant ansteigt. IL1-ra korreliert eng mit IL-6 (proinflammatorisches Zytokin), was für einen Zusammenhang von IL1-ra mit dem Ausmaß der inflammatorischen Antwort spricht. [Fischer 1992].

Eine maximal 86-fache Erhöhung von IL1-ra nach rekombinanter IL-1 β -Injektion bei gesunden Freiwilligen konnte nach 4 Stunden festgestellt werden; IL-1 β selbst scheint also sogar eine Induktion der IL1-ra-Ausschüttung verursachen zu können [Bargetzi 1993].

Nur in wenigen Studien wurde IL1-ra auch im Kindesalter untersucht, um eine Aussage über Schwere und Verlauf verschiedener Erkrankungen treffen zu können. Bei Kindern konnte gezeigt werden, daß die IL1-ra-Aktivität bei Schüben von juveniler rheumatoider Arthritis signifikant erhöht ist [Prieur 1987]. In einer Untersuchung von Müller et al wurde unter anderem IL1-ra gemessen, nachdem Vollblutkulturen von Kindern mit systemischer juveniler Arthritis mit LPS stimuliert wurden. Hierbei zeigte sich, daß IL1-ra bei Vollblutstimulation in vitro erhöht war, während die IL1-ra-Plasmaspiegel bei den Kindern in normaler Konzentration zu messen waren [Müller 1998].

Ebenfalls wurde beschrieben, daß bei neugeborenen Kindern unterschiedlichen Gestationsalters mit Sepsis [de Bont 1995] und bei schweren neonatalen Erkrankungen [Geiger 1996] die IL1-ra-Aktivität im Plasma stark erhöht war.

Geiger et al stellten auch im Vergleich zwischen gesunden und kranken Neugeborenen eine deutliche Konzentrationserhöhung von IL1-ra im Plasma von kranken Kindern fest [Geiger 1996].

Bei drei Kindern mit Dermatomyositis und Polymyositis wurde IL1-ra über mehrere Jahre hinweg bestimmt. Dabei konnte festgestellt werden, daß ein Monitoring der Krankheitsaktivität durch IL1-ra durchaus sinnvoll sein kann [Prieur 1997].

Aufgrund dieser Untersuchungen kann vermutet werden, daß IL1-ra als anti-inflammatorischer Parameter dazu geeignet ist, den Inflammationszustand des Organismus auch bei Kindern widerzuspiegeln.

In vorliegender Studie wurde IL1-ra bei Kindern mit infektiösen Gastroenteritiden durch unterschiedlicher Erreger bestimmt. Die Fragestellung zielte auf eine Erhöhung des Rezeptorantagonisten bei dieser primär lokalen Infektion des Magen-Darm-Traktes ab. Es ergaben sich Spannweiten von 0-2800 pg/ml mit einem Median von 360 pg/ml.

Da es sich hierbei um pädiatrische Patienten handelte, stellte sich die Frage nach Normwerten, bzw. einer Altersabhängigkeit. Innerhalb vorliegender Arbeit war es nicht möglich, Serumwerte einer Referenzgruppe zu messen, so daß eine Betrachtung der bisher veröffentlichten Werte wichtig ist.

Geiger et al versuchten Normwerte bei gesunden Neugeborenen zu bestimmen und konnten zudem eine signifikante Erhöhung von IL1-ra in den ersten Lebenstagen feststellen, die innerhalb von Tagen zu niedrigeren Werten abfiel [Geiger 1996].

Seine Bestimmungen wiesen folgende IL1-ra-Spiegel auf:

Gesunde Neugeborene Tag 2: Median 780 pg/ml
25./ 75. Perzentile: 490 / 2650 pg/ml

Gesunde Neugeborene Tag 4: Median 380 pg/ml
25./ 75. Perzentile: 200 / 480 pg/ml

Die Werte für gesunde Neugeborene liegen somit in der gleichen Größenordnung wie in vorliegender Studie bei Kindern im Durchschnittsalter von 2,96 Jahren.

Als weiteres Beispiel kann eine Studie von O'Nuallain et al herangezogen werden, in der dargestellt wurde, daß 2 Stunden nach operativen Eingriffen eine deutliche IL1-ra-Erhöhung bei Kindern festzustellen ist. Das Maximum war nach 3 - 5 Stunden erreicht. IL1-ra ist somit eines der frühest reagierenden Zytokine nach operativem

Streß. Eine IL-1 β -Konzentrationserhöhung im Plasma war dabei nicht zu beobachten, IL1-ra scheint in dem Fall unabhängig von IL-1 β produziert zu werden [O'Nuallain 1993].

Die von O'Nuallain et al nachweisbaren IL1-ra-Werte der Kinder im Alter von 1 Monat bis zu 9 Jahren lagen nach Operation zwischen 7600 und 67900 pg/ml, also in der gleichen Größenordnung wie bei erwachsenen Patienten nach experimenteller Endotoxinämie (6400 pg/ml bis 14900 pg/ml) [Granowitz 1991].

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob IL1-ra und IL-6 einen Hinweis auf eine beginnende Sepsis bei Frühgeborenen < 1500g geben können und bewiesen, daß ein oder mehrere Tage vor der klinischen Diagnose diese Parameter bereits erhöht waren. Somit könnte bei einer frühen Bestimmung dieser frühinflammatorischen Mediatoren bereits mit einer antibiotischen Therapie begonnen und die Prognose entscheidend verbessert werden. Bei 20 Kindern ohne Infektion wurden Mittelwerte von 2783 pg/ml nachgewiesen, bei den Patienten mit nachgewiesener Sepsis stieg IL1-ra auf Werte zwischen 3568 pg/ml und 42530 pg/ml an [Küster 1998].

Bei 77 Kindern mit entzündlichen Darmerkrankungen im Alter von 11 bis 14,8 Jahren wurden von Hyams et al Werte zwischen 176 pg/ml und 5503 pg/ml bei der Diagnose Colitis ulcerosa (Mittelwert 694 \pm 148 pg/ml, Median 451 pg/ml) gemessen. Bei der Diagnose M. Crohn traten Werte von 175 bis 7990 pg/ml (Mittelwert 678 \pm 158 pg/ml, Median 450 pg/ml) auf. Die gesunde Kontrollgruppe (N=24) wies eine Spannweite von 120 - 672 pg/ml mit einem Mittelwert von 307 pg/ml (\pm 27 pg/ml, Median 267 pg/ml) auf. Es bestand eine direkte Korrelation von IL1-ra und IL-6 mit der Schwere der Erkrankung [Hyams 1994].

Unsere Messungen lagen somit im Bereich der Kontrollgruppe von Hyams et al, was nicht für eine deutliche Erhöhung der IL1-ra-Konzentrationen bei Gastroenteritiden im Vergleich zu gesunden Kindern spricht.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der Größenordnung der Normwerte bei Kindern kann in der Bestimmung von IL1-ra durch Verwendung des ELISA liegen, da jeweils unterschiedliche proteinbindende Epitope verwendet werden können. Somit ist eine Meßdifferenz zwischen verschiedenen ELISA's

möglich. Es erscheint daher sinnvoller, die innerhalb vorliegender Arbeit erhobenen Messungen untereinander zu analysieren, bzw. mit einer schweren Folgeerkrankung wie dem hämolytisch-urämischem Syndrom in Beziehung zu setzen.

Ein Zusammenhang von IL1-ra mit dem Alter der Patienten ließ sich in vorliegender Arbeit statistisch nicht nachweisen. Die Altersabhängigkeit der Meßgröße bei gesunden Kindern wurde von Sack et al ebenfalls untersucht, die bewiesen, daß IL1-ra-Konzentrationen bei gesunden Kindern höher liegen als bei gesunden Erwachsenen. Das Altersprofil zeige wachstumssabhängige Serumkonzentrationen. Aus diesen Gründen sollten Voraussagen über krankheitsabhängige Veränderungen mit Vorsicht getroffen werden [Sack 1998].

