

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
Prof. Dr. Martina Müller-Schilling
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Evaluierung serologischer Marker zur Diagnostik und Charakterisierung einer Sepsis

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Vlad Pavel

2022

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I

Prof. Dr. Martina Müller-Schilling

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Evaluierung serologischer Marker zur Diagnostik und Charakterisierung einer Sepsis

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Vlad Pavel

2022

Dekan: Prof. Dr. Dipl. phys. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan M. Brunner

Tag der mündlichen Prüfung: 21.02.2022

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, die mir immer zur Seite standen.

Inhalt

1. Einleitung.....	6
1.1. Historische Entwicklung des Begriffs „Sepsis“.....	6
1.2. Definition und Einteilung der Sepsis.....	7
1.3. SOFA und qSOFA Score.....	9
1.4. Epidemiologie der Sepsis.....	11
1.5. Ätiologie der Sepsis.....	12
1.6. Risikofaktoren für eine Sepsis.....	14
1.7. Pathophysiologie der Sepsis.....	16
1.7.1. Die durch Bakterien verursachte Sepsis.....	19
1.7.2. Die durch Viren verursachte Sepsis.....	20
1.7.3. Die durch Pilze verursachte Sepsis.....	21
1.7.4. Diagnose der Sepsis.....	22
1.7.6. Calprotectin (S100A8/A9).....	23
1.7.7. S100A12.....	24
1.7.8. Presepsin.....	25
1.8. Weiterführende Diagnostik und Therapie der Sepsis.....	25
2. Ziel der Arbeit.....	29
3. Material und Methoden.....	30
3.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
3.1.1. Einschlusskriterien.....	30
3.1.2. Ausschlusskriterien.....	30
3.2. Studienablauf.....	31
3.3. Statistische Analyse.....	35
4. Ergebnisse.....	36
4.1. Charakterisierung der Patientenkohorte.....	36
4.1.1. Geschlecht und Alter der Patienten.....	36
4.1.2. Die Lokalisation des primären Infekt-Fokus und die Komorbiditäten.....	37
4.1.3. Mikrobiologie und Antiinfektiva.....	39
4.1.4. Schweregrad der Sepsis und Mortalität.....	42
4.2. Calprotectin (S100A8/A9) als potentieller Biomarker der Sepsis.....	44
4.2.1. Calprotectin und der Schweregrad der Sepsis.....	44

Inhaltsverzeichnis

4.2.2. Calprotectin und die Lokalisation des auslösenden Infekt-Fokus	45
4.2.3. Calprotectin bei Pankreatitis	47
4.2.4. Calprotectin und Mikrobiologie	49
4.2.5. Calprotectin und Leberzirrhose	51
4.2.6. Calprotectin als prognostischer Marker bei septischen Patienten	52
4.2.7. Serum Calprotectin in Sepsis. Fazit	54
4.3. S100A12 als potentieller Biomarker der Sepsis	55
4.3.1. S100A12 und der Schweregrad der Sepsis	55
4.3.2. S100A12 und der auslösenden Infekt-Fokus einer Sepsis	56
4.3.3. S100A12 bei Pankreatitis	58
4.3.4. S100A12 und Mikrobiologie	60
4.3.5. S100A12 und Leberzirrhose	62
4.3.6. S100A12 als prognostischer Marker bei septischen Patienten	62
4.3.7. S100A12 und die rheumatologischen Erkrankungen	64
4.3.7. Serum S100A12 in Sepsis. Fazit	65
4.4. Presepsin als potentieller Biomarker der Sepsis	66
4.4.1. Presepsin und der Schweregrad der Sepsis	66
4.4.2. Presepsin und der auslösenden Infekt-Fokus der Sepsis	67
4.4.3. Presepsin und Mikrobiologie	69
4.4.4. Presepsin und Leberzirrhose	71
4.4.5. Presepsin als prognostischer Marker bei septischen Patienten	72
4.4.5. Serum Presepsin in Sepsis. Fazit.	74
5. Resümee der Ergebnisse	75
6. Diskussion	76
6.1. Letalität der Sepsis	76
6.2. Nutzen und das Potential von Biomarkern zur Diagnose einer Sepsis	77
6.2.1. Calprotectin und Sepsis.	78
6.2.1.1. Calprotectin als potentieller Biomarker für die Differenzierung der Sepsis-Formen	81
6.2.1.2. Calprotectin als potentieller Biomarker für eine Blutbahninfektion	82
6.2.1.3. Calprotectin als potentieller Biomarker für Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose	82
6.2.1.4. Calprotectin als prognostischer Biomarker einer Sepsis	85
6.2.2. S100A12 und Sepsis	87
6.2.2.1. S100A12 als potentieller Biomarker für die Differenzierung der Sepsis-Formen	89
6.2.2.3. S100A12 als potentieller Biomarker für eine rheumatologische Erkrankung bei septischen Patienten	90

