

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor Prof. Dr. med. H. P. Bruch

**Der prädiktive Wert einer Arabinitolratiobestimmung für das
Vorliegen einer invasiven Candidose bei Patienten auf der
chirurgischen Intensivstation**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Universität zu Lübeck

von

Jörg Stock
aus Rostock

Lübeck 2006

Aus der Klinik für Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. H. P. Bruch
der Universität zu Lübeck

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Kujath
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Ohgke

Tag des Disputation: 25. 04. 2006
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25. 04. 2006

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	- 5 -
1. EINLEITUNG.....	- 7 -
1.1. MIKROBIOLOGIE VON CANDIDA	- 7 -
1.2. EPIDEMIOLOGIE	- 7 -
1.3. EINTEILUNG VON PILZINFEKTIONEN.....	- 10 -
1.4. PATHOGENITÄT UND VERTEILUNG DER CANDIDA SPP.....	- 10 -
1.5. KLINISCHE DIAGNOSEPROBLEME BEI CANDIDAINFEKTIONEN	- 12 -
1.6. LABORDIAGNOSE	- 15 -
1.7. ZIELE DIESER STUDIE	- 20 -
2. MATERIAL UND METHODEN.....	- 21 -
2.1. PATIENTEN.....	- 21 -
2.2. UNTERSUCHUNGSMETHODE	- 22 -
2.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG	- 23 -
3. ERGEBNISSE.....	- 24 -
3.1. PATIENTENDATEN	- 24 -
3.1.1. ALTER UND GESCHLECHT	- 24 -
3.1.2. MIKROBIOLOGISCH NACHGEWIESENE CANDIDA SPECIES.....	- 24 -
3.1.3. VERTEILUNG DER RISIKOFAKTOREN NACH SAVINO ET AL. BURCHARD ET AL.	- 25 -
3.1.4. LOKALISATION VON CANDIDA.....	- 26 -
3.1.5. D/L ARABINITOLRATIOS DER INTENSIVPATIENTEN UND DER GESUNDEN	- 28 -
3.2. VERGLEICH VERSCHIEDENER FAKTOREN IM BEZUG AUF DAS D/L ARABINITOLRATIO	- 30 -
3.2.1. ABHÄNGIGKEIT VOM PATIENTENALTER.....	- 30 -
3.2.2. VERGLEICH DER APACHE II WERTE BEI AUFNAHME IN BEZUG AUF DIE D/L ARABINITOLRATIOS.....	- 31 -
3.2.3. EINFLUß DER AUFENTHALTSDAUER BIS ZUM 1. NACHWEIS AUF DAS ERSTE D/L ARABINITOLRATIO.....	- 31 -
3.3. GRUPPENVERGLEICHE	- 32 -
3.3.1. VERGLEICH DER MIKROBIOLOGISCHEN NACHWEISORTE	- 32 -
3.3.2. VERGLEICH DER VERSTORBENEN PATIENTEN MIT ÜBERLEBENDEN PATIENTEN	- 33 -
3.3.3. VERGLEICH HOCHRISIKOGRUPPEN UND NIEDRIGRISIKOGRUPPEN NACH SAVINO ET AL. SOWIE BURCHARD ET AL.	- 34 -
3.3.4. VERGLEICH NICHT THERAPIERTER UND ANTIMYKOTISCH THERAPIERTER PATIENTEN	- 36 -
3.3.5. PATIENTEN MIT INVASIVEN MYKOSEN.....	- 37 -
3.4. PATIENTEN MIT ERHÖHTEN WERTEN.....	- 38 -
4. DISKUSSION	- 40 -
5. ZUSAMMENFASSUNG	- 48 -
6. LITERATURVERZEICHNIS	- 48 -

7. ANHANG.....	- 65 -
7.1. APACHE II SCORE.....	- 65 -
7.2. DIAGNOSTISCHE KRITERIEN EINER DISSEMINIERTEN PILZINFEKTION NACH DEAN UND BURCHARD ET AL.....	- 66 -
7.3. RISIKOFAKTOREN FÜR INVASIVE UND DISSEMINIERTE PILZINFEKTION NACH BURCHARD ET AL. .	- 67 -
8. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	- 68 -
9. LEBENS LAUF	- 69 -
10. DANKSAGUNG	- 70 -

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BAA	Bauchaortenaneurysma
BAL	Bronchiallavage
C.	Candida
ca.	zirka
CA	Karzinom
DA	D-Arabinitol
DA/Cr Spiegel	D-Arabinitol/Kreatinin Spiegel
dekomp.	dekompensiert
DM	Diabetes mellitus
EPIC	European Prevalence of Infection in Intensive Care Study
GC	Gaschromatograph
Herzinsuff.	Herzinsuffizienz
ITS	Intensivstation
LA	L-Arabinitol
m	Meter
mm	millimeter
Metast.	metastasiert
min.	Minute
MOV	Multiorganversagen
MS	Magensekret
NNISS	National Nosocomial Infections Surveillance System
NW	Nachweis

perf.	perforiert
RF	Risikofaktoren
SD	Schilddrüse, Standardabweichung
spp.	species
Tab.	Tabelle
TS	Trachealsekret
TS/MS	Trachealsekret/Magensekret
U	Umdrehung
ZVK	Zentraler Venenkatheter
µl	mikroliter
µm	mikrometer

1. Einleitung

1.1. Mikrobiologie von Candida

Bei Pilzen handelt es sich um eine heterogene Gruppe eukaryontischer Organismen, die über 50 000 Arten umfaßt. Als kohlenstoffheterotrophe Lebewesen sind sie auf die Zufuhr exogener organischer Kohlenstoffverbindungen angewiesen, welche sie durch ihre saprophytäre oder parasitäre Lebensweise aufnehmen. Der Zellkern ist abgegrenzt, und ihre feste Zellwand besteht zu fast 90% aus Kohlenhydraten (Chitin, Glucane, Mannane, Chitosan) (19; 50).

Zu den morphologischen Erscheinungsformen zählen die Hypheform (Schimmelpilze) und die Hefeform (Hefepilze). *Candida* gehört zu der Gruppe der Hefepilze (Sproßpilze). Morphologisches Merkmal sind rundliche, längliche oder ovale Sproßzellen (Blastosporen). Die Mehrzahl der *Candida* spp. ist in der Lage, Pseudohyphen zu bilden, welche aneinandergereihte elongierte Sproßzellen (Blastokonodien) sind und echten Hyphen ähneln. Ein Geflecht von Pseudohyphen bezeichnet man als Pseudomycel. Die Bildung von Chlamydosporen (Mantelsporen) ist spezifisch für *Candida albicans* und *Candida dubliniensis* (70; 107).

1.2. Epidemiologie

Pilzerkrankungen haben in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen (37; 38; 77).

Daten von der National Nosocomial Infections Surveillance System (NNISS) aus den USA zeigen einen statistisch relevanten Zuwachs bei den durch *Candida* verursachten Blutinfektionen zwischen 1980 und 1990 (5; 7; 99). In diesem Zeitraum wurden alle nosokomialen Infektionen krankenhausesweit registriert, die in den 115 teilnehmenden Krankenhäusern dieser Multicenter Studie auftraten. Der Anteil von Pilzen an den nosokomialen Keimen lag hier bei 7,9 %, davon ließ sich zu 78,3% *Candida* spp, gefolgt von *Torulopsis species* (*Candida glabrata*) mit 7,3% nachweisen. Über diesen Zeitraum wurde die *Candida* spp. als viert häufigster Erreger auf der Intensivstation isoliert (48).

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die European Prevalence of Infection in Intensive Care Study (EPIC) in Europa (113). Im Unterschied zur großen amerikanischen Studie wurden hier nur Intensivstationen miteinbezogen. Der Anteil von Pilzen lag hier bei 17,1% aller nosokomialen Infektionen, demzufolge sind Pilze der fünf häufigste nosokomiale Keim auf Intensivstationen.

Tab. 1 Verteilung der häufigsten Mikroorganismen auf ITS (EPIC-Studie)

Organismus	Prozent
Enterobacteriaceae	34,4
Staphylococcus aureus	30,1
Pseudomonas aeruginosa	28,7
Koagulase-negative Staphylokokken	19,1
Pilze	17,1

Tab. 2 Verteilung der häufigsten Mikroorganismen auf ITS (NNISS-Studie)

Organismus	Prozent
Pseudomonas aeruginosa	12,4
Staphylococcus aureus	12,3
Koagulase-negative Staphylokokken	10,2
Candida spp.	10,1
Enterobacter spp + Enterococcus spp.	Je 8.6

Im chirurgischen Patientengut steigerte sich die Inzidenz von nosokomialen Infektionen von 2,5/1000 Entlassungen auf 5,6/1000 im Zeitraum 1980-1990, welches eine Zunahme von 124% darstellt (5). Insgesamt nahm die

krankenhausweite Inzidenz von nosokomialen Infektionen von 2,0/1000 auf 3,8/1000 Entlassungen zu (7).

Diese Entwicklungen liegen einerseits begründet in der steigenden Anzahl von HIV Patienten, zum anderen am Fortschritt der modernen Medizin durch den intensiven Gebrauch von chemotherapeutischen und immunsupprimierenden Medikamenten (33; 42). Auf den zunehmenden Einsatzes von prothetischen Materialien und Transplantaten, sowie der alleinigen parenteralen Ernährung bei schwer kranken Patienten lässt sich ebenfalls eine steigende Inzidenz von Pilzinfektionen zurückführen (3; 9; 30). Einen wichtigen Anteil scheint der Gebrauch von Breitspektrumantibiotika zuzukommen. Durch die verdrängte bakterielle Darmflora wird die Proliferation von *Candida* spp. im gastrointestinalen Trakt begünstigt und damit Voraussetzungen für systemische Infektionen geschaffen (23).

Candida Infektionen sind mit einer Mortalität von etwa 30 % - 60% assoziiert (37; 38; 44; 58; 67; 81-83). Die direkt durch *Candida* verursachte Letalität wird mit 21,7% - 38 % angegeben (67; 80; 83; 115). Wey et al. erwähnten eine beachtliche Morbidität im Zusammenhang mit nosokomialen *Candidämien*, sowie eine Verlängerung des mittleren Intensivstationsaufenthaltes von 30 Tagen bei Überlebenden (115). Die ökonomischen Folgen von Infektion und Kolonisation durch die *Candida* spp. gehen nicht nur mit einer Verlängerung des Aufenthaltes im Klinikum bzw. auf der Intensivstation einher, sondern sind hierdurch auch mit einer deutlichen Steigerung der finanziellen Kosten verbunden (71; 74).

Zu den wichtigsten *Candida* Erregern gehört *C. albicans*. Groß angelegte Studien zeigten, daß mehr als 75% der *Candida* Infektionen in den 80er Jahren durch *C. albicans* verursacht wurden (5; 47), allerdings hat sich dieser Anteil zuletzt auf weniger als 60% verringert (67; 89; 117). Neben diesen großen Vertreter finden sich noch *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* und andere *Candida* Arten, diese werden jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen (58; 67; 88). Allerdings nimmt der Anteil der nicht-*albicans* Arten in den letzten Jahren im Krankenhaus zu. Dieser Trend wurde in diversen Studien belegt (2; 66; 75; 78; 79; 88; 111; 117).

1.3. Einteilung von Pilzinfektionen

Pilzinfektionen werden in vier Gruppen gegliedert:

- die Fungämie
- die oberflächliche Mykose
- die systemische Mykose
- die Pilzsepsis

Die Fungämie (Candidämie) kennzeichnet sich durch den Nachweis mindestens einer positiven, gesondert entnommenen Blutkultur mit pathogenen Pilzen.

Eine oberflächliche Mykose (mukokutane Candidose/Candidiasis) bezeichnet eine Kolonisation von Haut und Schleimhäuten mit humanpathogenen Pilzen bei immunkompetenten Patienten.

Die systemische Mykose (auch disseminierte Mykose, Systemmykose oder tief lokalisierte, opportunistische Organmykose genannt) ist gekennzeichnet durch eine Invasion ins Gewebe mit anschließend örtlich begrenzter oder septischer Infektion. Als Synonyme für die durch *Candida* verursachten systemischen Mykosen werden auch systemische Candidose und systemische Candidiasis gebraucht.

Die Pilzsepsis ist durch eine Fungämie oder eine systemische Mykose gekennzeichnet, bei der die Sepsiskriterien nach R.C. Bone (Temperatur $>38^{\circ}$, Tachykardie >90 , Tachypnoe 20/min und Organversagen) erfüllt sind (17).

1.4. Pathogenität und Verteilung der *Candida* spp.

Candida gehört zu der Gruppe der fakultativ pathogenen Pilze, welche auf der äußeren oder inneren Körperoberfläche gefunden werden können. Als Kommensalen leben sie in der Regel in einem immunologischen Gleichgewicht, so daß dem Nachweis nicht automatisch ein Krankheitswert zukommt. Erst durch Änderung der Immunitätslage kann die pathogene Potenz der Sproßpilze den menschlichen Wirtsorganismus ernsthaft gefährden (19). So zeigte eine Normalpopulation zu ca. 18% bzw. 20% einen Nachweis von *C. albicans* im

Oropharynx respektive dem Intestinaltrakt, wohingegen bei Patienten zu über 41% bzw. 53% *Candida albicans* nachgewiesen werden konnte (69).

Tab. 3 : Metaanalytische Vergleiche zur Häufigkeit im Oropharynx

Hefen bei Gesunden	25%	(32 Publ.)
Hefen bei Patienten	47%	(34 Publ.)
<i>Candida albicans</i> bei Gesunden	18%	(20 Publ.)
<i>Candida albicans</i> bei Patienten	41%	(32 Publ.)

Literaturoauswertung nach Odds (69): Gewichtete Mittelwerte Odds Tab. 7.5, p. 74

Tab. 4 : Metaanalytische Vergleiche zur Häufigkeit im Intestinaltrakt

Hefen bei Gesunden	60%	(9 Publ.)
Hefen bei Patienten	83%	(21 Publ.)
<i>Candida albicans</i> bei Gesunden	20%	(7 Publ.)
<i>Candida albicans</i> bei Patienten	53%	(20 Publ.)

Literaturoauswertung nach Odds (69) :Gewichtete Maximalwerte Odds Tab. 7.8, p. 77

Prädisponierend für eine Immunschwäche mit konsekutiver Ausbildung einer Candidainfektion können beispielsweise Diabetes mellitus, AIDS und maligne Erkrankungen des hämoto-poetischen Systems sein. Neben der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva ist auch die Gravidität eine mögliche Ursache für eine erhöhte Anfälligkeit. Zu einem großen Teil ist jedoch die Immunsuppression iatrogen bedingt (19).

1.5. klinische Diagnoseprobleme bei Candidainfektionen

Die klinische Diagnose einer systemischen Candidaerkrankung ist meist schwer zu stellen, da das klinische Erscheinungsbild variabel und unspezifisch ist (4; 112). Daher werden viele Diagnosen erst bei der Autopsie gestellt (14; 46).

Zu den unspezifischen Symptomen gehören u.a. Fieber, Leukozytose oder Leukopenie, Myalgien, Inappetenz, Anämie oder Hepato-Splenomegalie. Weiterhin können Erkrankungen wie Pneumonie, Meningitis, Arthritis, Peritonitis, Myokarditis und Endokarditis durch eine hämatologische Ausbreitung der Pilze entstehen, deren Symptome denen der bakteriell oder viral bedingten Erkrankungen gleichen und somit die Differenzierung zum Teil schwer gestalten. Eine größere Aussagekraft dagegen haben einige Hautläsionen (16).