Die Aussage, daß IL1-ra-Konzentrationen keine Geschlechtsabhängigkeit aufweisen, wie in einer Studie von Geiger et al gezeigt, konnte in vorliegender Arbeit bei kranken Kindern bestätigt werden [Geiger 1996]. Statistisch war keine Korrelation zwischen dem Geschlecht der Kinder und dem Serumspiegel von IL1-ra nachweisbar. Diese Daten stehen allerdings im Widerspruch zu einer Untersuchung von Bry et al, die höhere IL1-ra-Werte in der Amnionflüssigkeit von weiblichen Feten und im Urin weiblicher Neugeborener aufzeigte als bei dem männlichen Geschlecht [Bry 1994].

Nachdem eine isolierte Beurteilung der IL1-ra-Konzentration im Serum mangels bislang nicht definierter Referenzwerte nicht sinnvoll ist, könnte der Parameter dennoch dazu dienen, durch unterschiedlich hohe Serumkonzentrationen zwischen den infektiösen Erregern einer Gastroenteritis zu unterscheiden. Die hohe Reagibilität von IL1-ra auf gramnegative Bakterien (LPS) -im Gegensatz zu grampositiven Bakterien- ist ein Hinweis auf eine eventuelle Verwendbarkeit des Parameters auf diesem Gebiet.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen eindeutig für eine vermehrte Produktion von IL1-ra bei bakteriellen Gastroenteritiden. Da die Anzahl der grampositiven Infektionen jedoch sehr gering war, ist die weitere Differenzierung zwischen grampositiven und

gramnegativen Erregern nicht zuverlässig möglich. Die Gruppe der Mischinfektionen ist für Aussagen zur Verwertbarkeit des Parameters IL1-ra nicht geeignet, da sich hier bakterielle und virale Effekte vermischen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen bakteriellen und viralen Erregern bestand bezüglich IL1-ra nicht, IL1-ra wies lediglich signifikante Unterschiede zwischen bakteriellen und Mischinfektionen sowie viralen und Mischinfektionen auf. Somit kann lediglich konstatiert werden, daß im Vergleich zu den anderen Erregergruppen die bakteriellen Infekte deutlich die höchsten IL1-ra-Konzentrationen hervorrufen.

Bei der genaueren Betrachtung wurde deutlich, daß besonders die Salmonelleninfektionen IL1-ra im Serum erhöhten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Erregergruppen bestand lediglich in Bezug auf Salmonellen und Mischinfektionen bzw. Adenovirusinfektionen sowie Rota- und Adenovirusenteritiden. Die geringe Fallzahl der Adenovirusinfektionen läßt jedoch keine sinnvolle Aussage zur klinischen Verwendbarkeit zu. Die höheren Serumkonzentrationen bei Rotavirusinfektionen im Vergleich zu Adenovirusinfektionen können durch den plötzlichen, intensiven Krankheitsbeginn mit hohem Fieber und Dehydratation bei Rotavirusgastroenteritiden bedingt sein, wobei ebenfalls die geringe Fallzahl der Adenovirusinfektionen zu bemerken ist.

Eine Stimulierung von IL1-ra und weiteren Zytokinen durch das LPS von gramnegativen Bakterien ist eine mögliche Erklärung für oben genannte Ergebnisse bezüglich der bakteriellen Erreger. Bei Vollblutstimulationen mit verschiedenen Bakterien konnte in einer Studie in vitro nachgewiesen werden, daß gramnegative Bakterien eine signifikant höhere inflammatorische Zytokinproduktion verursachen als grampositive Bakterien. Die Konzentrationen von IL-1 β und IL-6 lagen dabei leicht über den Werten von IL1-ra [Frieling 1997].

Auch in vorliegender Untersuchung erhöhten Salmonelleninfektionen (gramnegativ) und die E.coli O:157-Infektion (gramnegativ) IL1-ra im Serum deutlich. Ebenfalls bei den Kindern mit Campylobactergastroenteritis (gramnegativ) waren die IL1-ra-Spiegel hoch.

Am deutlichsten war der hohe Anstieg bei Salmonelleninfektion im Serum, wobei keine Analyse erbrachte, daß IL1-ra in der Lage ist, zwischen Salmonellen und

Rotaviren, als häufigste klinische differentialdiagnostische Überlegung, zu unterscheiden.

Der Bezug von IL1-ra zu der Körpertemperatur bei Aufnahme, der Dauer der Temperaturerhöhung und der Diarrhoe, die eng mit der Schwere einer Gastroenteritis zusammenhängen, sprechen dafür, daß IL1-ra bei Infektionen des Gastrointestinaltraktes in Abhängigkeit von der klinischen Ausprägung reagiert. Bei erhöhten und längerfristig erhöhten Körpertemperaturen, die sich auf eine immunologische Reaktion zurückführen lassen, ist IL1-ra im Serum erhöht. Dies läßt sich mit oben beschriebener Physiologie von IL1-ra als Antagonist des Inflammationsmediators IL-1 gut vereinbaren.

Eine invasivere, oft bakterielle Gastroenteritis führt in den meisten Fällen auch zu einer längeren Krankheitsdauer bei der –wie in vorliegender Untersuchung- erhöhte IL1-ra-Konzentrationen feststellbar sind.

Daß sich kein Zusammenhang mit dem Schweregrad der Diarrhoe, der klinisch durch Beschreibung der Stuhlbeschaffenheit mit Hilfe der Dokumentation des Pflegepersonals erhoben wurde, feststellen ließ, ist wahrscheinlich auf die subjektive Einschätzung des Personals bei der Kurvenführung zurückzuführen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit weist die Korrelation von IL1-ra mit CRP und der Anzahl der neutrophilen Granulozyten ebenfalls darauf hin, daß IL1-ra ein Entzündungsparameter zu sein scheint, der eng mit der Immunreaktion des Organismus zusammenhängt.

Eine weitere Bestätigung dieser These ist die Korrelation von IL1-ra mit PCT, einem weiteren Marker für bakterielle Infektionen (siehe Kapitel 4.2).

Weder mit Albumin, Kreatinin, dem spezifischen Gewicht des Urins oder dem klinisch festgestellten Exsikkosegrad ist ein Zusammenhang feststellbar gewesen. Als hilfreicher Parameter für die bei Kindern oft begleitende Exsikkose bei Gastroenteritis ist IL1-ra somit ungeeignet. Daß allein die Natriumwerte bei Aufnahme umgekehrt proportional zu den gemessenen IL1-ra-Werten waren, spricht am ehesten für eine hypotone Dehydratation der Kinder, die bei einer ausgeprägten Gastroenteritis häufig auftritt.

Zu erwarten waren bei der zu Grunde liegenden Hypothese, daß IL1-ra einen validen Entzündungsparameter darstellt, desweiteren eine enge Korrelation mit der Leukozytenzahl. In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden.

Nach der isolierten Betrachtung von IL1-ra ist es notwendig, einen Vergleich zu den üblichen Entzündungsparametern wie CRP, Leukozytenzahl und Neutrophilenzahl im Differentialblutbild zu ziehen. Hierbei zeigte sich, daß für CRP wie auch für IL1-ra bei bakteriellen Infektionen deutliche Konzentrationsanstiege auftreten. CRP wies jedoch einen deutlicheren Unterschied zwischen viralen und bakteriellen Infektionen (ebenso zwischen bakteriellen und bakteriell-viralen Infektionen) auf, was mehr klinische Relevanz aufweist, als die Differenzierung von bakterieller Gastroenteritis und Mischinfektion bzw. viraler Gastroenteritis und Mischinfektion.

Die Leukozytenzahl und die Anzahl der neutrophilen Granulozyten zeigten laut vorliegender Studie keinen signifikanten Unterschied.