Inhaltsverzeichnis

6.2.2.4. S100A12 als potentieller Biomarker für Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose	91
6.2.2.5. S100A12 als prognostischer Biomarker einer Sepsis.....	92
6.2.2.6. S100A12. Resümee der Diskussion.....	92
6.2.3. Presepsin und Sepsis.	93
6.2.3.1. Presepsin als potentieller Biomarker für die Differenzierung der Sepsis-Formen.....	95
6.2.3.2. Presepsin als potentieller Biomarker für eine Blutbahninfektion.....	96
6.2.3.3. Presepsin als potentieller Biomarker für Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose	96
6.2.3.4. Presepsin als prognostischer Biomarker einer Sepsis.....	97
7. Zusammenfassung	101
8. Literaturverzeichnis	103
9.Selbstständigkeitserklärung.....	119
10. Danksagung.....	120
11.Lebenslauf	122

1. Einleitung

1.1. Historische Entwicklung des Begriffs „Sepsis“

Sepsis wurde erstmals in den Schriften des antiken Griechenlandes erwähnt. Das Wort Sepsis kommt vom altgriechischen Wort "sepo", was "ich verrotte" bedeutet, und hat seine erste Verwendung im medizinischen Kontext in Homers Gedichten. Es wird auch in den Schriften des Arztes und Philosophen Hippokrates um 400 v. Chr. erwähnt. Er betrachtete Sepsis als gefährlichen biologischen Zerfall. Die biologischen Prinzipien der Erkrankung waren nicht gut verstanden, so dass angenommen wurde, dass die Fäulnis im Dickdarm stattfindet und verschiedene Substanzen freisetzt, die eine „Autointoxikation“ verursachen. Nach Hippokrates beschäftigte sich Galen, ein römischer Arzt und Philosoph (129-199 AD), mit Sepsis. Die Römer glaubten, dass das Syndrom von unsichtbaren Kreaturen herrührte. Eine moderne Definition der Sepsis entwickelte sich erst durch die Arbeit von Ignaz Semmelweis (1818- 1865), der eine Invasion von Keimen ins Blut vermutete. Er versuchte, durch die Einführung hygienischer und antiseptischer Maßnahmen die Wochenbettseptikämien einzudämmen (1). Kurz nach Semmelweis haben Joseph Lister, Louis Pasteur und Robert Koch wegweisende Arbeit zum Verständnis von Mikrobiologie und Infektionskrankheiten geleistet (1). Ein Nachweis von Erregern im Blut gelang erstmals dem Franzosen Louis Pasteur (1822 - 1895). Er identifizierte bei seinen Arbeiten sogenannte „Mikroben“, kleinste einzellige Mikroorganismen im Blut. Auf dem Boden von Pasteurs Arbeiten entwickelte Lister seine Theorien zur Wundsepsis. Er erkannte, dass eine Wundsepsis aufgrund von Krankheitserregern auftritt, die in Hautverletzungen eindringen und entwickelte Verbände mit Carbolsäure (Phenol). Dies führte in seinem Krankenhaus zu einer signifikanten Abnahme der Wundsepsis und einer reduzierten Mortalität (1). Hugo Schottmüller (1867 - 1936) und Konrad Bingold (1886 – 1955) erkannten bereits vor über 100 Jahren, dass es sich bei der Sepsis um ein Syndrom handelt, bei dem nicht die Infektion an sich, sondern eine Überreaktion des Organismus auf eine periodische Einschwemmung von Krankheitserregern Patienten gefährdet (2). Im Jahr 1989 wurde das Konzept des Syndroms der systemischen Inflammationsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“ [SIRS]) etabliert (3). Die vier Kriterien zur Diagnosestellung eines SIRS waren Fieber oder Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe sowie Leukozytose oder Leukopenie. Von diesen Kriterien mussten zur Definition eines SIRS zwei positiv sein