Wenngleich die Prävalenz der Candidaendophthalmitis bei Candidämien umstritten ist (0%-45%) (21; 22; 34; 73), gilt ihr Vorhandensein generell als Beweis einer invasiven Mykose. Donahue et al. konnten in ihrer Multicenter Studie keine Endophthalmitis nachweisen, dies lag u.a. an strengeren diagnostischen Kriterien (34). Ältere Untersuchungen über Candida assoziierte Augeninfektionen klassifizierten die Endophthalmitis lediglich als Vorhandensein von Fundusläsionen (21; 73), dahingegen schlossen Donahue et al. noch die Beteiligung des Glaskörpers mit ein, zusätzlich unterschieden sie die verschiedensten Fundusläsionen an Hand ihrer Ätiologie (infektiös versus nicht infektiös). Allerdings zeigte sich, daß hochgradige Candidämien statistisch mit einer Candidachorioretinitis assoziiert sind, in diesem Falle liegt die Prävalenz bei 9,3% (34).

Der Nachweis einer Candidurie wird als Risikofaktor für eine invasive und disseminierte Infektion angesehen (2; 25; 65). Zusätzlich gilt der Nachweis einer hochgradigen Candidurie bei Patienten ohne Harnblasenkatheter als verdächtiger Hinweis auf eine renale Candidainfektion hämatologischen Ursprungs (102). Von entscheidender Bedeutung für den klinisch tätigen Arzt ist jedoch die Unterscheidung zwischen Kolonisation und therapiebedürftiger Infektion. Es gibt weder spezifische Symptome, noch haben die Bestimmung der quantitativen Urinkolonien oder Pilzmorphologien einen diagnostischen Wert, um eine Kolonisation von einer Infektion zu unterscheiden (1).

In Tab. 5 sind die wichtigsten diagnostischen Kriterien einer disseminierten Pilzinfektion zusammengefaßt.

Tab. 5 Diagnostische Kriterien einer disseminierten Pilzinfektion nach Dean und Burchard et al. (32)

Sichere Kriterien

Positive Pilzkulturen aus Gewebe (z.B. Niere oder Lunge)

Endophthalmitis

Invasion in Verbrennungswunden

Positive Kulturen aus peritonealer Flüssigkeit

Wahrscheinliche Kriterien

Zwei positive Blutkulturen im Abstand von 24h, ohne liegenden ZVK

Zwei positive Blutkulturen, eine vor, die andere 24 h nach Entfernung des ZVK

Drei oder mehr kolonisierte Körperregionen

Da es große diagnostische Probleme bei systemischen Candidainfektionen gibt, sowie Patienten mit systemischen Mykosen häufig eine schlechte Prognose besitzen, ist es hilfreich, Patienten frühzeitig mit einem erhöhten Risiko zu identifizieren. Eine Vielzahl von bekannten Hochrisikogruppen, wie neutropenische Tumorpatienten, Knochenmarksempfänger und Organtransplantierte werden häufiger auf Intensivstationen gefunden. Neben diesen gefährdeten, jedoch leicht zu identifizierenden Gruppen ist es wichtig, auch andere spezifische Risikofaktoren und -gruppen auf chirurgischen Intensivstationen zu erkennen, welche prädisponierend für systemische Candidainfektionen sind. Diese Patienten können dann frühzeitig therapiert werden, was sich entscheidend auf die Prognose der Erkrankung auswirkt. Burchard et al. ermittelten das Risiko von Kolonisation und Invasion bei chirurgischen Patienten, indem diese in Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen eingeteilt wurden, unter Verwendung folgender Faktoren (24).

Tab. 6 Risikofaktoren für invasive und disseminierte Pilzinfektion *

Akutes Nierenversagen
Alter > 40 Jahren
Zweit- oder drittgradige Verbrennungen
Antibiotika \geq 7 Tage
 \geq drei Antibiotika
Gram-negative Sepsis
Akute Peritonitis
Intraabdomineller Abszeß
Diabetes mellitus
Malignome
Parenterale Ernährung
Schwere Organverletzungen
Serum Glucose > 200 mg/dl
Schwere Kopfverletzung
Steroide

*Hohes Risiko \geq 3 Risikofaktoren, niedriges Risiko < 3 Risikofaktoren

Savino et al. übernahmen diese Risikofaktoren in ihrer Studie auf einer chirurgischen Intensivstation und stellten dabei fest, daß ein APACHE II score > 10 bei Einweisung, eine Beatmungsdauer > 48 h sowie die Verwendung von mehreren (\geq 3) Antibiotika signifikante prädiktive Aussagen bezüglich Pilzkolonisation und -sepsis beinhalten. Diese drei Variablen könnten nach Savino et al. Patientengruppen mit erhöhtem Risiko charakterisieren (98). Die häufigsten gefundenen Risikofaktoren sind Breitspektrumantibiotika, Verweilkatheter, alleinige parenterale Ernährung, Immunsuppression, Verbrennung, sowie das Maß der Schwere der Erkrankung (APACHE II score > 10, mechanische Beatmung > 48 h) (32).

1.6. Labordiagnose

Die klinischen Symptome von Candidainfektionen sind oftmals unspezifisch, daher bedarf es zusätzlich der Labordiagnose, um genauere Ergebnisse und differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen. Folgende Möglichkeiten der Labordiagnose bei Candidainfektionen stehen hauptsächlich zur Verfügung:

- Mikrobiologisch histologischer Nachweis
- Kultureller Nachweis
- Serologische Antikörper und Antigen Nachweise
- Nachweisverfahren von Zellbestandteilen und Stoffwechselprodukten

Die histologische Gewinnung von Gewebeproben, welche die Existenz von invasiven Pilzen und/oder Mycelien aufzeigt, gilt als einziges Mittel, sicher eine tiefe Candidainfektion nachzuweisen. Jedoch ergeben Nadelbiopsien manchmal falsch negative Ergebnisse, und es kann einige Tage dauern, bis das histologische Ergebnis verfügbar ist (109). Zusätzlich erfordert die Gewinnung von Proben ein invasives Procedere, welches bei schwer kranken Patienten auf Intensivstationen zu vermeiden gilt und daher nicht angebracht wäre. Direkte mikroskopische Untersuchungen der Proben könnten zu einer vorläufigen Diagnose verhelfen, allerdings sind diese oft schwer durch Kulturen zu untermauern, wenn atypische Pilzelemente oder eine spärliche Pilzpopulation vorliegen (40).

Da *Candida* ubiquitärer Natur ist, sind positive Kulturergebnisse in den verschiedenen Abstrichregionen schwer zu interpretieren. Eine Candidämie gilt generell als Indikator für den Beginn der antifungalen Therapie (20; 35; 37; 38), dennoch bleibt die Aussagekraft prinzipiell weiterhin unklar. So kann eine positive Blutkultur lediglich ein Beweis für eine temporäre asymptomatische Fungämie sein, ohne daß daraus eine schwere Infektion resultiert (15). Positive Blutkulturen können nur zu ca. 50% bei Patienten mit invasiver Mykose bestimmt werden (39; 87; 101; 103), dies kann zum einem der späten Dissemination, zum anderen den bekannten Problemen beim Candidanachweis in Blutkulturen zugeschrieben werden (8; 52), zumal zirkulierende Pilzzellen großteils in den peripheren

Kapillaren gefangen werden (64). Die Auswertung der Blutkulturen bedarf außerdem einiger Tage (63) und ist somit ein Nachteil im Hinblick auf eine schnelle und adäquate Therapie.

Entscheidend für die Bewältigung von Candidainfektionen gilt die zelluläre Immunabwehr, wohingegen die humoralen Mechanismen eine untergeordnete Rolle spielen (85). Jedoch bietet die Antikörperbildung eine Grundlage, auf der einige erhältliche Tests basieren. Für die Bewertung der auf dem Markt befindlichen serologischen Antikörpertests ist die Berücksichtigung des jeweiligen Immunstatus wichtig. Während Immunreaktionen auf Pilzantigene regulär bei immunkompetenten Individuen eintreten, kann dies bei schwer immunsupprimierten- und Leukämiepatienten deutlich verzögert geschehen (95). Die zeitliche Diskrepanz zwischen Beginn der Infektion und dem ersten Nachweis von Antikörpern verringert somit den praktischen Nutzen dieser Tests. Um den Krankheitsverlauf zu protokollieren können wöchentliche Antikörpertiter bestimmt werden (12; 57), ebenso ermöglichen diese Tests eine retrospektive Aussage, ob eine Infektion zuvor abgelaufen ist (57).

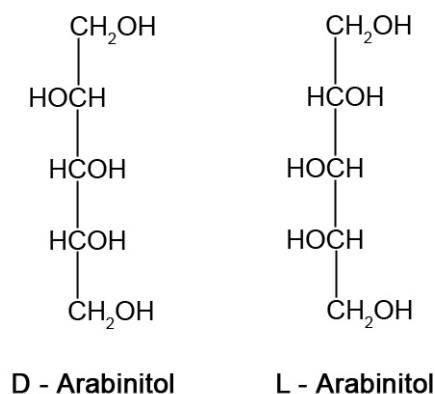
Im Gegensatz hierzu sollte die Bestimmung von Pilzantigentitern von Störungen der Immunabwehr nicht betroffen sein oder gar dadurch profitieren, wenn immunologische Neutralisation, Maskierung und Opsonierung vermindert sind (86). Dementsprechend konnten Platenkamp et al. die Empfindlichkeit von zwei Antigentests bei der Candidose von Immundefektpatienten mit 54% ermitteln, während diese bei immunkompetenten Patienten nur bei ca. 40% lag (84).

In zahlreichen Studien ist die Aussagekraft des CandTec Test der Firma Ramco (DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland) ermittelt worden. Bei alleiniger Anwendung des Tests erwiesen sich die Spezifität, aber vor allem die Sensitivität des Tests als nicht ausreichend nützlich hinsichtlich der Diagnose einer systemischen Candidainfektion (6; 45; 49; 57; 72; 76; 96). In Kombination mit dem HAT Antikörper Test (Labor Diagnostika, Heiden, Germany) konnten Bär et al. jedoch Sensitivität und den negativ prädiktiven Wert auf 100% erhöhen, wohingegen die Spezifität und der positiv prädiktive Wert nicht signifikant beeinflusst wurden (6).

Ein weiterer Latex Agglutinationstest wird von der Firma Pastorex (Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, Frankreich) vertrieben. Dieser weist einen Zellwandbestandteil – Mannan – nach, welcher bei Infektionen erhöht ist. Ähnlich wie beim CandTec - Test mangelt es dem Test an der Sensitivität, die Spezifität ist dagegen sehr hoch (43; 45; 60; 62). Herent et. al konnten die Sensitivität durch Erhöhung der Probenanzahl pro Patient steigern, weiterhin ergab sich in Abwesenheit von Antikörpern eine Verbesserung der Sensitivität (43).

Ebenso vermag der (1->3) beta-D-Glucan-Test Bestandteile der Zellmembran von Pilzen nachzuweisen. Seine hohe Spezifität als auch Sensitivität ermöglicht eine frühere und schnellere Diagnostik von tiefen Mykosen und Candidämien (60-62; 68). In einer retrospektiven serologischen Untersuchung konnten Mori et al. die Zuverlässigkeit im klinischen Alltag von Beta-Glucan-Tests im Vergleich zu Antigendetektionsmethoden von Pastorex und CandTec belegen, allerdings mangelt es den Glucantests an der Effizienz, Pilzinfektionen wie Aspergillose, Candidose und Pneumocystose voneinander zu unterscheiden (62).

Abb. 1 chemische Struktur der Arabinitolenantiomere



Eine Methode, die erwähnenswerte Aufmerksamkeit in den letzten Jahren erlangt hat, befaßt sich mit der Messung von D-Arabinitol (DA) in Körperflüssigkeiten. Dieser unverzweigte fünf-Karbon-Zuckeralkohol (Pentitol) wird in vitro von den meisten pathogenen und medizinisch wichtigen Candida spp. produziert, wobei größere Mengen nur bei Candida albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis

nachgewiesen wurden (10; 54; 94). Zwar produziert *C. glabrata* in vitro kein Arabinitol (10; 54; 94), jedoch fanden sich erhöhte DA/LA Ratios im Urin (28; 55), DA/Cr Ratios im Serum (114), sowie erhöhte DA und LA Konzentrationen im Serum (91) bei schwer neutropenischen Patienten mit *C. glabrata* Fungämie. *Candida krusei* produziert kein (10; 94) bzw. nur geringe Mengen (54) von DA in vitro, demzufolge wurden erhöhte DA Spiegel in bisherigen Untersuchungen mit *C. krusei* Infektionen nicht beobachtet.

Bernard et al. stellten 1981 fest, daß in Kulturen mehr als 60% des verbrauchten Zuckers von etlichen *Candida* spp. zu Arabinitol verstoffwechselt wird (10). Damals wurde Arabinitol als nicht physiologisch im menschlichen Stoffwechsel angesehen. Es fanden sich jedoch erhöhte Arabinitolwerte bei renaler Dysfunktion im Serum bei diagnostisch auszuschließender Candidiasis, so daß Bernard et al. stereo-isometrische Untersuchungen unternahmen und erkannten, daß es sich bei diesem, nicht von den Pilzen stammenden Arabinitol, um L-Arabinitol (LA) handelt (11).

Heute weiß man, daß sowohl DA, als auch LA in Körperflüssigkeiten von gesunden Individuen anzutreffen sind. Touster und Shaw stellten fest, daß nur LA aus dem eigenen Metabolismus stammt (110), die genaue Herkunft von endogenen DA bleibt aber unklar.

Gold et al. vermuteten die Herkunft in der Nahrung oder bei intestinalen Mikroorganismen (41), Christensson et al. dagegen hielten die Herkunft aus dem zentralen Nervensystem für wahrscheinlich. Diese Annahme basierte auf der Tatsache, daß bis zu zehnfach höhere Mengen von DA in gesundem Liquor als im Serum gefunden wurde, während die Konzentration von LA in beiden Flüssigkeiten annähernd gleich war (26).

DA wird in den Nieren via glomeruläre Filtration ausgeschieden, so daß eine renale Dysfunktion in erhöhten DA Werten resultiert (118). Eine Möglichkeit, um falsch positive Ergebnisse aufgrund renaler Beeinträchtigung zu vermeiden, besteht darin, Serum DA Konzentrationen mit Serum Kreatinin Spiegeln zu korrelieren (DA/Cr Spiegel)(41; 118). Allerdings wurden erhöhte DA/Cr Spiegel bei akutem Nierenversagen nachgewiesen (114).

Zu den bekannten Nachweisverfahren von Arabinitol gehören enzymatische und gaschromatographische Methoden. Eine praktische enzymatisch - fluorometrische Methode wurde entwickelt unter Verwendung einer *Klebsiella pneumoniae* DA

Dehydrogenase (104; 105). Nachteilig zeigte sich die Kreuzreaktivität der Dehydrogenase mit D-Mannitol, welches normalerweise in unterschiedlich hoher Konzentration im Serum präsent ist und verminderte deshalb signifikant die Spezifität des Tests. Switchenko et al. untersuchten eine neuere enzymatische Methode, mit Hilfe einer DA Dehydrogenase von *C. tropicalis* (108). Diese Methode wurde nicht durch die Anwesenheit von LA, D-Mannitol, anderen Polyolen oder Medikamenten im menschlichen Serum beeinflusst. Andere enzymatische Tests zeigten sich in Hinblick auf diese Problematik anfälliger (11; 104; 105).

Ein labortechnisch anderer Weg ist mit der chromatographischen Auftrennung von DA und LA beschriftet worden. Hier zeigten sich erhöhte DA/LA Ratios im Zusammenhang mit einer Candidiasis, die aber im Gegensatz zu den enzymatischen Methoden unbeeinträchtigt von der Nierenfunktion blieben (93). Die DA/LA Ratios im Urin waren vergleichbar mit denen im Blut, sowohl bei Patienten mit tiefer Candidainfektion als auch bei gesunden Individuen (93). Verbesserte Ergebnisse sind im Urin nachzuweisen, zumal größere Mengen von DA und geringere Mengen von potentiell interferierenden Substanzen im Vergleich zum Serum vorgefunden werden (28; 54).

Gaschromatographische, massenspektrographische und sogenannte multidimensionale Gaschromatographien wurden verwendet, um DA/LA Spiegel in klinischen Untersuchungsmaterialien durch Auftrennung von halogenen Derivate der Arabinitolenantiomere zu bestimmen (26; 92; 93; 119).