Bei weiterer Aufteilung nach Erregerhauptgruppen wies IL1-ra wie CRP deutliche Unterschiede zwischen Salmonellen und Adenoviren bzw. der Gruppe der sonstigen Erreger auf. Eine Differenzierung zwischen Salmonellen- und Rotavirusenteritis leistet IL1-ra im Gegensatz zu CRP jedoch nicht, dafür jedoch zwischen Rota- und Adenovirusenteritis. Als häufigste klinische Differentialdiagnose ist die Unterscheidung von Salmonellen- und Rotavirusinfektionen entscheidend. Die Leukozytenzahlen erbrachten keine zusätzlichen Informationen. Im Vergleich zu den neutrophilen Granulozytenzahlen erbringt IL1-ra bezüglich klinisch relevanten Gastroenteritserregern mehr Informationen, da die neutrophilen Granulozyten lediglich im Vergleich mit unspezifischen Mischinfektionen signifikante Unterschiede aufzeigten. IL1-ra weist somit eine Zwischenstellung zwischen den neutrophilen Granulozyten und CRP auf, sein klinischer Einsatz erscheint somit sinnvoll.

Im Vergleich von CRP, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen mit IL1-ra in Bezug auf die Schwere der Infektion bei Kindern mit Salmonellosen (als homogene Patientengruppe) ergab sich kein aussagekräftiges Ergebnis. CRP korrelierte zwar

deutlich mit den Tagen der Temperaturerhöhung, IL1-ra jedoch schien in keinem Zusammenhang zu den drei klinischen Kriterien der Schwere einer Infektion zu stehen.

Bei der Einbeziehung aller Erregergruppen wurde deutlich, daß IL1-ra bezüglich des Schweregrades einer Gastroenteritis und der Anzahl der Erkrankungstage dem CRP unterlegen ist. Betrachtet man das Verhältnis zu den Tagen der Temperaturerhöhung reagierte der Antagonist jedoch verlässlicher als CRP. Im Vergleich zu den Leukozytenzahlen und einer Neutrophilie im Differentialblutbild ist IL1-ra diesbezüglich ein geeigneterer Entzündungsparameter.

Festgestellt werden kann, daß die Bestimmung von IL1-ra einen orientierenden Hinweis auf den möglichen Erreger und den klinischen Verlauf einer Gastroenteritis geben kann, der sich zu schon vorhandenen Möglichkeiten, wie den bereits etablierten Entzündungsparametern und der klinischen Untersuchung, hinzugesellen sollte.

4.2 Procalcitonin bei infektiöser Gastroenteritis

Procalcitonin, ein Polypeptid, das physiologisch ein Prohormon von Calcitonin darstellt, zirkuliert unter bestimmten Voraussetzungen in hohen Konzentrationen im Körper, ohne daß sich eine Calcitoninerhöhung feststellen läßt [Assicot 1993]. Es scheint ein valider Indikator für eine systemische bakterielle Infektion und für den immunologischen Zustand des Organismus bei schweren Erkrankungen zu sein [Meisner 1996]. Bei Gesunden ist PCT im Serum nicht meßbar.

Endotoxininjektion bei gesunden Probanden erhöht PCT im Blut innerhalb von 3 - 4 Stunden und läßt es nach 6 Stunden auf einen Höchstwert ansteigen, der sich mindestens 24 Stunden konstant hält. TNF- α und IL-6 haben ihr Maximum nach 90 Minuten bzw. 3 Stunden, der Rückgang auf Normalwerte erfolgt nach 6 bzw. 8 Stunden [Dandona 1994].

Bakterielles LPS (= bakterielles Endotoxin) kombiniert mit einer systemischen Erkrankung scheint ein wichtiger Stimulus für die PCT-Ausschüttung zu sein, woraus sich Konzentrationsanstiege in verschiedenen klinischen Situationen erklären lassen. Die gute Korrelation mit TNF- α und IL-6 [Dandona 1994] könnte ein Hinweis dafür sein, daß auch diese proinflammatorischen Zytokine an einer Induktion von PCT beteiligt sind oder zumindest in immunologischen Regelkreisen zusammenspielen.

Erhöhte PCT-Konzentrationen konnten bei Patienten mit Sepsis, schweren bakteriellen Infektionen und Multiorganversagen [Zeni 1994, Gramm 1995], Peritonitis [Reith 1995], Malaria [Davis 1994], systemischen Pilzinfektionen [Gerard 1995], Pneumonien [Nylen 1996] und Inhalationstraumen [Nylen 1992] nachgewiesen werden.

Oberhoffer et al fanden bei 100 Intensivpatienten eine gute Korrelation von PCT mit der Schwere der Erkrankung bei SIRS (Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom), Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock [Oberhoffer 1996].

Mit dieser Meßgröße kann ebenfalls eine Unterscheidung zwischen biliärer (PCT signifikant höher) und einer toxischen oder nicht-bakteriellen Pankreatitis [Brunkhorst

1995a], wie auch zwischen toxischer und nicht-toxischer Ätiologie des ARDS (PCT signifikant höher) [Brunkhorst 1995b] vollzogen werden.

Als Indikator für weiterbestehende Infektionsherde und auch als valider Verlaufsparemeter übernimmt PCT eine wichtige Funktion [Gramm 1995].

Bei Patienten mit viralen Infektionen wie HIV [Meisner 1996], Autoimmunerkrankungen oder allergischen Reaktionen konnte keine PCT-Erhöhung festgestellt werden, ebenso war nur ein leichter Konzentrationsanstieg bei lokalen bakteriellen Infektionen und peripherer bakterieller Kolonisation zu beobachten [Assicot 1993, Gendrel 1996].

Die Anwendung von PCT im Kindesalter als inflammatorischer Marker für Diagnose und Verlaufsbeobachtung infektiöser Erkrankungen ist bisher weniger untersucht worden als bei Erwachsenen.

Eine Indikation zu seinem Einsatz konnte bei der Diagnostik der neonatalen Sepsis gefunden werden, bei der PCT als früher und sensitiver Marker eine schwere bakterielle Infektion anzeigen kann, bevor CRP reagiert. PCT zeigt bei Neugeborenen mit Sepsis im Vergleich zu CRP einen schnelleren Anstieg nach Erkrankungsbeginn und einen schnelleren Abfall zu niedrigen Werten, CRP kann teilweise noch lange Zeit trotz Ausheilung in erhöhter Konzentration persistieren [Gendrel 1996].

Bei Meningitiden von Kindern und Kleinkindern ist PCT im Serum von großem diagnostischen Wert (im Liquor ist keine Erhöhung nachweisbar), da es zwischen bakteriellen (Mittelwert 57,9 ng/ml) und viralen (Mittelwert 0,3 ng/ml) Infektionen unterscheiden kann und somit einen potenten sensitiven Marker der schweren bakteriellen Meningitis darstellt [Gendrel 1997].

Serumspiegel von PCT bei Harnwegsinfektionen im Kindesalter wurden von Gendrel et al untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikante Erhöhung von PCT bei oberen Harnwegsinfektionen und eine Korrelation der Werte mit der Schwere renaler infektionsbedingter Schäden [Gendrel 1998b].

Kinder, die eine schwere bakterielle Infektion während Stammzelltransplantation aufwiesen, liessen ebenfalls ein signifikant erhöhtes PCT im Serum nachweisen [Zintl 1998].

Weitere Untersuchungen ergaben, daß sich PCT auch bei anderen schweren Infektionen im Kindesalter (Septikämie, Pneumonie) als sehr nützlich bezüglich der Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Ursache erwiesen hat [Gendrel 1998a].

PCT ist somit dort von Bedeutung, wo eine rasche Entscheidung zwischen bakterieller und nicht bakterieller Infektion therapeutische Konsequenzen hat.

Bei gastrointestinalen Infektionen galt PCT bislang als wenig nützlich, da es bei lokoregionalen Entzündungen nur geringfügig ansteigt [Chiesa 1998b].

Zur Beurteilung der gemessenen Werte stellt sich die Frage nach den Normwerten von PCT. Die von Meisner et al beschriebenen Referenzwerte (siehe Tab.16) beziehen sich auf Erwachsene. Im Allgemeinen gilt die Regel, daß sich PCT bei gesunden Erwachsenen nicht nachweisen läßt und je nach Schweregrad der Erkrankung bzw. systemischer Beteiligung des Organismus ansteigt.