(2). Die weitgefassten Kriterien führten zu falsch hohen Sepsiszahlen (2). Dr. Roger C. Bone (1941-1997), Pionier der Früherkennung und Behandlung von Sepsis, definierte Sepsis im Jahr 1989 als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder Toxinen in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion (4). Mit der Beschreibung von Dr. Roger C. Bone änderte sich das Verständnis der Sepsis fundamental und richtungsweisend. Diese Definition wurde 1991 von einer Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine weitergeführt (5).

1.2. Definition und Einteilung der Sepsis

Sepsis ist gemäß der aktuellen Sepsis-3-Kriterien eine lebensbedrohliche Organfunktionsstörung, die durch eine gestörte Reaktion des Wirts auf eine Infektion verursacht wird (6). Die klinischen Symptome, wie Fieber, Schmerzen, Unwohlsein, Tachypnoe, Tachykardie, Erythem oder Ödem an der Entzündungsstelle, sind initial diffus und unspezifisch. Unerkannt kann sich eine Sepsis innerhalb weniger Stunden dramatisch verschlechtern und zu einem Blutdruckabfall mit Organfunktionsstörungen und Bewusstseinsveränderungen führen. Um eine Sepsis zu diagnostizieren, gibt es aktuell keine spezifische Untersuchung oder Marker, so dass die Diagnose einer Sepsis sowohl präklinisch als auch innerklinisch schwierig zu stellen ist. Da die klinische Konstellation so vage ist, kommt es oft zu einer verzögerten Therapieeinleitung mit katastrophalen Folgen. Deswegen ist sehr wichtig neue Methoden zu entwickeln, um eine Sepsis rechtzeitig zu erkennen und optimal zu therapieren.

Zur Beurteilung von Patienten auf der Intensivstation wurde in den 90er Jahren von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) der SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)-Score entwickelt (7). Mittels SOFA-Score wird der Grad der Organdysfunktion beurteilt und dadurch das Mortalitätsrisiko bestimmt.

Eine Organfunktionsstörung kann als akute Änderung des gesamten SOFA-Scores ≥ 2 Punkte infolge der Infektion identifiziert werden. Es kann angenommen werden, dass der SOFA-Ausgangswert bei Patienten, von denen nicht bekannt ist, dass sie bereits eine Organfunktionsstörung haben, 0 ist. Ein SOFA-Score von ≥ 2 spiegelt ein Gesamtmortalitätsrisiko von ca. 10% in einer allgemeinen Krankenhauspopulation mit Verdacht auf eine Infektion wider. Der septische Schock ist eine Unterform der Sepsis,

bei der die vorliegenden zirkulatorischen zellulären oder metabolischen Störungen so ausgeprägt sind, dass die Sterblichkeit signifikant zunimmt (>40%). Dieser ist in Abwesenheit einer Hypovolämie definiert als:

- Notwendigkeit von Vasopressoren, um einen mittleren systolischen Blutdruck von ≥ 65 mmHg aufrechtzuerhalten und
- Serum-Lactat > 2 mmol/l (6).

Je nach Schweregrad der Erkrankung wird die Sepsis in zwei Formen eingeteilt (8).