1.7. Ziele dieser Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde ein gaschromatographisches Verfahren zum Nachweis von D/L Arabinitol auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck angewandt. Mit Hilfe dieses Verfahrens wollten wir herausfinden, ob anhand der ermittelten Arabinitolenantiomere ein prädiktiver Wert für chirurgische Intensivpatienten zu bestimmen ist.

Hierzu wurde der Einfluß des Alters, des APACHE II* Wertes bei Aufnahme bzw. am Tage des ersten Nachweises, sowie der Aufenthaltsdauer bis zum ersten Nachweis auf die Höhe des D/L Arabinitolwertes berücksichtigt. Weiterhin wurden die Patienten in folgenden definierten Gruppen verglichen:

- gesunde Kontrollgruppe gegen Patienten
- verstorbene Patienten gegen nicht verstorbene Patienten
- der Behandlung (antimykotisch behandelte Patienten gegen nicht therapierte Patienten)
- nach Einteilung in Hochrisiko- und Niedrigrisikogruppen, sowie ≥ 4 Risikofaktoren versus < 4 Risikofaktoren nach Burchard*
- nach Einteilung in Hochrisiko und Niedrigrisikogruppen nach Savino*
- Patienten mit invasiver Mykose gegenüber Patienten mit nicht nachgewiesener Mykose

Es sollte erörtert werden, ob sich anhand der Arabinitolwerte in dieser Studie der Einfluß antimykotischer Therapien widerspiegelt. Zusätzlich bestand das Interesse herauszufinden, ob erhöhte Werte mit entsprechender Klinik und dem Outcome übereinstimmen. Es stellte sich die Frage, ob Patienten mit einer bestimmten Anzahl an Risikofaktoren erhöhte Arabinitolwerte zuzuordnen sind.

*Übersicht des APACHE II, Risikofaktoren nach Burchard sowie Risikogruppen nach Savino im Anhang nochmalig aufgelistet.

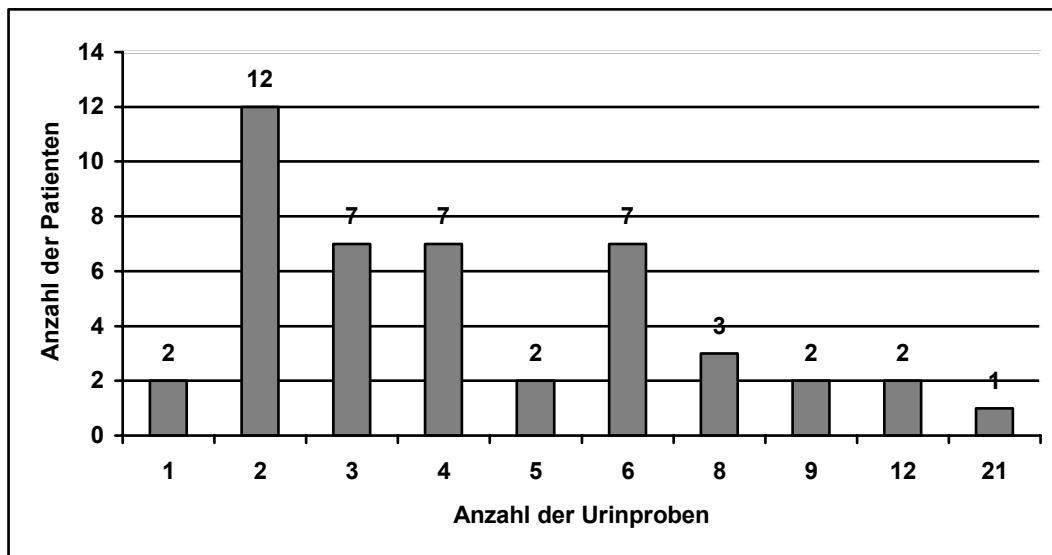
2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Vor Studienbeginn wurde ein Antrag bei der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt.

Zwischen Juli 1999 und April 2000 wurden 45 Patienten von der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck in diese prospektive Studie aufgenommen. Nach Erhalt eines positiven mikrobiologischen Candidanachweises wurden Urinproben dreimal wöchentlich am Montag, Mittwoch und Freitag vom liegenden Dauerkatheter abgenommen. Dies wurde solange fortgesetzt, bis der Patient entlassen oder verstorben, bzw. in nachfolgenden mikrobiologischen Untersuchungen kein weiterer Nachweis feststellbar war. Von den 45 Patienten stellte sich die Verteilung der Proben wie folgt dar:

Abb. 2 Anzahl der gesammelten Urinproben



Die Proben wurden direkt nach Abnahme bei minus 40 °C gelagert. Zusätzlich wurden Urinproben von 8 gesunden Erwachsenen vergleichend untersucht, welche freundlicherweise von Prof. Dr. F. Sörgel vom Institut für biomedizinische und pharmazeutische Forschung in Nürnberg zur Verfügung gestellt wurden.

2.2. Untersuchungsmethode

Die Laboruntersuchungen wurde im Dezember 2001 unter Leitung von Prof. Dr. F. Sörgel vom Institut für biomedizinische und pharmazeutische Forschung in Nürnberg durchgeführt.

Zunächst wurden 20 µl des zu untersuchenden Urins im Stickstoffstrom bei 60°C ca. 15 min. eingengt. Nach Zugabe von 200µl Dichlormethan und 200µl Trifluoressigsäureanhydrid (beides HPLC solvent, Fisher Scientific, Loughborough, England) wurde die Mischung 1s bei 1600 U/min auf dem Minischüttler (IKA Minishaker MS 1, IKA Labortechnik, Staufen) vermischt und anschließend 45 min bei 37°C inkubiert. Dieses Gemisch wurde dann im Stickstoffstrom bei 30°C ca. 15 min eingengt und mit 1000 µl Toluol (HPLC solvent, Fisher Scientific, Loughborough, England) versetzt. Danach wurde die Lösung kurz bei 2200 U/min geschüttelt und in ein GC-Sampler-Probengläschen überführt. Hiervon wurden 0,2 µl in einem Gaschromatographen (HP 6890 Series, Hewlett Packard, Waldbronn) analysiert, welcher direkt mit einem massenspektrographischen Detektor (MSD 5973, Hewlett Packard, Waldbronn) verbunden ist. Die verwendete Beta-DEX 120 Säule (30 m lang, 0,25 innerer Durchmesser) wurde beschichtet mit einem 0,25 µm dicken Film mit Cyclodextrin (Supelco, Deisenhofen). Die Säulentemperatur stieg um 8 °C/min von 70°C auf 190°C an. Das verwendete Helium als Trägergas (Messer-Griesheim, Frankfurt am Main) hatte eine Flussrate von 1,9 ml/min. Die Analysen wurden detektiert im Single-Ion-Monitoring-Mode bei einem Massen-Ladungsverhältnis (m/z) von 518 für D- und L-Arabinol.

Nach durchgeführten Untersuchungen wurden nachfolgende Berechnungen anhand der übersendeten D-, L-Arabinolwerte und dem Ratio der Enantiomere angestellt.

2.3. Statistische Auswertung

Die Aufarbeitung und Auswertung der gewonnenen Ergebnisse erfolgte prospektiv anhand der Daten aus den klinischen Akten und den Laboruntersuchungen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

Mit Hilfe des EDV-Programms Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) wurde der Einfluß von verschiedenen Faktoren auf die ermittelten Arabinolratios mittels der Rangkorrelation nach Spearman errechnet (sowie zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten und Korrelationskoeffizienten), wogegen zu vergleichende Gruppen, falls nicht gesondert erwähnt, mit dem Mann-Whitney-U Test bestimmt wurden (sowie zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeiten). Ein Wert $p < 0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen.

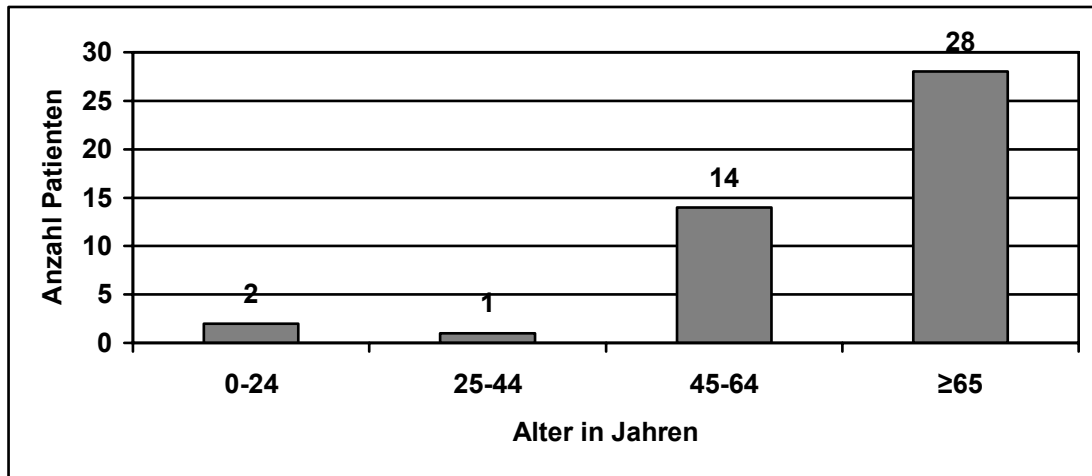
3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

3.1.1. Alter und Geschlecht

Von den 45 Patienten sind 31 männlichen und 14 weiblichen Geschlechts. Das Patientenkollektiv setzt sich aus folgenden Altersgruppen zusammen.

Abb. 3 Altersgruppen der Patienten



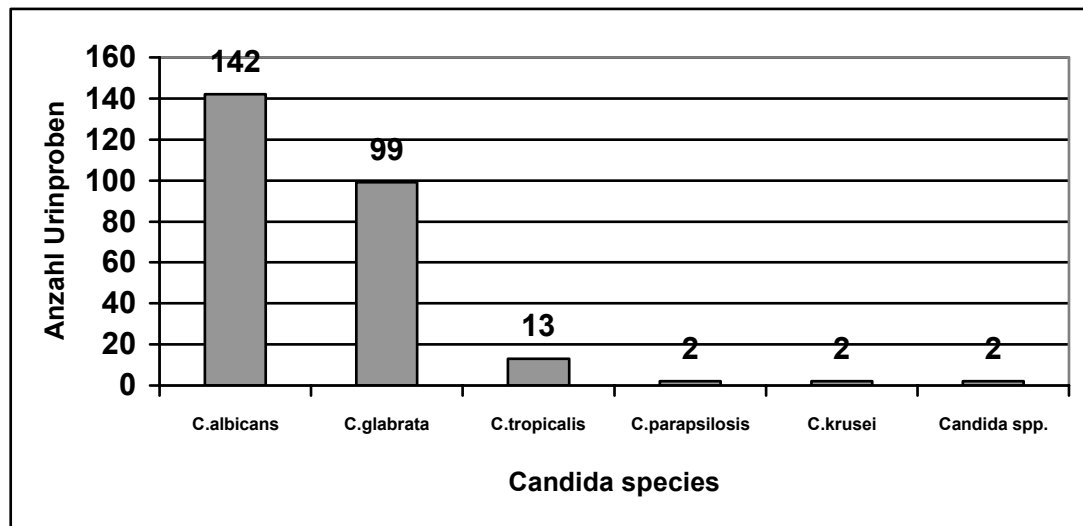
Die Patienten waren zwischen 18 und 86 Jahren alt, der Median lag bei 68 Jahren. Das weibliche Median lag bei 70 Jahren, mit einem Minimum von 41 Jahren und einem Maximum von 86 Jahren. Bei den Männern lag die Verteilung zwischen 18-85 Jahren, bei einem Median von 65 Jahren.

3.1.2. mikrobiologisch nachgewiesene *Candida species*

Von insgesamt 260 mikrobiologisch positiven Candidanachweisen wurde 142 mal *C. albicans* nachgewiesen, dies entspricht einem Anteil von 54,6%. Am zweit häufigsten ließ sich *C. glabrata* (n=99) mit einem Anteil von 38% nachweisen, *C.*

tropicalis (n=13) zu 5%, C. parapsilosis(n=2), C. krusei(n=2) und andere Candida spp.(n=2) ergaben einen Anteil von je 0,8% (Abb. 4).

Abb. 4 Verteilung der nachgewiesenen Candida spp.

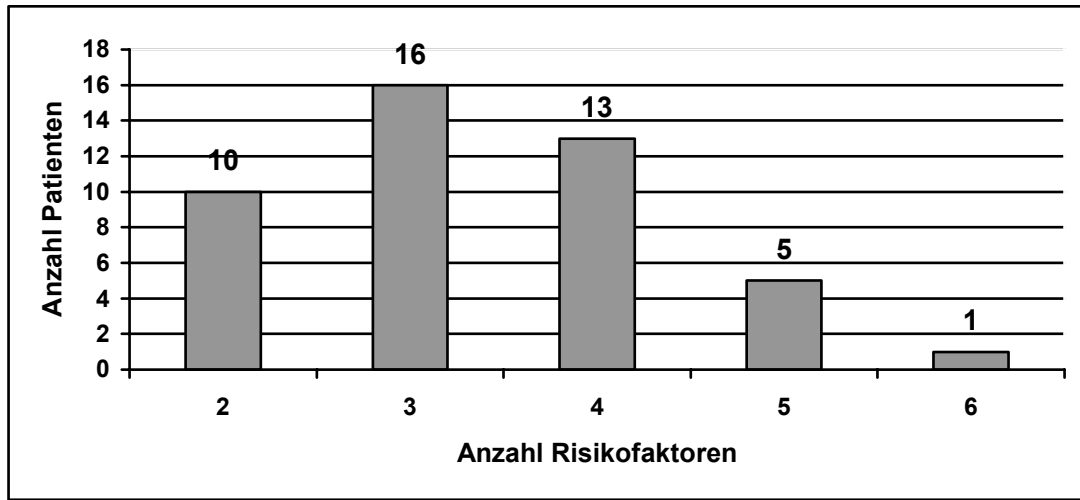


3.1.3. Verteilung der Risikofaktoren nach Savino et al. (98) sowie Burchard et al. (24)

Für die Einteilung nach Savino et al. konnten 16 Patienten einbezogen werden, da sich für diese nach retrospektiver Analyse der APACHE II Wert ermitteln ließ. Von den 16 Patienten hatten 15 einen APACHE II Wert bei Aufnahme ≥ 10 , alle wurden länger als 48 Stunden maschinell beatmet und fünf von 16 bekamen ≥ 3 Antibiotika, so daß insgesamt vier Patienten alle drei Merkmale von Hochrisikopatienten erfüllten.

Für die Einteilung nach Burchard et al. konnten von allen Patienten die Risikofaktoren ermittelt werden, die zur Einordnung in Hochrisikogruppen (≥ 3 Risikofaktoren) und Niedrigrisikogruppen (< 3 Risikofaktoren) notwendig sind. Wie aus Abbildung 5 zu erkennen ist, erfüllten 35 Patienten das Kriterium für Hochrisikogruppen nach Burchard et al.

Abb. 5 Risikofaktoren unserer Patienten nach Burchard et al. (24)



3.1.4. Lokalisation von Candida

Zwischen Juli 1999 und Oktober 1999 wurden regelmäßig Befunde vom Trachealsekret (TS), von der Bronchiallavage (BAL) und dem Magensekret (MS) von dem mikrobiologischen Institut der Universität zu Lübeck ausgewertet. Zusätzlich wurden bei einigen Patienten Abstriche anderer Lokalisation genommen. Ab Mitte Oktober 1999 wurde auf die routinemäßige Untersuchung des Magensekretes verzichtet. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden sechs Patienten mit einem Nachweis im MS erfaßt, 14 Patienten mit einem Nachweis im TS und MS, zwei Patienten mit alleinigem Nachweis im TS sowie drei Patienten mit einer anderen bzw. mehreren Lokalisationen. In der folgenden Tabelle Nr.6 sind alle Nachweisorte der 45 Patienten aufgelistet, das Ende des routinemäßigen MS Nachweises ist durch eine horizontale Trennung gekennzeichnet. Ein positiver Nachweis im TS und BAL wurde als gleiche Lokalisation angesehen.