< 0,5 ng/ml	Normalwert
> 0,5 – 2 ng/ml	leichte bis mittelschwere bakterielle Lokalfektion
5 - 20 ng/ml	Polytrauma, Verbrennung
10 - 1000 ng/ml	Schwere Infekte, Sepsis

Tablelle 16: Referenzwerte PCT für Erwachsene

(Meisner 1996)

Gastroenteritiden als Lokalfektionen lassen bei Erwachsenen Werte zwischen 0 und 2,0 ng/ml erwarten. Es ist fraglich, ob von einer Vergleichbarkeit der Normwerte Erwachsener mit den Normwerten von Kindern ausgegangen werden kann.

Gendrel et al konnten zeigen, daß bei allen Kindern mit Meningitiden verschiedener Ätiologie nach Ausheilung PCT-Werte <0,01 ng/ml nachweisbar waren [Gendrel 1997]. Auch bei Neugeborenen traten in der Kontrollgruppe der gesunden Kinder PCT-Werte <0,01 ng/ml auf [Gendrel 1996].

Inwieweit Zusammenhänge mit dem Alter der Kinder bestehen, bleibt letztendlich unklar. Untersuchungen von Chiesa et al lassen vermuten, daß sich altersabhängige Verläufe abzeichnen können, wie seine Untersuchungen bei Neugeborenen zeigen (Tab.17) [Chiesa 1998a].

Alter	Mittelwerte
Postpartal	0,7 ng/ml
24 Stunden	21 ng/ml
48 Stunden	2 ng/ml

Tabelle 17: PCT bei Neugeborenen
(Chiesa 1998a)

Auch in weiteren Studien ist eine PCT-Erhöhung bei neugeborenen Kindern ohne Infektionen beobachtet worden. Es wird vermutet, daß PCT-Konzentrationen einen physiologischen Höhepunkt zwischen 24 und 36 Stunden postpartal erreichen [Dandona 1994].

Der physiologische Spitzenwert von PCT am ersten Lebenstag unabhängig von einem infektiösen Stimulus gesellt sich zu der Tatsache, daß infizierte Neugeborene trotz der variablen Normwerte signifikant höhere PCT-Werte aufweisen als gesunde Neugeborene [Monneret 1997]. Chiesa et al konnten in ihrer Studie sogar stündliche Änderungen bei gesunden Neugeborenen feststellen [Chiesa 1998a]. Ob sich diese jedoch nur im postpartalen Zeitraum abspielen oder auch im weiteren Leben, ist bisher unklar. Es folgten viele Untersuchungen, die die Verlässlichkeit der PCT-Bestimmung bei Neugeborenen weiter diskutierten. [Chiesa 1998a, Martin-Denavit 1999].

In vorliegender Arbeit wurde PCT bei 57 Kindern mit der Diagnose einer Gastroenteritis mit einer Spannweite von 0 bis 22 ng/ml, einem Median von 0,4 ng/ml und einem Mittelwert von 1,393 ng/ml gemessen.

Diese Ergebnisse bei Kindern im Alter von 0-178 Monaten wie auch die Werte bei Kindern mit viraler Meningitis, bzw. nach Ausheilung von Meningitiden (siehe oben) sprechen für eine Vergleichbarkeit der Messungen mit denen Erwachsener. Es kann

dennoch möglich sein, daß PCT bei Kindern altersabhängig bewertet werden muß. Leider fehlen bisher derartige altersbezogene Referenzwerte, die in Zukunft jedoch erstellt werden müssen, um Meßgrößen wie PCT in der Pädiatrie sinnvoll einsetzen zu können.

Insgesamt ist in dieser Studie festzustellen, daß PCT bei Gastroenteritiden nicht so deutlich erhöht ist wie bei schweren bakteriellen Infektionen, beispielsweise bei bakteriellen Meningitiden. Dies entspricht allen bisherigen Untersuchungen bezüglich PCT. Dennoch ist es theoretisch möglich auch in diesem Bereich Konzentrationsunterschiede zu bestimmen und gegebenenfalls zu bewerten.

In vorliegender Arbeit konnte statistisch keine Altersabhängigkeit gezeigt werden, was oben postulierter Vergleichbarkeit von PCT-Werten Erwachsener und Kindern entspricht.

Eine Geschlechtsabhängigkeit von PCT-Konzentrationen im Serum ist bisher nicht diskutiert worden, in dieser Studie ergab sich dafür kein Anhalt.

Interessant ist, inwieweit eine Möglichkeit besteht, durch PCT selbst bei diesen niedrigen Serumkonzentrationen eine Unterscheidung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen vornehmen zu können. Legt man die Literatur zugrunde, ist zu postulieren, daß PCT bei viralen im Gegensatz zu bakteriellen Gastroenteritiden nicht nennenswert ausgeschüttet wird.

Vorliegende Ergebnisse bestätigen diese Erwartung: PCT war bei bakteriellen Gastroenteritiden in deutlich höherer Konzentration nachweisbar als bei viralen Gastroenteritiden, bei bakteriell-viralen Mischgastroenteritiden lagen die PCT-Konzentrationen zwischen den beiden isolierten Infektionsgruppen, durch Mischungseffekte ist bei Vergleichen mit dieser Gruppe keine relevante Aussage zu treffen.

Bei der weiteren Analyse mit Aufteilung nach großen Erregergruppen (Salmonella-, Rota-, Adeno- und Mischinfektionen) zeigte PCT einen besonders deutlichen

Unterschied zwischen Salmonellen- und Rotavirusgastroenteritiden. Die klare PCT-Erhöpfung bei Salmonellosen gegenüber Rotavirusenteritiden macht den Parameter für den klinischen Alltag sehr interessant.

Somit ist PCT durchaus auch bei lokoregionalen Erkrankungen dazu geeignet zwischen bakterieller und viraler Genese diskriminieren zu helfen.

Die PCT-Serumkonzentration zeigte eine signifikante Korrelation zu der Dauer der Diarrhoe in Tagen und zu der Stuhlfrequenz bei Aufnahme, beides Zeichen für die Schwere der Erkrankung und der Diarrhoe. Das fast ausschließliche Ansprechen der Meßgröße auf bakterielle Infektionen kann diesen Zusammenhang durchaus erklären, da bakterielle Gastroenteritiden oft einen längeren Verlauf als virale Magen-Darm-Infektionen aufweisen [Uhnö 1986]. Der Grad und die Dauer der Temperaturerhöhung und auch die Beschaffenheit des Stuhls wiesen keine Korrelationen mit PCT auf. Daß virale Gastroenteritiden mit Rotaviren beispielsweise deutlich häufiger mit hohem Fieber und heftigen, exsikkierenden Durchfällen einher gehen als bakterielle Infekte [Uhnö 1986], kann diese fehlende Korrelation erklären helfen.

Der Zusammenhang der einzelnen Parameter PCT, CRP und IL1-ra unterstreicht die Aussagekraft der drei Meßgrößen in Hinblick auf entzündliche Erkrankungen. Eine Aktivierung des Immunsystems bei invasiven bakteriellen Infektionen mit der systemischen Antwort Fieber, Neutrophilie, Leukozytose und der Erhöhung verschiedener Plasmaproteine hepatischen Ursprungs (Akute-Phase-Proteine) geht mit einer gleichzeitigen Erhöhung von PCT einher.

Daß in dieser Arbeit keine Korrelation mit den Leukozytenzahlen und den neutrophilen Granulozyten nachweisbar war, kann an der teilweise ausbleibenden Erhöhung dieser beiden Entzündungsparameter im Serum (Median 8,9/nl für Leukozyten, Median 49% für neutrophile Granulozyten, siehe Kap.3.2) liegen.

Die deutliche indirekte Korrelation mit den Natriumwerten im Serum hat wie bei IL1-ra wahrscheinlich keinerlei Bedeutung, da auch hier die Werte bei den meisten Kindern innerhalb des Referenzbereiches lagen. Inwieweit eine Elektrolytverschiebung durch

die Diarrhoe auf die Ergebnisse Einfluß genommen hat, kann retrospektiv nicht beurteilt werden.

Zwischen Albumin, Kreatinin, dem spezifischen Gewicht des Urins, dem damit zusammenhängenden klinisch festgestellten Exsikkosegrad und PCT im Serum ließ sich kein Zusammenhang feststellen.