Tab. 7 Nachweis von Candida spp. an jeweiliger Lokalisation

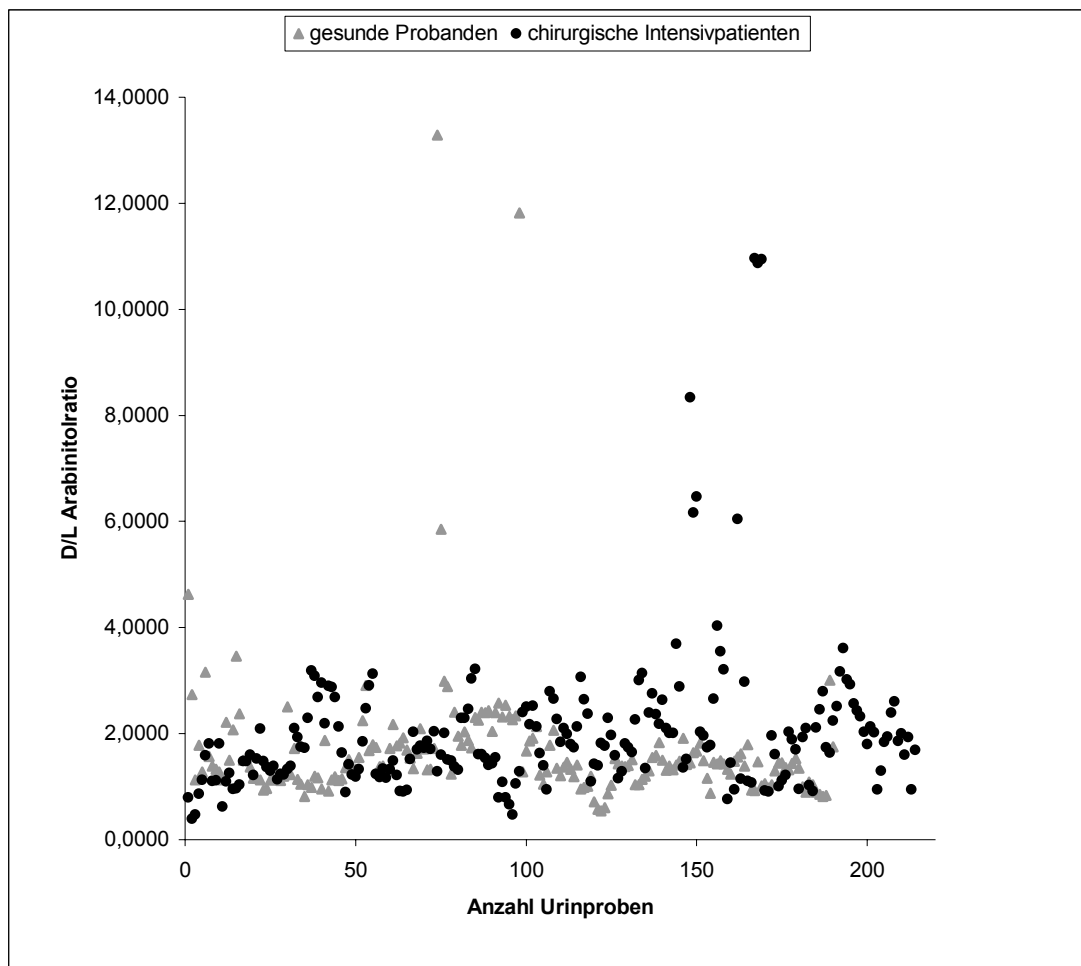
Patient	Nachweisort
1	MS
2	MS, TS
3	MS, TS, Abdominalsekret, Vaginalabstrich
4	MS
5	MS, TS
6	MS, TS
7	MS, TS
8	MS, TS
9	MS, TS
10	MS, TS, BAL
11	TS
12	TS
13	MS, TS
14	Abdominalsekret
15	MS
16	MS, TS
17	TS, BK, ZVK Spitze, Zunge
18	MS, TS
19	MS
20	MS, TS
21	MS, TS
22	MS, TS, BAL
23	MS
24	MS
25	MS, TS, BAL
26*	TS
27	TS
28	TS
29	Sekret aus Thoraxdrainage
30	TS
31	TS
32	TS, BAL
33	TS
34	TS
35	TS, BAL
36	TS, BAL
37	TS
38	TS
39	TS, BAL
40	TS
41	TS, BAL, Wundabstrich Abdominalnaht
42	TS, BAL, Mundabstrich
43	TS
44	TS, Vaginalabstrich, Wundabstrich Bauchnaht
45	Mundabstrich

*nachfolgend wurden keine weiteren MS Abstriche gewonnen.

3.1.5. D/L Arabinitolratios der Intensivpatienten und der Gesunden

Von 45 Patienten auf der chirurgischen Intensivstation wurden insgesamt 214 Urinproben gesammelt, die freiwilligen Probanden lieferten insgesamt 190 Urinproben. Die Verteilung der D/L Arabinitolratios aller Werte beider Gruppen ist der folgenden Abbildung 6 zu entnehmen:

Abb. 6 absolute Verteilung der D/L-Arabinitolratios gesunder Probanden sowie chirurgischer Intensivpatienten

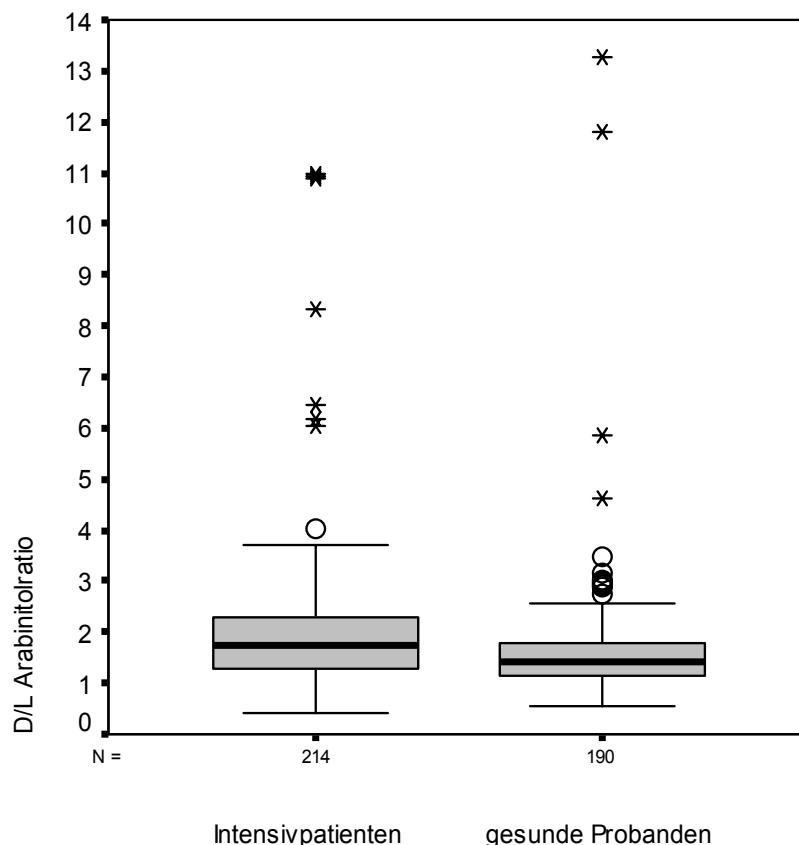


Von den 214 ausgewerteten Proben errechnete sich ein Mittelwert des D/L Arabinitolratios von 2,0278, mit einer Standardabweichung von 1,4405, sowie einer Spannweite von 0,3961 bis 10,9595 (Median 1,7472).

Die korrespondierenden Werte der 8 gesunden Probanden ergaben einen Mittelwert \pm Standardabweichung (Spannweite) von D/L Arabinitolratios im Urin

von $1,6708 \pm 1,2999$ (0,5437-13,2870), sowie einen Median von 1,4099. (siehe Abbildung 7). Der Unterschied der Ratios zwischen den chirurgischen Intensivpatienten und den freiwilligen Probanden war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Abb. 7 Boxplots der D/L Arabinolratios von Intensivpatienten und gesunden Patienten



Nach Einteilung der Intensivpatienten hinsichtlich des lokalen Nachweises in eine Gruppe mit nur MS Nachweis ($n=6$, Median 1,9511) und eine Gruppe mit nur TS/MS Nachweis ($n=14$, Median 1,8126) ließ sich eine hohe Signifikanz beider Gruppen gegenüber dem gesunden Kollektiv ermitteln ($p=0,003$ bzw. $p < 0,001$). Gleiche Signifikanzen hat die statistische Auswertung der D/L Arabinolwerte der verstorbenen (Median 1,8771) bzw. nicht verstorbenen Intensivpatienten (Median 1,7357) im Vergleich zu den gesunden Probanden ergeben ($p=0,001$ sowie $p < 0,001$). Die D/L Arabinolratios aller nicht antimykotisch therapierten Patienten (Median 1,8741) waren hoch signifikant gegenüber dem gesunden Kollektiv ($p < 0,001$), hingegen ergab die statistische Gegenüberstellung der antimykotisch

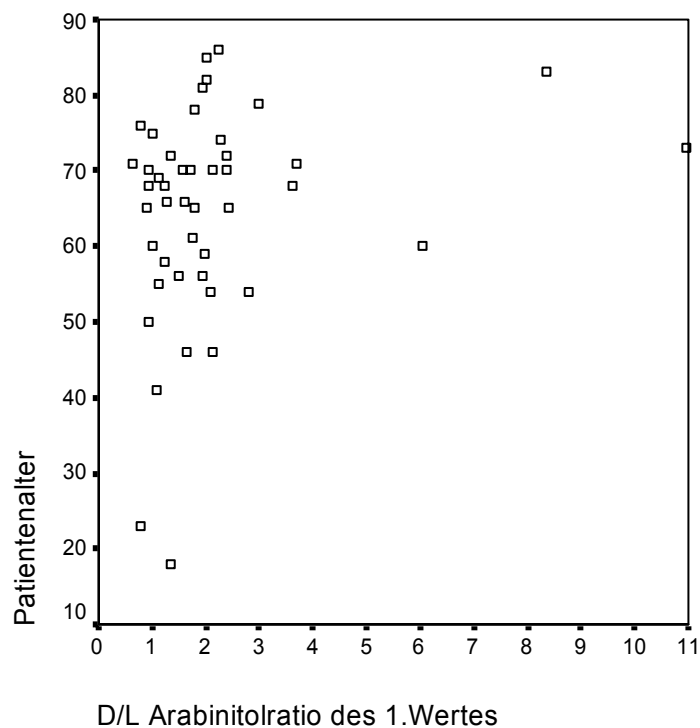
therapierten Intensivpatienten (Median 1,6171) mit den gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede ($p=0,340$).

3.2. Vergleich verschiedener Faktoren im bezug auf das D/L Arabinitolratio

3.2.1. Abhängigkeit vom Patientenalter

Nach Vergleich des Alters mit dem jeweiligen ersten bis fünften sowie letzten D/L Arabinitolratio zeigte sich eine sehr geringe bis geringe Korrelation ($r=0,176-0,285$) sowie keine Signifikanz ($p=0,073 - 0,411$). Folgende Graphik stellt dieses Ergebnis exemplarisch für den jeweils ersten D/L Arabinitolwert dar ($r=0,269$, $p=0,073$):

Abb. 8 1. D/L Arabinitolratio in bezug auf das Patientenalter



3.2.2. Vergleich der APACHE II Werte bei Aufnahme in bezug auf die D/L Arabinitolratios

Von den 45 Patienten wurden 16 Patienten auf die APACHE II Werte untersucht. Neben der üblichen Methode, den APACHE II Wert bei Patientenaufnahme zu bestimmen, wurde zusätzlich ein APACHE II Wert am Tage des ersten Nachweises in die Auswertung übernommen.

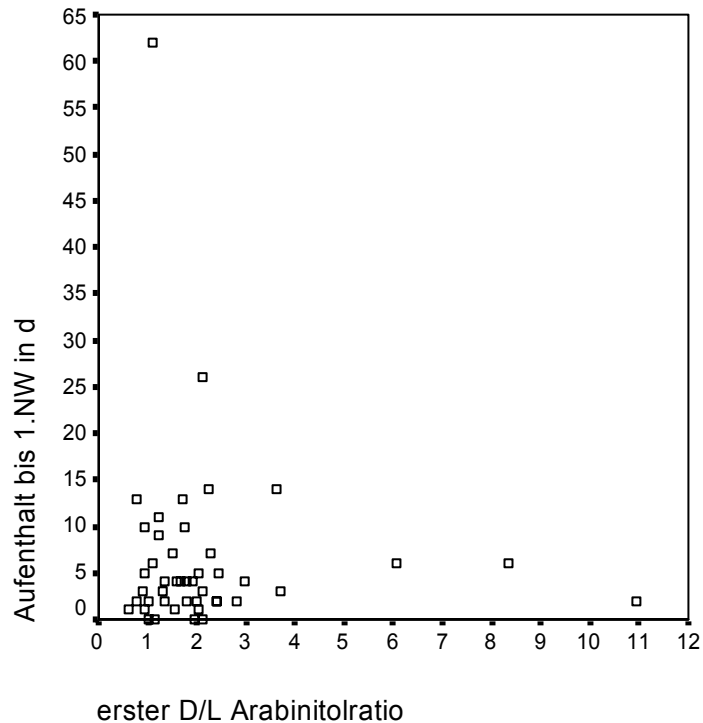
Während bei 16 Patienten ein APACHE II Wert bei Aufnahme mit einem Median von 21,5 ermittelt werden konnte (Spannweite 9 bis 37), zeigte sich ein Median von 27 beim APACHE II Wert am Tage des ersten Nachweises (Spannweite 12 bis 35).

Sowohl beim APACHE II Wert am Aufnahmetag ($p=0,749$; $r=0,087$), als auch am ersten Nachweistag ($p=0,262$, $r=0,298$) ergaben sich keine Signifikanzen oder Korrelationen in Bezug auf die ersten gemessenen D/L Arabinitolratios.

3.2.3. Einfluß der Aufenthaltsdauer bis zum 1. Nachweis auf das erste D/L Arabinitolratio

Während bei vier der 45 Patienten bereits am ersten Aufenthaltstag auf der chirurgischen Intensivstation ein positiver mikrobiologischer Candidanachweis gefunden wurde, dauert dies bei einer polytraumatisierten Patientin 62 Tage. Der Median lag bei 4,0 Tagen. Zwischen der Aufenthaltsdauer bis zum 1. Nachweis und den ersten D/L Arabinitolratios zeigten sich sehr geringe Korrelationen ($r=0,074$) und keine Signifikanzen ($p=0,629$). Folgende Abbildung 9 stellt die Ergebnisse graphisch mit Bezug auf das jeweils erste D/L Arabinitolratio dar.

Abb. 9 Erster D/L Arabinitolratio in Abhängigkeit der Aufenthaltsdauer bis zum 1. Nachweis



3.3. Gruppenvergleiche

3.3.1. Vergleich der mikrobiologischen Nachweisorte

Bei sechs Patienten ließ sich *Candida* spp. im Magensekret nachweisen, 14 Patienten hatten zusätzlich noch einen positiven mikrobiologischen Befund im Trachealsekret bzw. der Bronchiallavage. Der Vergleich beider Gruppen ergab hinsichtlich der D/L Arabinitolratios Mediane von 1,9511 für die sechs Patienten mit Nachweis im Magensekret, einen Median von 1,8126 für die 14 Patienten mit zusätzlichem Nachweis im Respirationstrakt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,457$ ist nicht signifikant.