Um den Einsatz von PCT weiter diskutieren zu können, ist es wichtig, Entzündungsparameter wie CRP, Leukozytenzahlen und neutrophile Granulozyten bezüglich ihrer Serumkonzentration bei den verschiedenen Gastroenteritiserregern mit PCT zu vergleichen.

Für CRP bestand ein ebenso deutlicher Konzentrationsunterschied bei bakteriellen und viralen Infektionen sowie bei bakteriellen und bakteriell-viralen Doppelinfektionen wie für PCT. Diesbezüglich ist PCT dem CRP gegenüber als gleichwertig zu betrachten. Die Untersuchung der Leukozytenzahlen und neutrophilen Granulozyten erbrachten keine relevanten Ergebnisse.

Bei der Einteilung nach Gastroenteritiserregern (Salmonellen, Rota- und Adenoviren, sonstige Erreger) zeigte sich, daß PCT-Werte ebenso wie CRP-Werte zwischen Salmonellen- und Rotavirusinfektionen bzw. sonstigen Erregern unterscheiden lassen können. Letzteres beinhaltet für den klinischen Alltag jedoch wenig Aussagekraft. Allerdings konnte CRP zusätzlich Unterschiede zwischen Salmonellen und Adenovirusenteritiden aufweisen. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten erbrachte lediglich signifikante Unterschiede bei den Vergleichen mit der Gruppe der Mischinfektionen.

Daraus läßt sich zusammenfassend feststellen, daß zur genaueren Beurteilung dieses Sachverhaltes Studien mit größeren Fallzahlen notwendig sind. PCT ist dem CRP in seiner Wertigkeit zur Differenzierung von Gastroenteritiserregern wohl gleichwertig oder evtl. sogar überlegen und sein Einsatz in der Routinediagnostik gerechtfertigt.

Bei dem Vergleich von PCT mit CRP, Leukozytenzahlen und neutrophilen Granulozytenzahlen bezüglich der Schwere der Erkrankung bei Kindern mit

Salmonellosen (als homogene Gruppe) zeigte sich lediglich, daß PCT bei dieser Patientengruppe einen deutlicheren Zusammenhang mit der Anzahl der Tage der Gastroenteritis erbrachte und somit Aussagen über den Verlauf der Erkrankung treffen lassen hilft.

Bezog man alle 57 Patienten mit Gastroenteritis ein, so konnte man feststellen, daß CRP und PCT in gleicher Weise mit den Erkrankungstagen korrelierten. PCT ist diesbezüglich dem IL1-ra überlegen. Ein möglicher sinnvoller Einsatz von PCT zur Verlaufsdagnostik zeichnet sich hiermit ab. Die Anzahl der Tage der Temperaturerhöhung stand weder in Zusammenhang mit PCT noch mit CRP, Leukozytenzahl und neutrophilen Granulozytenzahlen.

PCT kann durchaus als Parameter für eine Diagnostik bei Gastroenteritiden bzw. zur Differenzierung ihrer Genese eingesetzt werden. Es steht in deutlichem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung, anderen Entzündungsparametern und reagiert prompt auf bakterielle Infektionen mit einem Anstieg im Serum. Auch dem Vergleich mit CRP bezüglich des Unterschieds zwischen bakteriellen und viralen Erregern bzw. Salmonellen und Rotaviren kann PCT standhalten.

4.3 Interleukin-1-Rezeptorantagonist bei hämolytisch-urämischem Syndrom

Proulx et al verglichen die inflammatorische Wirtsantwort bei Kindern mit hämorrhagischer Kolitis (mit und ohne E.coli O157:H7-Infektion) mit der Immunreaktion bei einem hämolytisch-urämischem Syndrom. Sie konnten feststellen, daß IL1-ra wie auch IL-6, IL-8 und IL-10 bei Kindern mit HUS stark erhöht waren. Auch war IL1-ra bei Kindern mit O157:H7-Infektion, bei denen somit die Gefahr einer HUS-Entwicklung bestand, in höheren Konzentrationen nachweisbar als bei hämorrhagischer Kolitis anderer Genese. Damit konnte deutlich gemacht werden, daß Kinder mit isolierter O157:H7-Infektion oder während der Entwicklung eines HUS steigende IL1-ra-Werte aufweisen [Proulx 1998].

Mit der Frage, ob IL1-ra bei Kindern mit HUS in höheren Konzentrationen auftritt, als bei Kindern mit infektiöser Gastroenteritis, beschäftigt sich auch die vorliegende Arbeit.

Die Ergebnisse von Proulx et al konnten hier jedoch nicht bestätigt werden. Zwischen den 61 Kindern mit infektiöser Gastroenteritis und den 12 Kindern mit gesichertem HUS waren keine relevanten Konzentrationsunterschiede von IL1-ra nachweisbar. Dieses Ergebnis steht zum einen im Widerspruch zu bisherigen Studien, zum anderen zu der in vorliegender Arbeit angenommenen Erwartung, daß IL1-ra bei systemischen und somit schweren Erkrankungen erhöht sein würde. Auch bei der Betrachtung von HUS und rein bakterieller Gastroenteritis ließen sich keine statistisch nachweisbaren Differenzen ausmachen.

Bei der Analyse aller Patienten dieser Studie konnte festgestellt werden, daß durch IL1-ra lediglich zwischen Mischinfektionen und bakteriellen bzw. viralen Infektionen differenziert werden konnte.

Dennoch ist auffällig, daß sich bei dem Vergleich zwischen allen Gastroenteritiserregern (Kap. 3.3.1) bei dem einzigen Patienten mit einer E.coli O157:H7-Infektion deutlich höhere IL1-ra-Konzentrationen im Serum nachweisen liessen, als bei Infektionen durch alle anderen Keime. Dies würde den Ergebnissen

von Proulx entsprechen, läßt sich bei nur einem Kind mit dieser Infektionsart ist jedoch nicht belegen. Möglicherweise liegt Infektionen mit E.coli O157:H7 eine immunologische Besonderheit zugrunde, die in ausführlichen Studien mit größerer Fallzahl von HUS-Patienten und isolierter E.coli O157:H7-Infektion untersucht werden sollte.

Die Frage, ob IL1-ra als Verlaufparameter bei HUS dienen könnte, kann durch die Ergebnisse dieser Arbeit nur begrenzt beantwortet werden. Der deutliche Konzentrationsabfall von IL1-ra innerhalb eines Monats zeigt, daß die IL1-ra-Ausschüttung im Akutstadium induziert zu werden scheint und im Folgenden nachläßt. Dabei ergibt sich eine initiale Konzentration von etwa 1000 pg/ml, die innerhalb von 30 Tagen auf 0 absinkt. Weshalb sich ein kurzer Wiederanstieg von IL1-ra im Schnitt nach 2 Wochen feststellen ließ, ist nicht zu erklären.

Auch bezüglich der Frage des sinnvollen Einsatz von IL1-ra als Verlaufparameter sind weitere Untersuchungen mit größerer Fallzahl erforderlich.

4.4 Procalcitonin bei hämolytisch-urämischem Syndrom

Procalcitonin zeigte bei dem Vergleich von Serumwerten bei Kindern mit infektiöser Gastroenteritis zu Kindern mit HUS signifikante Unterschiede. Die initial bestimmten PCT-Konzentrationen waren bei der Diagnose HUS stark erhöht, was typisch für die Meßgröße Procalcitonin ist, die bei schweren, invasiven bakteriellen Infektionen deutlich ansteigt.

Auch die Höhe der Konzentration (Median 2,05 ng/ml) spricht für die Validität von Procalcitonin bei der Differentialdiagnose zwischen einer lokal begrenzten Gastroenteritis und der „Systemerkrankung“ HUS.

Der Unterschied zwischen einer rein bakteriellen Gastroenteritis und einem HUS war für PCT statistisch nicht signifikant.

Unter Einbeziehung sämtlicher Patientengruppen wurde deutlich, daß der signifikante Unterschied der Höhe der PCT-Werte vornehmlich zwischen viraler Gastroenteritis und HUS und zwischen bakteriell/viralen Mischinfektionen und HUS lag.

Dies bedeutet für den klinischen Einsatz, daß zwischen einer infektiösen Gastroenteritis und einem HUS nur unterschieden werden kann, falls es sich um einen viralen oder einen bakteriellen und gleichzeitig nachweisbaren viralen Erreger handelt.

Es stellt sich jedoch die Frage, ob bei einer höheren Fallzahl der HUS-Erkrankungen auch eine statistisch nachweisbare Differenz in der Serumkonzentration bei HUS und bakterieller Gastroenteritis darstellbar ist, da PCT (wie in Kapitel 4.2 ausgeführt) einen deutlichen Unterschied zwischen bakterieller und viraler Infektion aufwies.

Besonders interessant wäre in diesem Zusammenhang die Messung von PCT bei Kindern mit E.coli O157:H7-Infektion. In vorliegender Studie zeigte sich bei dem einen Patienten keine PCT-Erhöhung und somit kein nachweisbarer Unterschied zu den Serumkonzentrationen anderer Gastroenteritiden. Es ist somit fraglich, ob isolierte E.coli O157:H7-Infektionen schon zu einem PCT-Anstieg führen können, was große klinische Relevanz in der frühen Phase der Diagnostik einer möglichen HUS-Entwicklung hätte. Desweiteren steht zur Diskussion, ob der Marker ein frühes

Diagnostikum zum Verlauf von Gastroenteritiden darstellt und in der Lage ist, ein sich abzeichnendes HUS von einer infektiösen Gastroenteritis zu differenzieren. Dazu sind Untersuchungen mit größerer Fallzahl von E.coli O157:H7-Infektionen notwendig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

IL1-ra als selektiver Antagonist von IL-1 weist Ergebnissen dieser Studie zufolge deutlich erhöhte Serumkonzentrationen bei bakteriellen Gastroenteritiden auf. Als „Akute-Phase-Protein“ tritt es insbesondere bei Salmonellen- und E.coli O:157-Infektionen erhöht im Serum auf. Seine positive Korrelation mit Entzündungsparametern und klinischen Zeichen einer schwereren Infektion spricht für eine Reaktion von IL1-ra auf Inflammationsvorgänge im Organismus. Im Vergleich mit CRP ist IL1-ra jedoch weder in unterschiedlich hohen Serumwerten bei bakteriellen bzw. viralen Erregern oder Salmonellen bzw. Rotaviren vorhanden noch bei der Einschätzung des Schweregrades einer Gastroenteritis aussagekräftiger. Auch die Leukozytenzahlen zeigen in vorliegender Studie keine sicheren Unterschiede zwischen bakteriellen, viralen oder anderen kindlichen Gastroenteritiden.

IL1-ra kann somit allenfalls einen orientierenden Hinweis in der Diagnostik von Gastroenteritiden liefern.

Bezüglich einer Differenzierung zwischen Gastroenteritis und HUS ist IL1-ra ungeeignet, es zeichnet sich jedoch ab, daß eine Verlaufsbeurteilung mit Hilfe regelmäßiger IL1-ra-Bestimmungen bei HUS möglich ist.

PCT zeigt erhöhte Werte bei Gastroenteritiden im Kindesalter und weist einen deutlichen Unterschied zwischen bakteriellen und viralen Infektionen auf. Besonders zwischen den klinisch häufigen Salmonellen- und Rotavirusinfektionen besteht eine ausgeprägte Differenz der PCT-Werte. Die gute Korrelation mit CRP weist auf eine verlässliche Reaktion bei bakteriellen Infektionen hin. Bei Betrachtung verschiedener Infektionsarten (viral/bakteriell) oder Gastroenteritiserreger (Salmonellen/Rotaviren) reagiert PCT wie CRP und ist für den klinischen Einsatz besser geeignet als die Leukozyten- und Neutrophilenzahlen. PCT ist zudem deutlich bei einer langen Dauer der Diarrhoe und einer hohen Stuhlfrequenz bei Aufnahme erhöht und reagiert in gleicher Weise wie CRP, in dem es mit den Erkrankungstagen korreliert.

PCT ist bei HUS in höherer Konzentration nachweisbar als bei infektiöser Gastroenteritis. Ein deutlicher Unterschied ließ sich jedoch nur bei der

Differenzierung zwischen viraler Gastroenteritis/gemischter Infektion und HUS herausarbeiten.

PCT scheint ein vielversprechender Infektionsmarker zu sein, der in Zukunft vielleicht dazu beitragen kann, beginnende Komplikationen von Gastroenteritiden wie zum Beispiel HUS früh erkennen zu lassen. Genauere Aussagen zu der diskriminierenden Fähigkeit von PCT bei unterschiedlichen Gastroenteritiserregern und HUS im Verlauf können sich durch Studien mit größeren Fallzahlen treffen lassen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Andersson J., Björk L., Dinarello C.A., Towbin H., Andersson U.

Lipopolysaccharide induces human interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 production in the same cell.

Eur. J. Immunol. (1992) 22 : 2617 - 2623

Arend W.P., Joslin F.G., Massoni R.J.

Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin-1 inhibitor.

J. Immunol. (1985) 134 : 3868

Arend W.P.

Interleukin-1 receptor antagonist. A new member of the interleukin-1 family.

J. Clin. Invest. (1991a) 88 : 1445

Arend W.P., Smith M.F., Janson R.W., Joslin F.G.

IL-1 receptor antagonist and IL-1 β production in human monocytes are regulated differently.

J. Immunol. (1991b) 147 : 1530 – 1536

Arend W.P.

Interleukin-1 receptor antagonist.

Adv. Immunol. (1993) 54 : 167 - 227

Assicot M., Gendrel D., Carsin H., Raymond J., Guilbaud J., Bohuon C.

High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection.

The Lancet (1993) 341 : 515 - 518

Balavoine J.F., De Rochemonteix B., Williamson K., Seckinger P., Cruchaud A., Dayer J.M.

Prostaglandin E2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urinederived human interleukin 1 and inhibitor(s).

J. Clin. Invest. (1986) 78 : 1120

Bargetzi M.J., Lantz M., Smith C.G., Torti F.M., Olsson I., Eisenberg S.P., Starnes Jr. H.F.
Interleukin-1 β induces interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans.

Cancer Res. (1993) 53 : 4010

Becker K.L., O'Neill W., Snider R.H., Nylen E.S., Jeng J., Silva O.L., Lewis M.S.

**Hyperprocalcitoninemia in inhalation burn injury:
A response of the pulmonary neuroendocrine cell?**

Anatomic. Record. (1993) 236 : 136 - 138

Bitzan M., Karch H.

Extraintestinale Erkrankungen durch enterhämorrhagische Escherichia coli.

In: R. Ottenhahn, J. Müller, J. Seifert (hgb.). Ökosystem Darm II, Springer; Berlin (1990) 109 - 123

Brunkhorst F.M., Forycki Z.F., Wagner J.

Frühe Identifizierung der biliären Pankreatitis durch Procalcitonin - Immunreaktivität - vorläufige Ergebnisse.

Chir. Gastroenterol. (1995a) 11 (Suppl 2) : 47 - 50

Brunkhorst F.M., Forycki Z.F., Wagner J.

Discrimination of infectious and non-infectious etiologies of the adult respiratory distress syndrome (ARDS) with procalcitonin immunoreactivity.

Clin. Intens. Care (1995b) 6 : 3

Bry K., Lappalainen U., Waffarn F., Teramo K., Hallmann M.

Influence of fetal gender on the concentration of interleukin-1 receptor antagonist in amniotic fluid and newborn urine.

Pediatr. Res. (1994) 35 : 130 - 134

Chiesa C., Panera A., Rossi N., Stegano M., De Giusti M., Osborn J.F., Pacifico L.

Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates.

Clin. Infect. Dis. (1998a) 26 : 664 - 672

Chiesa C., Pacifico L., Mancuso G., Panero A.

PCT in pediatrics: Overview and challenge.

Infection (1998b) 26 : 236 – 241

Dandona P., Nix D., Wilson M.F., Aljada A., Love J., Assicot M., Bohuon D.

Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects.