3.3.2. Vergleich der verstorbenen Patienten mit überlebenden Patienten

Von 45 Patienten verstarben 13, dies entspricht einer Mortalität von 28,8%. Betrachtet man die Geschlechter isoliert, so verstarben 5 von 14 Frauen sowie 6 von 31 Männern. Folgende Todesursachen wurden bei den 13 Patienten angegeben:

Tab. 8 Todesursachen der verstorbenen Patienten

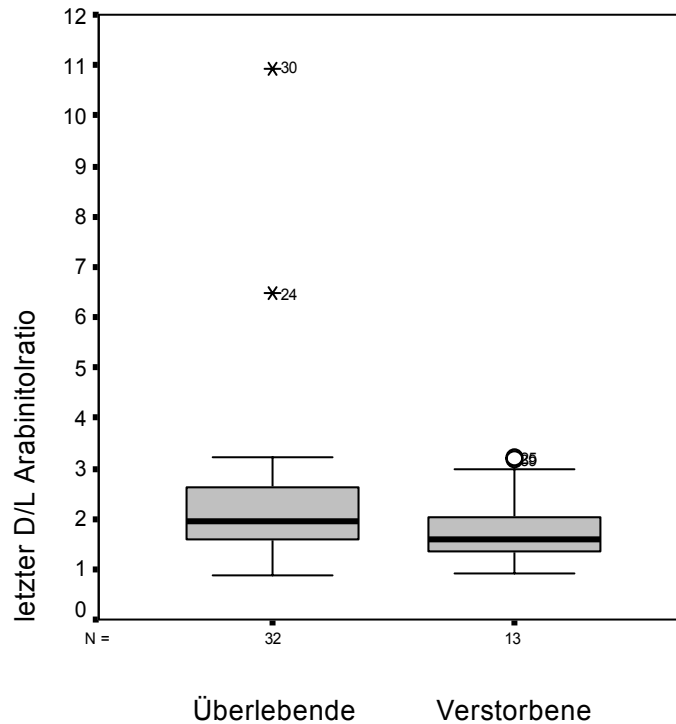
Patient	Alter	Geschlecht	Todesursache
1	58	m	Kreislaufversagen, nekrotisierende Pancreatitis
2	66	w	MOV, rupturiertes BAA
3	46	w	Kreislaufversagen, perf. Ulcus ventriculi, Leberversagen
4	72	w	MOV, Sepsis, biliäre Pancreatitis
5	72	m	MOV, rupturiertes BAA, dekomp. Herzinsuff.
6	85	m	Pneumonie, rupturiertes BAA
7	79	m	Pneumonie, Peritonitis, metast. SD CA
8	68	w	Kreislaufversagen, Urämie
9	81	m	Pneumonie
10	70	w	MOV, Pneumonie, ANV bei DM
11	86	w	Sepsis, Pneumonie
12	65	m	MOV, Sepsis, dekompensierte Herzinsuff.
13	70	m	Sepsis, BAA

MOV – Multiorganversagen; BAA – Bauchaortenaneurysma; perf. – perforiert; dekomp. – dekompensiert; metast. SD CA – metastasiertes Schilddrüsen Karzinom; ANV bei DM – akutes Nierenversagen bei Diabetes mellitus; Herzinsuff. – Herzinsuffizienz

Im Vergleich der einzelnen D/L Arabinolratios ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten. In Abbildung 10 ist der Zusammenhang zwischen jeweils letztem D/L Arabinolratio und den Gruppen graphisch dargestellt. In bezug auf die letzten abgenommenen D/L Arabinolwerte hatten die überlebenden Patienten einen Median von 1,9641,

die verstorbenen Patienten dagegen von 1,6043. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,239$).

Abb. 10 Boxplots der letzten D/L Arabinolratios von überlebenden und verstorbenen Patienten



3.3.3. Vergleich Hochrisikogruppen und Niedrigrisikogruppen nach Savino et al. (98) sowie Burchard et al. (24)

Für 16 der 45 Patienten ließ sich nachträglich der APACHE II Wert ermitteln, so daß die Einteilung in Hochrisiko($n=4$) und Niedrigrisiko($n=12$) nach Savino et al. aufgrund der geringen Patientenanzahl keine verlässlichen Aussagen zuließ. In dem Gruppenvergleich zeigten sich keinerlei signifikanten Unterschiede auf die D/L Arabinolwerte.

Patienten mit weniger als drei Risikofaktoren hatten für ihren ersten D/L Arabinolwert einen Median von 1,4811, dagegen hatte Patienten mit ≥ 3 Risikofaktoren einen Median von 1,7973. Ähnlich sieht die Verteilung bei Gruppierung nach vier Risikofaktoren aus. Hatten die Patienten <4 Risikofaktoren, ergab sich ein Median für den ersten D/L Arabinolwert von 1,6289, bei ≥ 4

Risikofaktoren liegt der Median bei 1,9308 (siehe Abbildung 11 und 12). Dieser Unterschied ist sowohl bei Gruppierung nach drei, als auch nach vier Risikofaktoren statistisch nicht signifikant ($p=0,495$ sowie $p=0,520$).

Abb. 11 1.D/L Arabitolratio in Abhängigkeit der RF (<3; \geq 3 RF)

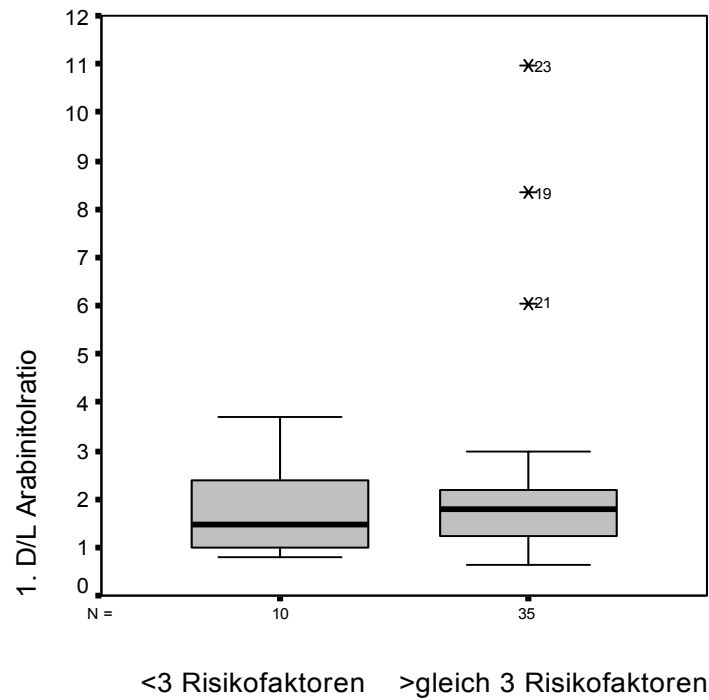
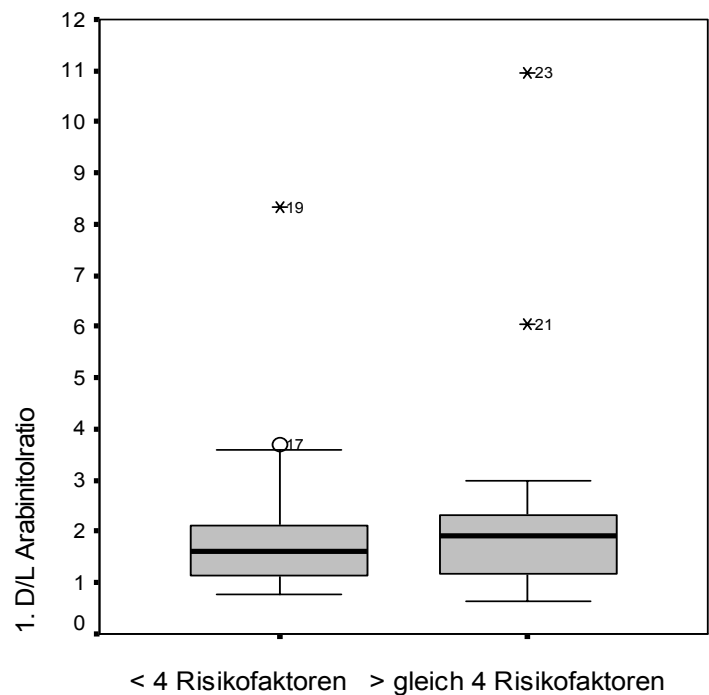


Abb. 12 1.D/L Arabitolratio in Abhängigkeit der RF (<4; \geq 4 RF)



Einer antimykotischen Therapie wurden 19 Patienten mit ≥ 3 Risikofaktoren unterzogen, 16 Patienten mit selbiger Risikofaktorenanzahl blieben unbehandelt. Der Median der behandelten Hochrisikopatienten lag mit 1,6327 unter dem der unbehandelten Hochrisikogruppe (Median 1,9308), der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,088$). Die Auswertung der D/L Arabinitolratios der 12 verstorbenen und 23 nicht verstorbenen Hochrisikopatienten ergab einen Median von 1,6939 sowie 1,7451 für letztere. Die Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,854$ ist nicht signifikant.

Ein Vergleich von antimykotisch therapierten ($n=2$) sowie nicht therapierten Niedrigrisikogruppen mit <3 Risikofaktoren ($n=8$) war aufgrund des kleinen Kollektivs nicht möglich, gleiches gilt für die verstorbenen ($n=1$) sowie nicht verstorbenen Niedrigrisikopatienten ($n=9$).

Hatten die Patienten ≥ 4 Risikofaktoren, so ergab sich ein Median für die behandelte Gruppe von 1,6119 ($n=10$), die unbehandelten Patienten mit ≥ 4 Risikofaktoren ($n=9$) wiesen einen Median von 1,9325 auf, so daß die Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,022$ signifikant ist. Der Median von behandelten Patienten <4 Risikofaktoren ($n=11$) liegt bei 1,6299, hingegen bei unbehandelten Patienten <4 Risikofaktoren ($n=15$) bei 1,8556. Hieraus errechnet sich kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,813$).

Von den insgesamt 19 Patienten mit ≥ 4 Risikofaktoren verstarben sechs. Hatten die sechs Verstorbenen einen Median von 1,3337, so zeigte sich ein Median bei den 13 nicht Verstorbenen von 1,6355 ($p=0,156$). Bei sieben verstorbenen Patienten mit <4 Risikofaktoren ließ sich ein Median von 2,0160 ermitteln, hingegen bei den 19 nicht verstorbenen ein Wert von 1,8126 ($p=0,192$).

3.3.4. Vergleich nicht therapierter und antimykotisch therapierter Patienten

Insgesamt 21 Patienten wurden während des Aufenthalts auf der chirurgischen Intensivstation antimykotisch therapiert. Eine Patientin wurde mit Itraconazol und Amphotericin B behandelt, die übrigen Patienten hingegen mit Fluconazol. Bereits 11 der 21 therapierten Patienten wurden zu Beginn ihres stationären Intensivaufenthaltes antimykotisch abgedeckt, folglich konnten 10 therapierte Patienten mit Werten vor und nach Therapie mit dem unbehandelten Patientenkollektiv ($n=24$) verglichen werden. Um eine Aussage über die

anfänglichen Werte treffen zu können, wurden die ersten D/L Arabinitolwerte der Unbehandelten (Median 1,7247) mit den letzten unbehandelten Werten vor Therapiebeginn der behandelten Patientengruppe verglichen (Median 1,8771). Hier zeigte sich keine Signifikanz ($p=0,450$). Weiterhin wurde der Unterschied der letzten D/L Arabinitolwerte der Unbehandelten (Median 2,0038) zu den letzten Werten unter Therapie bei dem behandelten Regime errechnet (Median 1,8270). Auch hier ergab sich wiederum keine Signifikanz ($p=0,406$). Der Anstieg der D/L Arabinitolwerte bei den unbehandelten Patienten im Verlaufe ihres Aufenthaltes ist nicht signifikant ($p=0,290$ nach Wilcoxon Test).

3.3.5. Patienten mit invasiven Mykosen

Unter Verwendung der diagnostischen Kriterien einer invasiven Mykose von Dean und Burchard et al. ergab die Auswertung der gesammelten Daten, daß vier Patienten die sicheren Kriterien hierfür erfüllten. Dabei handelte es sich um eine 46jährige Frau mit positiven *C. albicans* Nachweis im Abdomen, einen 79jährigen Mann ebenfalls mit *C. albicans* Abstrich aus dem Peritoneum sowie dem Mediastinum, eine 71jährige Frau mit *C. glabrata* Nachweis im Abdomen, sowie eine 70jährige mit *C. albicans* und *C. glabrata* Nachweis im Abdomen. Zwei weitere Patienten erfüllten zumindestens die Kriterien für eine wahrscheinliche invasive Mykose, indem sich *Candida* spp. an je drei verschiedenen Lokalisationen nachweisen ließ. In Tabelle 9 sind die wichtigsten Parameter der Patienten mit sicheren Kriterien (Patient 1-4) sowie wahrscheinlichen Kriterien (Patient 5+6) einer invasiven Mykose zusammengefaßt.

Tab. 9 Patienten mit sicherer bzw. wahrscheinlicher Mykose nach Dean und Burchard et al. (32)

Patient	Alter	Sex	antimykot.Therapie	Nachweis
1	46	w	nein	Abdomen <i>C.albicans</i>
2	79	m	ja	Abdomen+Mediastinum <i>C.albicans</i>
3	71	w	nein	Abdomen <i>C.glabrata</i>

Patient	Alter	Sex	antimykot.Therapie	Nachweis
4	70	w	ja	Abdomen C.glabrata + C.albicans
5	70	w	nein	Trachealsekret C.albicans + C.glabrata, Vaginalabstrich C.glabrata, Abstrich Bauchnaht C.glabrata + C.albicans
6	41	w	nein	Trachealsekret C.albicans, C. glabrata, C. krusei, ZVK Spitze + Blutkultur C.parapsilosis, Zunge C.glabrata und C.albicans

Beim Vergleich dieser sechs Patienten mit den übrigen 39 Patienten, die nicht die Kriterien einer invasiven Mykose erfüllten, zeigte sich, daß das erste D/L Arabinolratio in beiden Gruppen denselben mittleren Rang belegt, somit ist keine Signifikanz gegeben ($p=1,00$). Im weiteren Vergleich der nachfolgenden Urinproben zeigten sich erniedrigte Werte bei den Patienten mit invasiver Mykose. Bereits beim vierten D/L Arabinolratio belegte die Gruppe mit invasiver Mykose (Patient 1,3-6) einen mittleren Rang von 8,20, während die 19 Patienten ohne invasive Mykose einen mittleren Rang von 13,63 aufwiesen ($p=0,126$). Bei nur noch vier Patienten (3-6) mit invasiver Mykose sowie 13 Patienten ohne invasive Mykose konnte ein fünftes D/L Arabinolratio nachgewiesen werden, die mittleren Ränge lagen bei 5,00 bzw. 10,23 ($p=0,07$).

3.4. Patienten mit erhöhten Werten

Bei drei Patienten konnten D/L Arabinolratios über dem Schwellenwert (Mittelwert + 2 SD) $>4,9$ ermittelt werden. Das Alter und Geschlecht, die zugrundeliegende Krankheit, der Nachweisort und die Candida spp., die Anzahl der Risikofaktoren, die antimykotische Therapie sowie die D/L Arabinolwerte sind in Tabelle 10 zusammengefaßt. Keiner der drei Patienten verstarb oder entwickelte klinische Zeichen einer invasiven Mykose. Für alle drei Patienten waren nur Nachweise im Trachealsekret respektive dem Magensekret erueierbar.

Tab. 10 Patienten mit D/L Arabinitoratios über dem Schwellenwert

Patient	Alter/ Geschlecht	Erkrankung	NW	Risiko - faktoren	Therapie	Abnahmedatum und D/LRatio
1	83/m	Polytrauma, Pneumonie mit NW von Pseudomonaden, Klebsiellen, E.Coli, Proteus spp.	Candida spp. im MS	3	keine	6.10.99 - 8,3 8.10.99 - 6,1 11.10.99 - 6,4
2	73/w	Ischämische Colitis, Peritonitis, DM,	C.albicans und C. glabrata im TS	4	keine	26.11.99 - 10,9 29.11.99 - 10,8 1.12.99 - 10,9
3	60/m	Cardia CA T3,N1	C.albicans im TS	4	13.11 - 20.11.99 mit FLC	12.11.99 - 6,0 15.11.99 - 1,1

NW – Nachweis, MS – Magensekret, DM – Diabetes mellitus, TS – Trachealsekret, CA – Karzinom, FLC – Fluconazol

4. Diskussion

Die Inzidenz invasiver Mykosen hat in den letzten Jahrzehnten stetig zugenommen (37; 38; 77). Basierend auf einer hohen Mortalität bei tiefen Candidainfektionen ist die Entscheidung zu einer frühen und adäquaten Therapie für viele Patienten überlebensentscheidend. Diese Entscheidung bleibt aber eine der Hauptschwierigkeiten im klinischen Alltag, zumal das klinische Bild einer invasiven Mykose durch *Candida* spp. unspezifisch ist und somit schwer von Erkrankungen durch bakterielle oder virale Erreger zu unterscheiden ist (4; 112). Eine weitere Problematik stellt die Laboruntersuchung dar, die weder auf kulturelle noch serologische Testverfahren zurückgreifen kann, welche die klinische Verdachtsdiagnose definitiv bestätigen könnten. Einzige zuverlässige und aussagekräftige Beweise einer invasiven Mykose sind die Probenbiopsie sowie der Nachweis von *Candida* spp. aus sterilen Körperhöhlen. Bei gerade schwer verletzten Patienten auf der chirurgischen Intensivstation sollte aber ein zusätzliches invasives Vorgehen vermieden werden, daher eignen sich die genannten Varianten nicht als Routinekontrolle. Somit versucht der klinisch tätige Arzt die Diagnose weiterhin anhand von bekannten Risikofaktoren und dem kulturellen Nachweis zu stellen.

Ein Testverfahren, welches die diagnostische Hürde überwinden könnte, wurde erstmals vor gut 20 Jahren erwähnt. Dieses befaßt sich mit dem Nachweis von einem unverzweigten fünf-Zucker-Alkohol (Pentitol), welcher als D-Arabinol bekannt ist und von den meisten *Candida* spp. produziert wird (10; 51). Während *Candida* spp. ausschließlich D-Arabinol produzieren, stammt das Enantiomer L-Arabinol aus dem körpereigenen Metabolismus (110). Der Nachweis von Arabinol wurde seitdem aber selten zur Routineuntersuchung verwandt. Ein Grund hierfür war die geringe diagnostische Spezifität, zumal das gesamte Arabinol gemessen wurde und dieses mit der renalen Funktion korrelierte. Um die Spezifität der Ergebnisse zu erhöhen, wurden die Arabinolwerte direkt in das Verhältnis zu dem Kreatininwert gesetzt (41; 118). Weitere Fortschritte erlangte die Messung des Enantiomers D-Arabinol (DA) durch Bestimmung von Arabinol vor und nach Inkubation mit einem Stamm von *C. tropicalis*, welcher spezifisch DA konsumiert (11). Switchenko et al. beschrieben eine enzymatische Methode mit einer DA Dehydrogenase von *C. tropicalis* (108), aber auch in diesem Fall mußten

die Ergebnisse zum Kreatininwert korreliert werden. In den späteren 1980er Jahren gelangte die chromatographische Auftrennung von D- und L-Arabinitol. Der Vorteil in der chiralen Separation beider Enantiomere liegt darin, daß eine interne Standardisierung nicht notwendig ist, da nur die Ratios der D/L Arabinitolenantiomere gemessen werden. Zusätzlich werden die Verhältnisse nicht durch eine renale Dysfunktion beeinflusst (93).

Die in der Literatur veröffentlichten Erkenntnisse über D/L Arabinitolratios zur Diagnose invasiver Mykosen beziehen sich fast ausschließlich auf ein immunsupprimiertes Patientengut (28; 55; 59; 97; 114), jedoch ist wenig über den prädiktiven Wert dieser Untersuchungsmethode im chirurgischen, nicht-neutropenischen Patientenkollektiv bekannt.

In dieser Studie wurde ein gaschromatographisch-massenspektrographisches (GC-MS) Verfahren zur Bestimmung beider Arabinitolenantiomere auf der chirurgischen Intensivstation benutzt.

Bei 45 Patienten wurde in 260 Fällen mikrobiologisch eine Kolonisation mit der *Candida* spp. nachgewiesen. Den größten Anteil hierbei machte *C. albicans* mit 54,6% aus, gefolgt von *C. glabrata* mit 38% sowie *C. tropicalis* mit 5%. Weiterhin hatten *C. krusei*, *C. parapsilosis* und andere *Candida* spp. einen unwesentlichen Anteil mit je 0,8%. Der hier gefundene Anteil von *C. albicans* mit 54,6% entspricht dem Trend, der in neueren Studien belegt wurde (67; 89; 117). Gleichzeitig ließ sich ein Zuwachs bei den sogenannten nicht-*albicans* Arten feststellen (66; 79; 113). *C. krusei* ist resistent gegenüber Azolen, *C. glabrata* wird als vermindert sensibel gegenüber Azolen wie Fluconazol bewertet (90). Borg-von Zepelin et al. untersuchten über einen Zeitraum von 15 Monaten den Einfluß von Fluconazol auf das Spektrum der *Candida* spp (18). Hier zeigte sich eine Abnahme von *C. albicans*, während die Anzahl von *C. tropicalis* nach Einführung von Fluconazol nahezu unverändert blieb. *C. krusei* nahm nur in geringem Ausmaß zu, dagegen verdoppelte sich der Anteil von *C. glabrata* und wurde an zweiter Stelle mit 8,6% hinter *C. albicans* nachgewiesen. Eine große spanische Multicenter Studie konnte ebenso unter antifungaler Therapie eine bedeutsame Zunahme an nicht-*albicans* Arten feststellen (2).

Da bekannterweise *C. glabrata* kein oder nur wenig D-Arabinitol produziert, stellte sich hieraus die interessante Frage, ob sich abweichende Arabinitolratios zwischen *C. glabrata* und Nicht-*glabrata*-spp bei unseren Intensivpatienten nachweisen ließen. Dies hätte die Aussagekraft des Testverfahrens bezüglich invasiver Mykosen negativ beeinflusst. Die von uns gesammelten Daten ergaben einen 38%igen Anteil von *C. glabrata*, jedoch handelte es sich in fast allen Fällen um Mischinfektionen, so daß eine separate Untersuchung nicht möglich war.

Von den von uns untersuchten 45 Patienten auf der chirurgischen Intensivstation konnten 214 Urinproben ausgewertet werden. Die gaschromatographisch-massenspektrographische Analyse ergab einen Mittelwert von $2,0278 \pm 1,4405$. Das gesunde Vergleichskollektiv mit 190 Urinproben hatte einen niedrigeren Mittelwert von $1,6708 \pm 1,2999$. Hier zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied zwischen den Intensivpatienten und den gesunden Probanden. Ähnliche Ergebnisse konnten von Christensson et al. auf einer pädiatrischen Onkologie mit neutropenischen Kindern ermittelt werden (28). Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied beider Vergleichsgruppen, allerdings ließen sich höhere Mediane von $2,0 \pm 0,6$ bei 56 gesunden nichthospitalisierten Kindern sowie $2,5 \pm 0,7$ bei 95 Kindern mit malignen Tumoren ermitteln. Lehtonen et al. untersuchten immunsupprimierte Patienten, welche maligne hämatologische Erkrankungen vorwiesen (55). Der Mittelwert wurde mit $2,73 \pm 2,48$ bei 22 kolonisierten Patienten angegeben, hingegen hatte die gesunde Kontrollgruppe (n=50) einen Mittelwert von $1,95 \pm 0,34$. In einer Serum D/L Arabinitolanalyse bei 28 Tumorpatienten sowie 29 gesunden Blutspendern konnte Roboz et al. ähnliche hohe Werte wie in dieser Studie bei den Patienten nachweisen ($1,9 \pm 0,5$), hingegen ergab die Analyse der Gesunden $1,8 \pm 0,5$. Eine Signifikanz zeigte sich hier nicht.

Von 45 Patienten waren 32 (71%) 60 Jahre alt oder höheren Alters. In dieser Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Höhe des D/L Arabinitolwertes ermitteln. Eine genauere Aussage diesbezüglich könnte aber eine Studie bei einer Normalverteilung des Patientenalters ergeben. So fanden sich in mehreren Untersuchungen höhere Werte bei jüngeren Patienten (28; 54; 59; 100; 106), jedoch erwähnt Roboz et al. einen Anstieg des endogenen Arabinitol (DA + LA) im fortgeschrittenen Alter (92). Sigmundsdottir et al. untersuchten die D/L Arabinitolratios bei 40 gesunden Neugeborenen und fanden Werte von $2,5 \pm 0,6$, hingegen hatten die gesunden Mütter niedrigere Werte mit 1,8 (SD nicht angegeben) (100). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Studien über die Korrelation des APACHE II scores auf die Höhe des D/L Arabinitolwertes liegen bisher nicht vor. Für 16 Patienten konnte ein Median des APACHE II Wert bei Aufnahme von 21,5 (Spannweite 9-37), sowie am Tage des ersten Nachweises von 27 (Spannweite 12-35) errechnet werden. Kujath et al. konnten vormals auf derselben Intensivstation bei 40 Patienten einen Mittelwert von 16 bei Einweisung bestimmen (53). Die Bestimmung beider Arabinitolenantiomere bei 16 Patienten ergab keine Beziehung zu den APACHE II Werten. Vincent et al. fanden eine Zunahme von nosokomialen Infektionen bei höheren APACHE II Werten (113), Dean und Burchard schrieben Patienten bereits mit APACHE II Werten >10 ein erhöhtes Risiko für Pilzinfektionen zu (31). Im Gegensatz dazu konnten Blumberg et al. keine Assoziation von vermehrten Blutinfektionen durch *Candida* spp. bei Patienten mit erhöhten APACHE II Werten feststellen (13).

Die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden von Wey et al. (116) sowie in der EPIC Studie (113) als ein wichtiges Kriterium zur Entstehung von Candidainfektionen angesehen. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie die Auswirkung der Aufenthaltsdauer bis zum ersten mikrobiologischen Nachweis auf die Höhe des ersten D/L Arabinitolwertes errechnet. Es konnte keine Korrelation oder Signifikanz in diesem Zusammenhang gezeigt werden.

Die Diskussion der Auswirkung verschiedener Kolonisationsstellen sollte nicht das Ziel der vorliegenden Studie sein. Aus diesem Grund konnte nur eine kleine Gruppe von Patienten mit positivem Nachweis im Magensekret mit Patienten, die einen Nachweis sowohl im Magensekret als auch im Trachealsekret hatten, auf deren D/L Arabinitolwerte verglichen werden. Keine der beiden Lokalisationen zeigte signifikant höhere D/L Arabinitolratios.

Von den in die Studie aufgenommenen 45 Patienten sind 13 verstorben, das entspricht einer Mortalität von 28,8%. Kujath et al. konnten in einer früheren Studie eine gleich hohe Mortalitätsrate von 27% auf derselben Intensivstation nachweisen (53). Bei 104 immunsupprimierten Patienten mit malignen Tumoren auf einer hämatologischen Einheit zeigten Salonen et al., daß durch gaschromatographische Untersuchung gewonnene D/L Arabinitolratios bei verstorbenen Patienten signifikant höher nachzuweisen waren als bei überlebenden Patienten (97). Dagegen ergab der Vergleich der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten von 45 chirurgischen Intensivpatienten in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede in bezug auf die ermittelten D/L Arabinitolwerte.

Die Auswertung der Risikofaktoren nach Burchard et al. (24) sowie Savino et al. (98) ergab, daß viele Patienten auf der chirurgischen Intensivstation die Kriterien erfüllen, die nach jeweiliger Klassifikation ein erhöhtes Risiko für eine invasive Candidainfektion bedeuten. In dieser Studie hatten 94% der Patienten einen APACHE II score > 10, alle Patienten wurde länger als 48 Stunden beatmet. Älter als 40 Jahre waren 96% der Patienten, alle wurden für unterschiedlich lange Zeit parenteral ernährt. Auch wenn nicht alle Intensivpatienten bis zum ersten mikrobiologischen Nachweis mit mehr als drei Antibiotika therapiert wurden, sowie nicht länger als sieben Tage, so ist doch davon auszugehen, daß im weiteren stationären Aufenthalt viele Patienten auch diese Kriterien erfüllen. In dieser Arbeit zeigten sich beide Risikoeinteilungen für immunkompetente chirurgische Intensivpatienten als unspezifische und nicht hilfreiche Einteilungen.

Bei Gruppierung nach ≥ 4 Risikofaktoren und weiterer Unterteilung nach erfolgter oder nicht erfolgter antimykotischer Behandlung, konnte diese Studie einen Hinweis auf einen Therapieerfolg im Sinne einer signifikanten D/L

Arabinolratioratioverkleinerung aufzeigen ($p=0,022$). Ob dieses Ergebnis einem Zufallsergebnis bei sehr kleiner Patientenanzahl zuzuweisen ist, lassen nur größere Studien bei immunkompetenten Patienten genauer klären.

Frühere Studien bei immunsupprimierten Patienten konnten eine schnelle Normalisierung des D/L Arabinolratios unter antifungaler Therapie belegen (28; 114). In dieser Untersuchung wurden erhöhte D/L Arabinolwerte bei unbehandelten Patienten nachgewiesen, der Unterschied zu antimykotisch therapierten Patienten erwies sich als nicht signifikant. Während antimykotisch unbehandelte Intensivpatienten einen signifikant höheren D/L Arabinolwert gegenüber gesunden Probanden zeigten, ergab der Vergleich von antimykotisch Behandelten und Gesunden keinen signifikanten Unterschied.

Eine Erklärung für den nicht nachgewiesenen Therapieerfolg in Form von signifikant erniedrigten D/L Arabinolwerten könnte in dem von Christensson et al. in einigen Fällen beobachteten Anstieg des D/L Arabinolwertes nach Einleitung der antifungalen Therapie liegen (27). Lehtonen et al. führten teilweise die Zunahme des angestiegenen Arabinols auf die Zerstörung der Hefen mit folgender Freisetzung des Arabinols zurück (56).

In der vorliegenden Arbeit wurden invasive Candidainfektionen an Hand von positiven Abstrichen aus sterilen Körperhöhlen diagnostiziert. Vier Patienten erfüllten diese Bedingung, zwei weitere Intensivpatienten hatten an drei verschiedenen Lokalisationen einen mikrobiologischen Nachweis von Candida und demzufolge eine wahrscheinliche tiefe Candidainfektion.

Andere Studien bei immunsupprimierten Patienten benutzten neben positiven Abstrichen aus sterilen Körperhöhlen weiterhin positive Blutkulturen als diagnostische Kriterien von invasiven Mykosen (28; 55). Die Auswertung der Urinproben ergaben bei Christensson et al. Spitzenwerte der D/L Arabinolratio zwischen 5,1 und 30 bei Patienten mit invasiver Candidainfektion, allerdings waren mehrere Proben über einen längeren Zeitraum notwendig, um erhöhte Werte nachzuweisen. In einem Fall waren nur drei von 24 Urinproben deutlich erhöht (28). Lehtonen et al. konnten für eine alleinige Serumarabinolbestimmung bei postoperativen Candidainfektionen eine Sensitivität von 27,6% erheben, unter Verwendung von mehreren Proben steigerte sich die Sensitivität auf 72,2% (56).

Andere Autoren stellten fest, daß erhöhte Urin D/L Arabinitolratios erst in einer späten Phase der Infektion gesehen werden (29; 97), hingegen konnten andere Studien schon früh erhöhte D/L Arabinitolwerte messen (28; 55).