J. Clin. Endocrinol. Metab. (1994) 79 : 1605 - 1608

Davis T.M.E., Assicot M., Bohoun C., St. John A., Li G.Q., Ahn T.K.

Serum procalcitonin concentrations in acute malaria.

Tran. R. Soc. Trop. Med. Hy. (1994) 88 : 670 - 671

De Bont E.S., De Leij L.H., Okken A., Baarsma R., Kimpen J.L.

Increased plasma concentrations of interleukin-1 receptor antagonist in neonatal sepsis.

Pediatr. Res. (1995) 37 : 626 - 629

Dinarello C.A.

Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism.

Blood (1991) 77 : 1627 - 1652

Dinarello C.A., Wolff S.M.

The role of interleukin-1 in disease.

N. Engl. J. Med. (1993) 328 : 103 - 113

Eisenberg S.P., Evans R.J., Arend W.P., Verderber E., Brewer M.T., Hannum C.T.

Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist.

Nature (1990) 343 : 341

Fischer E., Van-Zee K.J., Marano M.A., Rock C.S., Kenney J.S., Poutsika D.D., Dinarello C.A., Lowry S.F., Moldawer L.L.

Interleukin-1 receptor antagonist circulates in experimental inflammation and in human disease. Blood (1992) 79 : 2196 – 2200

Frieling J.T., Mulder J.A., Hendriks T., Cufs J.H., van der Linden C.J., Sauerwein R.W.
**Differential induction of pro- and anti-inflammatory cytokines in whole blood by bacteria:
effect of antibiotic treatment.**
Antimicrob. Agents. Chemother. (1997) 41 : 1439 - 1443

Gabay C., Smith M., Eidlen D., Arend W.P.
Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase-protein
J. Clin. Invest. (1997) 99 (12) : 2930 – 2940

Geiger R., Ellemunter H., Fink F.M., Falk M., Tilg H.
Circulating interleukin-1 receptor antagonist levels in neonates.
Eur. J. Pediatr. (1996) 155 : 811 - 814

Gendrel D., Assicot M., Raymond J., Moulin F., Francoual C., Badoual J., Bohuon C.
Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection.
J. Pediatr. (1996) 128 : 570 – 573

Gendrel D., Raymond J., Assicot M., Moulin F., Inguez J.-L., Lebon P., Bohuon C.
Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis.
Clin. Infect. Dis. (1997) 24 : 1240 - 1242

Gendrel D.
Procalcitonin in bacterial and viral infections in pediatrics.
PCT meeting 12 - 13. 3. (1998a), Berlin

Gendrel D.
Urinary tract infection and biological markers: C-reactive protein, interleukins and procalcitonin.
Arch. Ped. (1998b) 5 Suppl. 3 : 269s – 273s

Gerard Y., Hober D., Petitjean S., Assicot M., Bohuon C., Mouton Y., Wattré P.
High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. Infection (1995) 23 : 310 - 311

Gramm H.J., Dollinger P., Beier W.

Procalcitonin - ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort.

Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis.

Chir. Gastroenterol. (1995) 11 (suppl 2) : 51 - 54

Granowitz E.V., Santos A.A., Poutsiaka D.D., Cannon J.G., Wilmore D.W., Wolff S.M.,
Dinarello C.A.

Production of interleukin-1-receptor antagonist during experimental endotoxemia.

The Lancet (1991) 338 : 1423 - 1424

Hyams J.S., Fitzgerald J.E., Wyzga N., Treem W.R., Justinich C., Kreutzer D.L.

Characterization of circulating interleukin-1 receptor antagonist expression in children with inflammatory bowel disease.

Dig. Dis. Science (1994) 39 : 1893 - 1899

Karch H., Bockermühl J.

Infektionen durch enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC): Ein klinisches und mikrobiologisches Problem und eine Herausforderung für den öffentlichen Gesundheitsdienst.

Immun. Infekt. (1989) 6 : 206 - 211

Karch H., Heesemann J., Bitzan M., Müller-Wiefel D.E.

Hämolytisch-urämisches Syndrom. Enterohämorrhagische Escherichia coli O157 als häufigste Erreger.

Dt. Ärztebl. (1992) 24 : 1359 - 1364

Karch H., Bielaszewska M., Bitzan M., Schmidt H.

Epidemiology and diagnosis of Shiga-toxin-producing Escherichia coli infections.

Diagn. Microbiol. Inf. Dis. (1999) 34 : 229 – 243

Karmali M.A., Petric M., Lim C., Fleming P.C., Arbus G.S., Lior H.

The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing Escherichia coli.

J. Inf. Dis. (1985) 151 : 775 - 781

Karzai W., Oberhoffer M., Meier-Hellmann A., Reinhart K.

Procalcitonin - a new indicator of the systemic response to severe infections.

Infection (1997) 25 : 329 - 334

Küster H., Weiss M., Willeitner A.E., Detlefsen S., Jeremias I., Zbojan J., Geiger R., Lipowsky G., Simbrunner G.

Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation.

The Lancet (1998) 352 : 1271 – 1277

Le Moullec J.M., Julienne A., Chenais J., Lasmoles F., Guilana J.M., Milhaud G., Moukhtar M.S.

The complete sequence of preprocalcitonin.

FEBS (1984) 167 : 93 - 93

Levin M., Walters M.D., Barratt T.M.

Hemolytic uremic syndrome.

Adv. Pediatr. Inf. Dis. (1989) 4 : 51 – 82

Lothar T.(Hrsg) In:

Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.

5.Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main (1998) S. 1471

Martin-Denavit T., Monneret G., Labaune J.M., Isaac C., Bienvenu F., Putet G., Bienvenu J.

Usefulness of procalcitonin in neonates at risk for infection.

Clin. Chem. (1999) 45 : 440 - 441

Meisner M.

PCT - Procalcitonin. A new and innovative parameter in diagnostic of infections.

BRAHMS Diagnostica (1996), Berlin

Monneret G., Labaune J.M., Isaac C., Bienvenu F., Putet G., Bienvenu J.

Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections.

Acta Paediatr. (1997) 86 : 209 - 212

Müller K., Herner E.B., Stagg A., Bendtzen K., Woo P.

Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis.

Br. J. Rheumatol. (1998) 37 : 562 – 569

Nylen E.S., O'Neill W., Jordan M.H., Snider R.H., Moore C.F., Lewis M., Silva O.L., Becker K.L.

Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns.

Horm. Metab. Res. (1992) 24 : 439 – 442

Nylen E.S., Snider R.H. Jr., Thompson K.A., Rohatgi P., Becker K.L.

Pneumonitis associated hyperprocalcitoninemia.

Am. J. Med. Sci. (1996) 312 : 12 - 18

Oberhoffer M., Bögel D., Meier-Hellmann A., Vogelsang H., Reinhart K.

ACCPP/SCCM Consensus conference definitions correlate better with procalcitonin than tumor-necrosis-factor- α and interleukin 6.

Clin. Intens. Care (1996) 7 ; Suppl 46

Oberhoffer M., Vogelsang H., Meier-Hellmann A., Jäger L., Reinhart K.

Anti-katacalcin-antibody reaction in different types of human leukocytes indicates procalcitonin content.

Shock (1997) (Abstr.) 7 : 123

Ohlsson K., Biork P., Bergenfeldt M., Hageman R., Thompson R.D.

Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock.

Nature (1990) 348 : 550

Ohlsson K., Lindner C., Lundberg E., Axelsson L.

Release of cytokines and proteases from human peripheral blood mononuclear and polymorphonuclear cells following phagocytosis and LPS stimulation.

Scan. J. Clin. Lab. Invest. (1996) 56 : 461 - 470

O'Nuallain E.M., Puri P., Reen D.J.

Early induction of IL-1 receptor antagonist in infants and children undergoing surgery.

Clin. Exp. Immunol. (1993) 93 : 218 – 22

Prager R., Reissbrodt R., Holler H.

Isolierung und Charakterisierung von Shigatoxin-produzierenden E.coli-Stämmen aus Stuhlproben: Ergebnisse einer Sentinel-Studie.

Bundesgesundhbl. (1998) 41 / Sonderheft : 6 – 9

Prieur A.M., Kaufmann M.T., Griscelli C., Dayer J.M.

Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis.

The Lancet (1987) 28 : 1240 - 1242

Prieur A.M., Dayer A., Roux-Lombard P., Dayer J.M.

Levels of cytokine inhibitors: a possible marker of disease activity in childhood dermatomyositis and polymyositis.

Clin. Exp. Rheumatol. (1997) 15 : 211 - 214

Proulx F., Turgeon J.P., Litalien C., Mariscalco M.M., Robitaille P., Seidman E.

Inflammatory mediators in Escherichia coli O157:H7 hemorrhagic colitis and hemolytic-uremic syndrome.

Pediatr. Infect. Dis. J. (1998) 17 : 899-904

Poutsika D.D., Clark B.D., Vannier E., Dinarello C.A.

Production of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 β by peripheral blood mononuclear cells is differentially regulated.

Blood (1991) 78 : 1275 - 1281

Reith H.B., Lehmkuhl P., Beier W., Högy B.

Procalcitonin - ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis.

Chir. Gastroenterol. (1995): 11 (Suppl 2) : 47 - 50

Sack U., Burkhardt U., Borte M., Schadlich H., Berg K., Emmrich F.

Age-dependent levels of selected immunological mediators in sera of healthy children.

Clin. Diagn. Lab. Immunol. (1998) 5 : 28 - 32

Seckinger P., Lowenthal J.W., Williamson K., Dayer J.M., MacDonald H.R.

A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding.

J Immunol (1987) 139 : 1546 - 49

Uhnoo I., Olding-Stenkvis E., Kreuger A.

Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenovirus and bacteria.

Arch. Dis. Child. (1986) 61 : 732 - 738

Zeni F., Viallon A., Assicot M., Tardy B.

Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis.

Clin. Intens. Care (1994) 5 (Suppl) : 2

Zintl F., Sauer M., Tiede K., Herrmann J., Sauerbrey A., Gruhn B., Kentouche K., Fuchs D.

Procalcitonin in the diagnosis of severe infections in children undergoing hemopoietic stem cell transplantation (HSCT).

PCT-meeting 12 - 13. 3. (1998), Berlin

7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

<u>Abbildungen</u>	<u>Seite</u>
1 Aminosäuredarstellung von menschlichem IL-1 β , IL1-ra und IL-1 α	6
2 Preprocalcitonin, PCT und Fragmente	8
3 Schematische Darstellung der Aminosäuresequenz von PCT	9
4 Das Prinzip des Sandwich-ELISA	20
5 Bestimmung von PCT durch einen immunoluminometrischen Assay	24
6 Altersverteilung der Patienten mit Gastroenteritis	26
7 Infektionsarten bei Gastroenteritis im Kollektiv von 61 Kindern	27
8 Keimspektrum bei kindlichen Gastroenteritiden – Einteilung nach Erregerhauptgruppen	28
9 Detailliertes Keimspektrum bei kindlichen Gastroenteritiden	28
10 IL1-ra-Werte bei verschiedenen Infektionsarten kindlicher Gastroenteritiden	32
11 IL1-ra-Werte bei Einteilung nach Erregerhauptgruppen	33
12 Boxplots der IL1-ra-Werte bei den verschiedenen Gastroenteritiserregern	35
13 PCT-Werte bei verschiedenen Infektionsarten kindlicher Gastroenteritiden	39
14 PCT-Werte bei Einteilung in die Erregerhauptgruppen	40
15 Boxplots der PCT-Werte bei den verschiedenen Gastroenteritiserregern	42
16 CRP-Werte bei verschiedenen Infektionsarten	46
17 IL1-ra- und PCT-Werte bei verschiedenen Infektionsarten	46
18 CRP-Werte bei verschiedenen Gastroenteritiserregern	48
19 Neutrophile Granulozytenwerte bei verschiedenen Gastroenteritiserregern	48
20 IL1-ra- und PCT-Werte bei verschiedenen Gastroenteritiserregern	49
21 IL1-ra bei Gastroenteritis und HUS	51
22 IL1-ra bei bakterieller Gastroenteritis und HUS	52
23 Kurvenanpassung für beobachtete IL1-ra-Werte im Kollektiv von 11 Kindern mit HUS über einen Zeitraum von 30 Tagen	54
24 PCT bei Gastroenteritis und HUS	55
25 PCT bei bakterieller Gastroenteritis und HUS	56
26 PCT in der Gesamtpopulation	57

Tabellen	Seite	
1	Erregerspektrum im Rahmen der Stuhl Diagnostik	16
2	Toxinnachweis enteropathogener E.coli mittels PCR	17
3	Toxinnachweis (Mikrobiologisches Institut Würzburg)	17
4	Deskriptive Statistik IL1-ra-Werte bei Einteilung nach Erregerhauptgruppen	33
5	Deskriptive Statistik IL1-ra-Werte aufgeschlüsselt für das gesamte Keimspektrum	34
6	Statistischer Zusammenhang von klinischen Parametern mit dem Inflammationsmarker IL1-ra	36
7	Korrelationsanalysen von Laborparametern mit dem Inflammationsparameter IL1-ra	37
8	Deskriptive Statistik für PCT-Werte bei Einteilung nach Erregerhauptgruppen	40
9	Deskriptive Statistik PCT-Werte aufgeschlüsselt für das gesamte Keimspektrum	41
10	Statistischer Zusammenhang von klinischen Parametern mit dem Inflammationsmarker PCT	43
11	Korrelationsanalysen von Laborparametern mit dem Inflammationsparameter PCT	44
12	CRP, IL1-ra, PCT, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen im Vergleich verschiedener Infektionsarten	45
13	CRP, IL1-ra, PCT, Leukozyten- und Neutrophilenzahlen im Vergleich verschiedener Erreger	47
14	IL1-ra bei Patienten mit verschiedenen Gastroenteritisformen und HUS im Überblick	52
15	PCT-Bestimmungen bei Patienten mit verschiedenen Gastroenteritisformen und HUS im Überblick	56
16	Referenzwerte PCT für Erwachsene	69
17	PCT bei Neugeborenen	70

8. LEBENS LAUF

NAME Miriam Dmoch

GEBURTSDATUM 20. 02. 1973

GEBURTSORT München

FAMILIENSTAND ledig

SCHULBILDUNG

1979-80	Deutsche Schule Barcelona, Spanien
1980-83	Samberger Grundschule, München
1983-86	Marienstern Gymnasium, München
1986-88	Deutsche Schule Lagos, Nigeria
1988-89	Internat Schloß Ising, Ising am Chiemsee
1989-92	Gymnasium Pullach, München Abschluß: Abitur (Note: 1,9)

MEDIZINSTUDIUM

1993-95	Ludwig-Maximilians-Universität München Ärztliche Vorprüfung
1995-99	Technische Universität München
1996	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1998	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1999	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung Gesamtnote: 1,83

PRAKTISCHES JAHR

10/98-02/99	Kinderchirurgie Hospital San Joan de Déu, Barcelona, Spanien
02/99-06/99	Pädiatrie Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Technischen Universität München-Schwabing
06/99-10/99	Innere Medizin - Kardiologie Lehrkrankenhaus München-Bogenhausen

ARZT IM PRAKTIKUM

01/00-06/01	Klinik für Kinder und Jugendliche am Klinikum Augsburg, Lehrkrankenhaus der LMU-München
1/00-7/00	Kinderchirurgie
8/00-4/01	Neonatologie
5/01-6/01	Pädiatrische Infektiologie

9. DANKSAGUNG

Frau Prof. Dr. med. R. Oberhoffer möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas und die Unterstützung bei der Ausarbeitung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. S. Westerholt für seine hervorragende Betreuung, seinen stets hilfsbereiten Rat bei vielen Fragestellungen sowie bei der Auswertung des Materials.

Herrn Univ. Prof. Dr. P. Emmrich danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Kinderklinik der Technischen Universität München durchführen zu können. Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Mikrobiologie des Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung des praktischen Teils der Arbeit. Den Schwestern und Ärzten der Infektionsstation der Kinderklinik gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Erfassung und Bereitstellung der Daten.