Von vier Patienten in dieser Studie mit einem Nachweis im Abdominalsekret konnten eine Anzahl von 12, 21, vier und einer Urinprobe gewonnen werden, Patienten mit beiden letztgenannten Proben verstarben. Beide Patienten mit wahrscheinlicher invasiver Candidainfektion lieferten je sechs Proben, beide Patienten überlebten. Eine Beobachtung von D/L Arabinitolwerten über dem Schwellenwert bei den sechs Patienten mit sicherer oder wahrscheinlicher Candidainfektion war in dieser Studie zusammenfassend nicht möglich. Entgegen der Erwartungen konnten wir in diesen Fällen sogar niedrigere, wenngleich nicht signifikante Ratios aufzeigen. Ein Therapieerfolg ist als unwahrscheinliche Ursache für fallende Werte anzusehen, da nur bei zwei Patienten ein Therapieregime begonnen wurde. Eine mögliche Erklärung könnte die von Christensson und Lehtonen beobachtete Feststellung sein, daß mehrere Proben im Verlauf notwendig wurden, um die Sensitivität des Testes zu steigern. Wenn die Sensitivität einerseits abhängig von der Probenanzahl wäre, andererseits erst zum späteren Zeitpunkt der Infektion erhöhte Werte zu messen wären, dann würden geringe Probenanzahlen und frühe Abnahmen das Testverfahren als ungeeignetes Mittel für den klinischen Alltag ausmachen.

Ob die Sensitivität des verwendeten Testverfahrens oder die hierfür gebrauchten Einteilungen in sichere und wahrscheinliche Candidose als unzureichend einzuordnen sind bleibt unklar und kann nur in zukünftigen, größere Studien hinreichend geklärt werden.

Bei drei Patienten ließen sich D/L Arabinitolratios über dem Schwellenwert (Mittelwert + 2 SD) $>4,9$ nachweisen. Keiner dieser Patienten zeigte klinische Hinweise für eine invasive Candidainfektion. Während bei zwei Patienten die Werte etwa gleich erhöht blieben, ergab die Untersuchung bei dem behandelten Patienten einen deutlichen Rückgang des folgenden Wertes kurz nach Beginn der antimykotischen Therapie. Entgegen vereinzelter Beobachtungen von Christensson et al. und Lehtonen et al. normalisieren sich D/L Arabinitolratios schnell nach Therapieeinleitung (28; 114), daher ist dieser Rückgang möglicherweise einem raschen Therapieerfolg zuzuweisen. Dies setzt jedoch bei

allen drei Patienten die Vermutung voraus, daß in Anbetracht fehlender routinemäßiger Blutkulturen und regelmäßiger Biopsien aus sterilen Körperhöhlen, eine tiefe Candidainfektionen vorlag, jedoch nicht durch uns bestätigt wurde.

Auf der anderen Seite könnten die erhöhten D/L Arabinitolratios auch falsch positiven Werten entsprechen. In diesem Fall wäre die Messung der Arabinitolenatiomere nicht sehr nützlich für die frühe und genaue Diagnostik von Candidainfektionen. Um dies genauer zu klären, wären größere Studien mit regelmäßiger klinischer und histologischer Validierung neben routinemäßigen Blutkulturen notwendig. Dies beinhaltet allerdings einen personellen als auch technisch und finanziell hohen Arbeitsaufwand.

In dieser Studie ergab die Bestimmung von D/L Arabinitol im Urin einen geringen prädiktiven Wert, um invasive Candidainfektionen genau und frühzeitig zu erkennen. Ebenso ermöglichte diese Technik bei immunkompetenten chirurgischen Intensivpatienten keine signifikante Aussage bezüglich des antifungalen Therapieerfolges. Nach Auffassung des Verfassers sind die derzeit noch hohen Kosten ein Grund, weshalb diese Untersuchungstechnik bedingt empfehlenswert für den Bereich der chirurgischen Intensivstation bleibt. Zu gleicher Einschätzung gelangten auch andere Autoren unter Verwendung von älteren gaschromatographischen Serumuntersuchungsverfahren im immunkompetenten Patientenkollektiv (36; 59).

Weiterführende Studien mit größeren und normalverteilten Patientenkollektiven sind wünschenswert, um die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zu konsolidieren oder zu widerlegen.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhältnis von D-Arabinitol (wird von den meisten *Candida* spp. produziert) sowie L-Arabinitol (entsteht im menschlichen Metabolismus) im Urin von 45 Patienten auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikum zu Lübeck gemessen. Nach Eingang eines positiven mikrobiologischen Candidanachweises wurden darauffolgend Urinproben (n=214) von den Patienten gesammelt. Als Kontrollgruppe standen Urinproben von 8 gesunden Erwachsenen (n=190) zur Verfügung. Ziel dieser Arbeit war es, Faktoren zu identifizieren, welche Einfluß auf die Höhe der D/L Arabinitolwerte in der gaschromatographisch-massenspektrographischen Untersuchung haben. Damit ließe sich eine prädiktive Aussage über das Outcome von Intensivpatienten treffen.

Vorliegende Untersuchung konnte keine Korrelation der D/L Arabinitolwerte zum Patientenalter, den APACHE II Werten und der Aufenthaltsdauer aufzeigen. Für die Nachweisorte ließ sich keine signifikante Auswirkung auf die Höhe der Arabinitolenantiomere ermitteln. Ebenso hatte die Anzahl der Risikofaktoren für die Entwicklung einer invasiven Mykose keinen statistisch signifikanten Einfluß auf die Höhe der D/L Arabinitolwerte. Ob Patienten den Intensivaufenthalt überlebten oder nicht wirkte sich nicht signifikant auf die D/L Arabintolwerte aus.

Antimykotisch therapierte Intensivpatienten hatten in bezug auf die letzten Werte unter Therapie (Median 1,8270) niedrigere D/L Ratios als unbehandelte Patienten (Median 2,0038), der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,406$).

Für alle Intensivpatienten ließen sich D/L Arabinitolwerte von $2,0278 \pm 1,4405$ (Mittelwerte \pm Standardabweichung) ermitteln, hingegen signifikant niedrigere Werte für das gesunde Vergleichskollektiv mit $1,6708 \pm 1,2999$ ($p<0,001$).

Drei Patienten zeigten erhöhte D/L Arabinitolwerte oberhalb des Schwellenwertes $>4,9$ (Mittelwert + 2 Standardabweichungen), obwohl bei keinem Patienten während des stationären Aufenthaltes die Diagnose einer invasiven Mykose gestellt wurde.

Vier Patienten hatten sichere invasive Candidainfektionen, zwei Patienten erfüllten die Kriterien für eine wahrscheinliche Candidainfektion. Die Auswertung ergab niedrigere D/L Arabinitolwerte als bei den 39 Intensivpatienten ohne klinische Anzeichen einer invasiven Infektion.

Die hier verwandte Untersuchungstechnik erbrachte keinen hilfreichen prädiktiven Wert bezüglich des Outcome der Patienten. Diese Technik ist für den Routineeinsatz bei immunkompetenten chirurgischen Intensivpatienten aufgrund der gewonnenen Studienergebnisse derzeit nicht zu empfehlen.

6. Literaturverzeichnis

1. Akalin H, Ener B, Kahveci F, Akcaglar S, Gurcan S und Tore O: Persistence of candiduria in ICU catheterized patients is not linked to adherence and proteolytic activities of Candida strains. Intensive Care Med. 30, 972-975 (2004)
2. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N und Bobillo F: Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med. 29, 1069-1076 (2003)
3. Anaissie E und Bodey GP: Nosocomial fungal infections. Old problems and new challenges. Infect.Dis.Clin.North Am. 3, 867-882 (1989)
4. Armstrong D: Problems in management of opportunistic fungal diseases. Rev.Infect.Dis. 11 Suppl 7, S1591-S1599 (1989)
5. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Horan T, Edwards JR, Tolson J, Henderson T und Martone WJ: Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. Am.J.Med. 91, 86S-89S (1991)
6. Bar W und Hecker H: Diagnosis of systemic Candida infections in patients of the intensive care unit. Significance of serum antigens and antibodies. Mycoses. 45, 22-28 (2002)
7. Beck-Sague C und Jarvis WR: Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J.Infect.Dis. 167, 1247-1251 (1993)

8. Bennett JE: Diagnosis and management of candidiasis in the immunosuppressed host. *Scand.J.Infect.Dis.Suppl.* 83-86 (1978)
9. Berbari EF, Cockerill FR, III und Steckelberg JM: Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin.Proc.* 72, 532-542 (1997)
10. Bernard EM, Christiansen KJ, Tsang SF, Kiehn TE und Armstrong D: Rate of arabinitol production by pathogenic yeast species. *J.Clin.Microbiol.* 14, 189-194 (1981)
11. Bernard EM, Wong B und Armstrong D: Stereoisomeric configuration of arabinitol in serum, urine, and tissues in invasive candidiasis. *J.Infect.Dis.* 151, 711-715 (1985)
12. Blaker F, Fischer K und Hellwege HH: [The significance of humoral antibodies against *Candida albicans* in the demonstration of *Candida* infections]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 98, 194-201 (1973)
13. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, Rangel-Frausto MS, Rinaldi MG, Saiman L, Wiblin RT und Wenzel RP: Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *The National Epidemiology of Mycosis Survey. Clin.Infect.Dis.* 33, 177-186 (2001)
14. Bodey G, Buelmann B, Duguid W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, Mall G, Martino P, Meunier F, Milliken S und .: Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 11, 99-109 (1992)
15. Bodey GP und Anaissie EJ: Chronic systemic candidiasis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 8, 855-857 (1989)
16. Bodey GP und Luna M: Skin lesions associated with disseminated candidiasis. *JAMA.* 229, 1466-1468 (1974)

17. Bone RC, Balk RA, Cerrar FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH und Sibbald WJ: The ACCP/SCCM Consensus conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 101, 1644-1655 (1991)
18. Borg-von Zepelin M, Eiffert H, Kann M und Ruchel R: Changes in the spectrum of fungal isolates: results from clinical specimens gathered in 1987/88 compared with those in 1991/92 in the University Hospital Gottingen, Germany. Mycoses. 36, 247-253 (1993)
19. Brandies H: Lehrbuch der Medizinischen Mikobiologie ,7. völlig neubearbeitete Auflage. (1994)
20. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party: Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients. Intensive Care Med. 20, 522-528 (1994)
21. Brooks RG: Prospective study of Candida endophthalmitis in hospitalized patients with candidemia. Arch.Intern.Med. 149, 2226-2228 (1989)
22. Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S und Strom BL: Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. Am.J.Med. 87, 614-620 (1989)
23. Burchard KW: Fungal sepsis. Infect.Dis.Clin.North Am. 6, 677-692 (1992)
24. Burchard KW, Minor LB, Slotman GJ und Gann DS: Fungal sepsis in surgical patients. Arch.Surg. 118, 217-221 (1983)
25. Chabasse D: [Yeast count in urine. Review of the literature and preliminary results of a multicenter prospective study carried out in 15 hospital centers]. Ann.Fr.Anesth.Reanim. 20, 400-406 (2001)

26. Christensson B und Roboz J: Arabinitol enantiomers in cerebrospinal fluid. *J.Neurol.Sci.* 105, 234-239 (1991)
27. Christensson B, Sigmundsdottir G und Larsson L: D-arabinitol--a marker for invasive candidiasis. *Med.Mycol.* 37, 391-396 (1999)
28. Christensson B, Wiebe T, Pehrson C und Larsson L: Diagnosis of invasive candidiasis in neutropenic children with cancer by determination of D-arabinitol/L-arabinitol ratios in urine. *J.Clin.Microbiol.* 35, 636-640 (1997)
29. Chryssanthou E, Klingspor L, Tollemar J, Petrini B, Larsson L, Christensson B und Ringden O: PCR and other non-culture methods for diagnosis of invasive *Candida* infections in allogeneic bone marrow and solid organ transplant recipients. *Mycoses.* 42, 239-247 (1999)
30. Codish SD, Sheridan ID und Monaco AP: Mycotic wound infections. A new challenge of the surgeon. *Arch.Surg.* 114, 831-835 (1979)
31. Dean DA und Burchard KW: Fungal infection in surgical patients. *Am.J.Surg.* 171, 374-382 (1996)
32. Dean DA und Burchard KW: Surgical perspective on invasive *Candida* infections. *World J.Surg.* 22, 127-134 (1998)
33. Denning DW, Evans EG, Kibbler CC, Richardson MD, Roberts MM, Rogers TR, Warnock DW und Warren RE: Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *British Society for Medical Mycology.* *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 16, 424-436 (1997)
34. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Wagener MW und Yu VL: Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology.* 101, 1302-1309 (1994)

35. Edwards JE, Jr., Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Rogers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ und White M: International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin.Infect.Dis.* 25, 43-59 (1997)
36. Eng RH, Chmel H und Buse M: Serum levels of arabinitol in the detection of invasive candidiasis in animals and humans. *J.Infect.Dis.* 143, 677-683 (1981)
37. Eubanks PJ, de Virgilio C, Klein S und Bongard F: Candida sepsis in surgical patients. *Am.J.Surg.* 166, 617-619 (1993)
38. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G und Dunagan WC: Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin.Infect.Dis.* 15, 414-421 (1992)
39. Gaines JD und Remington JS: Disseminated candidiasis in the surgical patient. *Surgery.* 72, 730-736 (1972)
40. Garber G: An overview of fungal infections. *Drugs.* 61 Suppl 1, 1-12 (2001)
41. Gold JW, Wong B, Bernard EM, Kiehn TE und Armstrong D: Serum arabinitol concentrations and arabinitol/creatinine ratios in invasive candidiasis. *J.Infect.Dis.* 147, 504-513 (1983)
42. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G und Huebner K: Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J.Infect.* 33, 23-32 (1996)
43. Herent P, Stynen D, Hernando F, Fruit J und Poulain D: Retrospective evaluation of two latex agglutination tests for detection of circulating antigens during invasive candidosis. *J.Clin.Microbiol.* 30, 2158-2164 (1992)

44. Horn R, Wong B, Kiehn TE und Armstrong D: Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev.Infect.Dis.* 7, 646-655 (1985)
45. Ibanez-Nolla J, Torres-Rodriguez JM, Nolla M, Leon MA, Mendez R, Soria G, Diaz RM und Marrugat J: The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses.* 44, 47-53 (2001)
46. Jandrlic M, Kalenic S, Labar B, Nemet D, Jakic-Razumovic J, Mrsic M, Plecko V und Bogdanic V: An autopsy study of systemic fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 14, 768-774 (1995)
47. Jarvis WR: Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin.Infect.Dis.* 20, 1526-1530 (1995)
48. Jarvis WR und Martone WJ: Predominant pathogens in hospital infections. *J.Antimicrob.Chemother.* 29 Suppl A, 19-24 (1992)
49. Jones JM: Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *Clin.Microbiol.Rev.* 3, 32-45 (1990)
50. Kayser FH: .Medizinische Mikrobiologie ,9.überarbeitete und neugestaltete Auflage. (1998)
51. Kiehn TE, Bernard EM, Gold JW und Armstrong D: Candidiasis: detection by gas-liquid chromatography of D-arabinitol, a fungal metabolite, in human serum. *Science.* 206, 577-580 (1979)
52. Klein JJ und Watanakunakorn C: Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am.J.Med.* 67, 51-58 (1979)
53. Kujath P, Lerch K, Kochendorfer P und Boos C: Comparative study of the efficacy of fluconazole versus amphotericin B/flucytosine in surgical patients with systemic mycoses. *Infection.* 21, 376-382 (1993)

54. Larsson L, Pehrson C, Wiebe T und Christensson B: Gas chromatographic determination of D-arabinitol/L-arabinitol ratios in urine: a potential method for diagnosis of disseminated candidiasis. *J.Clin.Microbiol.* 32, 1855-1859 (1994)
55. Lehtonen L, Anttila VJ, Ruutu T, Salonen J, Nikoskelainen J, Eerola E und Ruutu P: Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine D- arabinitol/L-arabinitol ratio. *J.Clin.Microbiol.* 34, 2175-2179 (1996)
56. Lehtonen L, Rantala A, Oksman P, Eerola E und Lehtonen OP: Determination of serum arabinitol levels by mass spectrometry in patients with postoperative candidiasis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 12, 330-335 (1993)
57. Lepper PM, Wiedeck H, Geldner G, Essig A und Trautmann M: Value of Candida antigen and antibody assays for the diagnosis of invasive candidosis in surgical intensive care patients. *Intensive Care Med.* 27, 916-920 (2001)
58. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, Soldani F, Bellino S, Solbiati M, Danzi MC, Vento S, Todeschini G, Vivenza C und Concia E: Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 19, 602-607 (2000)
59. McSharry C, Lewis C, Cruickshank G und Richardson MD: Measurement of serum arabinitol by gas-liquid chromatography: limitations for detection of systemic candida infections. *J.Clin.Pathol.* 46, 475-476 (1993)
60. Mitsutake K, Miyazaki T, Tashiro T, Yamamoto Y, Kakeya H, Otsubo T, Kawamura S, Hossain MA, Noda T, Hirakata Y und Kohno S: Enolase antigen, mannan antigen, Cand-Tec antigen, and beta-glucan in patients with candidemia. *J.Clin.Microbiol.* 34, 1918-1921 (1996)

61. Miyazaki T, Kohno S, Mitsutake K, Maesaki S, Tanaka K, Ishikawa N und Hara K: Plasma (1-->3)-beta-D-glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. *J.Clin.Microbiol.* 33, 3115-3118 (1995)
62. Mori T und Matsumura M: Clinical evaluation of diagnostic methods using plasma and/or serum for three mycoses: aspergillosis, candidosis, and pneumocystosis. *Nippon Ishinkin.Gakkai Zasshi.* 40, 223-230 (1999)
63. Morris AJ, Byrne TC, Madden JF und Reller LB: Duration of incubation of fungal cultures. *J.Clin.Microbiol.* 34, 1583-1585 (1996)
64. Muller J: [The laboratory diagnosis of deep localized candidiasis]. *Mycoses.* 33 Suppl 1, 7-13 (1990)
65. Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, Jabbour N und Stahl WM: Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy. *J Trauma.* 35, 290-294 (1993)
66. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR, Wagener MM, Rinaldi MG und Yu VL: The changing face of candidemia: emergence of non-Candida albicans species and antifungal resistance. *Am.J.Med.* 100, 617-623 (1996)
67. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martinez-Gonzalez J, Leon-Regidor MA, Ibanez-Lucia P und Torres-Rodriguez JM: Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.* 23, 23-30 (1997)
68. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, Teshima H, Kohno S, Horiuchi A, Ito A und .: Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet.* 345, 17-20 (1995)

69. Odds FC: *Candida and Candidosis*. 2nd ed. Baillière Tindall, London. (1988)
70. Oethinger M: *Mikrobiologie und Immunologie*, 10. Auflage. (2000)
71. Olaechea PM, Palomar M, Leon-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J und Leon-Regidor MA: Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 23, 323-330 (2004)
72. Pallavicini F, Izzi I, Pennisi MA, Morace G, Portaccio GG, Bello G, Iodice F, Godino D, Del Borgo C und Proietti R: Evaluation of the utility of serological tests in the diagnosis of candidemia. *Minerva Anesthesiol.* 65, 637-639 (1999)
73. Parke DW, Jones DB und Gentry LO: Endogenous endophthalmitis among patients with candidemia. *Ophthalmology.* 89, 789-796 (1982)
74. Pelz RK, Lipsett PA, Swoboda SM, Diener-West M, Powe NR, Brower RG, Perl TM, Hammond JM und Hendrix CW: *Candida* Infections: Outcome and Attributable ICU Costs in Critically Ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine.* 15, 255-261 (2000)
75. Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C und Vincent JL: Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin.Microbiol.Infect.* 10, 550-555 (2004)
76. Petri MG, Konig J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhart R, Schafer H, Meyer N, Kalmar P, Thulig P, Muller J und Lode H: Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med.* 23, 317-325 (1997)

77. Pfaller M und Wenzel R: Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 11, 287-291 (1992)
78. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB und Wenzel RP: National surveillance of nosocomial blood stream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 31, 327-332 (1998)
79. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB und Wenzel RP: National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. SCOPE Participant Group. Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.* 30, 121-129 (1998)
80. Piazza O, Boccia MC, Iasiello A, Storti MP, Tufano R und Triassi M: Candidemia in Intensive Care patients. Risk factors and mortality. *Minerva Anesthesiol.* 70, 63-69 (2004)
81. Pittet D, Li N und Wenzel RP: Association of secondary and polymicrobial nosocomial bloodstream infections with higher mortality. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 12, 813-819 (1993)
82. Pittet D, Li N, Woolson RF und Wenzel RP: Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: a 6-year validated, population-based model. *Clin.Infect.Dis.* 24, 1068-1078 (1997)
83. Pittet D, Tarara D und Wenzel RP: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 271, 1598-1601 (1994)
84. Platenkamp GJ: Application of serological tests in the diagnosis of invasive candidiasis. *Mycoses.* 31 Suppl 2, 27-33 (1988)

85. Polonelli L, Casadevall A, Han Y, Bernardis F, Kirkland TN, Matthews RC, Adriani D, Boccanera M, Burnie JP, Cassone A, Conti S, Cutler JE, Frazzi R, Gregory C, Hodgetts S, Illidge C, Magliani W, Rigg G und Santoni G: The efficacy of acquired humoral and cellular immunity in the prevention and therapy of experimental fungal infections. *Med.Mycol.* 38 Suppl 1, 281-292 (2000)
86. R.Rüchel. Diagnostik von tiefen Mykosen. In: *Mykosen in der operativen Medizin.* 17-23, (1998)
87. Rabalais GP, Samiec TD, Bryant KK und Lewis JJ: Invasive candidiasis in infants weighing more than 2500 grams at birth admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 15, 348-352 (1996)
88. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, Pfaller M, Edwards JE, Jr., Jarvis W, Dawson J und Wenzel RP: National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin.Infect.Dis.* 29, 253-258 (1999)
89. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP und .: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute.* *N.Engl.J.Med.* 331, 1325-1330 (1994)
90. Rex JH, Pfaller MA, Barry AL, Nelson PW und Webb CD: Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia. *NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group.* *Antimicrob.Agents Chemother.* 39, 40-44 (1995)

91. Roboz J, Kappatos DC und Holland JF: Role of individual serum pentitol concentrations in the diagnosis of disseminated visceral candidiasis. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 6, 708-714 (1987)
92. Roboz J und Katz RN: Diagnosis of disseminated candidiasis based on serum D/L-arabinitol ratios using negative chemical ionization mass spectrometry. *J.Chromatogr.* 575, 281-286 (1992)
93. Roboz J, Nieves E und Holland JF: Separation and quantification by gas chromatography-mass spectrometry of arabinitol enantiomers to aid the differential diagnosis of disseminated candidiasis. *J.Chromatogr.* 500, 413-426 (1990)
94. Roboz J, Suzuki R und Holland JF: Quantification of arabinitol in serum by selected ion monitoring as a diagnostic technique in invasive candidiasis. *J.Clin.Microbiol.* 12, 594-601 (1980)
95. Ruchel R, Schaffrinski M und Schobert P: [Laboratory diagnostic peculiarities of mycoses in immunosuppressed patients]. *Mycoses.* 38 Suppl 1, 28-32 (1995)
96. Sakai T, Ikegami K, Yoshinaga E, Uesugi-Hayakawa R und Wakizaka A: Rapid, sensitive and simple detection of candida deep mycosis by amplification of 18S ribosomal RNA gene; comparison with assay of serum beta-D-glucan level in clinical samples. *Tohoku J.Exp.Med.* 190, 119-128 (2000)
97. Salonen JH, Rimpilainen M, Lehtonen L, Lehtonen OP und Nikoskelainen J: Measurement of the D-arabinitol/L-arabinitol ratio in urine of neutropenic patients treated empirically with amphotericin B. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 20, 179-184 (2001)

98. Savino JA, Agarwal N, Wry P, Policastro A, Cerabona T und Austria L: Routine prophylactic antifungal agents (clotrimazole, ketoconazole, and nystatin) in nontransplant/nonburned critically ill surgical and trauma patients. *J.Trauma.* 36, 20-25 (1994)
99. Schaberg DR, Culver DH und Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am.J.Med.* 91, 72S-75S (1991)
100. Sigmundsdottir G, Christensson B, Bjorklund LJ, Hakansson K, Pehrson C und Larsson L: Urine D-arabinitol/L-arabinitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. *J.Clin.Microbiol.* 38, 3039-3042 (2000)
101. Smith H und Congdon P: Neonatal systemic candidiasis. *Arch.Dis.Child.* 60, 365-369 (1985)
102. Solomkin JS: Pathogenesis and management of Candida infection syndromes in non- neutropenic patients. *New Horiz.* 1, 202-213 (1993)
103. Solomkin JS, Flohr AM und Simmons RL: Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch.Surg.* 117, 1272-1275 (1982)
104. Soyama K und Ono E: Enzymatic fluorometric method for the determination of D-arabinitol in serum by initial rate analysis. *Clin.Chim.Acta.* 149, 149-154 (1985)
105. Soyama K und Ono E: Improved procedure for determining serum D-arabinitol by resazurin- coupled method. *Clin.Chim.Acta.* 168, 259-260 (1987)
106. Stradomska TJ und Mielniczuk Z: Gas chromatographic determination of D-/L-arabinitol ratio in healthy Polish children. *J Chromatogr.B Analyt.Technol.Biomed.Life Sci.* 773, 175-181 (2002)
107. Sullivan D und Coleman D: *Candida dubliniensis*: characteristics and identification. *J.Clin.Microbiol.* 36, 329-334 (1998)

108. Switchenko AC, Miyada CG, Goodman TC, Walsh TJ, Wong B, Becker MJ und Ullman EF: An automated enzymatic method for measurement of D-arabinitol, a metabolite of pathogenic *Candida* species. *J.Clin.Microbiol.* 32, 92-97 (1994)
109. Tokunaga S, Ohkawa M, Takashima M, Seto C und Nakamura S: D-arabinitol versus mannan antigen and candidal protein antigen as a serum marker for *Candida* pyelonephritis. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 14, 118-121 (1995)
110. Touster O und Shaw DRD: Biochemistry of the Acyclic Polyols. *Physiological Reviews.* 42, 181-225 (1962)
111. Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ und Rex JH: Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin.Infect.Dis.* 32, 1713-1717 (2001)
112. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nystrom PO, Pittet D, Rogers T, Sandven P, Sganga G, Schaller MD und Solomkin J: Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med.* 24, 206-216 (1998)
113. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC und Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 274, 639-644 (1995)
114. Walsh TJ, Merz WG, Lee JW, Schaufele R, Sein T, Whitcomb PO, Ruddel M, Burns W, Wingard JR, Switchenko AC und .: Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum D-arabinitol. *Am.J.Med.* 99, 164-172 (1995)

115. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF und Wenzel RP: Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch.Intern.Med.* 148, 2642-2645 (1988)
116. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF und Wenzel RP: Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch.Intern.Med.* 149, 2349-2353 (1989)
117. Wingard JR: Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin.Infect.Dis.* 20, 115-125 (1995)
118. Wong B, Bernard EM, Gold JW, Fong D und Armstrong D: The arabinitol appearance rate in laboratory animals and humans: estimation from the arabinitol/creatinine ratio and relevance to the diagnosis of candidiasis. *J.Infect.Dis.* 146, 353-359 (1982)
119. Wong B und Castellanos M: Enantioselective measurement of the *Candida* metabolite D-arabinitol in human serum using multi-dimensional gas chromatography and a new chiral phase. *J.Chromatogr.* 495, 21-30 (1989)

7. Anhang

7.1. Apache II Score

Alterspunkte:					
Alter	≤ 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75
Punkte	0	2	3	5	6
GKS					
Augenöffnen	1	2	3	4	5
	gar nicht	auf Schmerzreiz	auf Aufforderung	spontan	gezielt nach Aufforderung
Motorik	keine	Streckmechanismen	Beugemechanismen	ungezielt auf Schmerz	gezielt nach Schmerz
Verbal	keine	unverständliche Laute	inadäquate Reaktion	Patient desorientiert, beantwortet Fragen	Patient orientiert
Gesundheitspunkte:					
a. anamnestisch schwere Organinsuffizienz eruiert oder Patient immunkompromittiert, z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie, obere GI-Blutung, Enzephalopathie, NYHA-Klasse IV schwere Ateminsuffizienz, schwere pulmonale Hypertonie (> 40 mm Hg), sekundäre Polyzytämie, dialysepflichtig, immunsuppressive Therapie, Chemotherapie, Bestrahlung, hohe Steroiddosen, Leukämie, AIDS					
5 Punkte					
b. elektive postoperative Patienten					
2 Punkte					
APACHE II SCORE:					
					(Pkte)
					(Pkte)
					(Pkte)
					(Pkte)

7.2. Diagnostische Kriterien einer disseminierten Pilzinfektion nach Dean und Burchard et al.

Sichere Kriterien

Positive Pilzkulturen aus Gewebe (z.B. Niere oder Lunge)

Endophthalmitis

Invasion in Verbrennungswunden

Positive Kulturen aus peritonealer Flüssigkeit

Wahrscheinliche Kriterien

Zwei positive Blutkulturen im Abstand von 24h, ohne ZVK

Zwei positive Blutkulturen, eine vor, die andere 24 h nach Entfernung des ZVK

Drei oder mehr kolonisierte Stellen

7.3. Risikofaktoren für invasive und disseminierte Pilzinfektion nach Burchard et al. *

Akutes Nierenversagen

Alter > 40 Jahren

Zweit- oder drittgradige Verbrennungen

Antibiotika \geq 7 Tage

\geq drei Antibiotika

Gram-negative Sepsis

Akute Peritonitis

Intraabdomineller Abszeß

Diabetes mellitus

Malignome

Parenterale Ernährung

Schwere Organverletzungen

Serum Glucose > 200 mg/dl

Schwere Kopfverletzung

Steroide

*Hohes Risiko \geq 3 Risikofaktoren, niedriges Risiko < 3 Risikofaktoren

8. Erklärung an Eides Statt

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, daß ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe.

Die Arbeit wurde bisher im In- noch Ausland in gleicher oder in ähnlicher form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

9. Lebenslauf

Name: Jörg-Peter Stock
Geburtsdatum: 19. November 1974
Geburtsort: Rostock
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: evangelisch
Eltern: Dr. med. E. Stock, Arzt
Inge Stock, geb. Albrecht, Schneiderin

Ausbildung:

1981 – 1989 Schule in Rostock
1989 – 1995 Ernestinenschule zu Lübeck, Gymnasium, mit
Abschluß der allg. Hochschulreife
11/1995-09/1997 Vorklinisches Studium an der Universität zu Lübeck
09/1997 Ärztliche Vorprüfung
03/1999 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
03/2001 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2002 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
01.01.2003-30.06.2004 Arzt im Praktikum in der Abteilung für Innere
Medizin des Klinikum Neustadt
Seit 01.07.2004 Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin
des Klinikum Neustadt

10. Danksagung

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. med. P. Kujath für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung und wertvollen Anregungen bei der Erstellung der Arbeit herzlichst danken. Mein Dank geht auch an Dr. med. C. Boos für die engagierte Betreuung dieser Arbeit.

Herzlich danke ich dem Personal des Institutes für biomedizinische und pharmazeutische Forschung in Nürnberg, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. F. Sörgel, für die Durchführung der Laboruntersuchung.

Danke möchte ich Frau Dr. König vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) der Universität zu Lübeck für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Meinen Eltern für die nicht endende Unterstützung während des gesamten Studiums und der Fertigstellung der Promotionsarbeit.

Meiner Frau Sandra für ihre große Geduld und Hilfe.

Jörg Stock