Die Definition der Sepsisformen finden sich in Tabelle 1 und eine schematische Darstellung der Sepsisstadien findet sich in Abbildung 1.

Die SIRS-Kriterien (Tab. 1) sollen weiter zur Detektion von Infektionen verwendet werden, weil eine frühzeitige Behandlung eine Sepsis vermeiden kann (9).

Für eine bessere Einteilung der Patienten haben wir in dieser Arbeit die Patienten, die die SIRS Kriterien erfüllt haben, in die SIRS-Gruppe eingeschlossen.

Tab. 1. Die Einteilung der Sepsisformen (6)

Begriff	Definition
Syndroms der systemischen Inflammationsreaktion (SIRS)	Eine systemische Reaktion auf eine bekannte oder vermutete Infektion, die durch zwei oder mehr der folgenden Symptome gekennzeichnet ist: <ol style="list-style-type: none"> 1. Körpertemperatur $>38,0$ °C oder <36 °C 2. Herzfrequenz >90/min 3. Atemfrequenz >20/min oder $paCO_2 < 32$ mm Hg 4. Leukozyten $>12000/mm^3$ oder $<4000/mm^3$, oder $>10\%$ unreife (stabförmige) Formen
Sepsis	Akuten Änderung des Sequential-Organ-Failure Assessment (SOFA)-Scores um mindestens 2 Punkte (Kap. 1.3.)
Septischer Schock	Notwendigkeit von Vasopressoren, um einen mittleren systolischen Blutdruck von ≥ 65 mmHg aufrechtzuerhalten und Serum-Lactat > 2 mmol/l

SEPSIS-3



Abbildung 1. Schematische Darstellung der Sepsisstadien

1.3. SOFA und qSOFA Score

Der SOFA-Score (Tab. 2) ist ein von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung der Organ(-dys)funktion - nicht nur bei Sepsis (10).

Tabelle 2. Sepsis-related Organ Failure Assessment (11)

Organ	Parameter	Punkte			
		1	2	3	4
Lunge	PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	<400	<300	<200 Mit Beatmung	<100 Mit Beatmung
Niere	Kreatinin oder mg/dL Ausfuhrmenge ml/Tag	1,2-1,9 -	2,0-3,4 -	3,5-4,9 <500	>500 <200
Leber	Bilirubin mg/dL	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12
Herz/Kreislauf	Blutdruck und mmHg Katecholamine	MAP <70	Katechol. Niedrig *	Katechol. mittel *	Katechol. hoch *
Blut	Thrombozyten 1000/ mm ³	<150	<100	<50	<20
ZNS	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	<5

* Katecholaminindosis
 niedrig = Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jede Dosis) für mind. 1 Stunde
 mittel = Dopamin > 5 oder Adrenalin / Noradrenalin ≤0,1 µg/kg*min
 hoch = Dopamin > 15 oder Adrenalin / Noradrenalin >0,1 µg/kg*min

Einleitung

Die Diagnosestellung basiert nach der neuen Sepsis-3-Definition auf einem akuten Anstieg des SOFA-Scores von ≥ 2 Punkten, wodurch die Bedeutung der induzierten Organdysfunktion in den Mittelpunkt gerückt wird (6,12,13).

Da der SOFA Score sehr komplex ist, wurde als ergänzendes Instrument der quick-SOFA Score (qSOFA) mit der Sepsis-3-Definition eingeführt (6,12,13). Der qSOFA Score soll die Früherkennung von Patienten mit hohem Risiko einer Sepsis auch außerhalb von Intensivstationen ermöglichen.

Bei Patienten, die zwei der folgenden drei qSOFA-Kriterien erfüllen, ist von einem schlechteren Outcome auszugehen:

- Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$
- verändertes Bewusstsein (Glasgow Coma Score < 15)
- systolischer Blutdruck $\leq 100 \text{ mmHg}$ (6).

Neben dem SOFA-Score und den SIRS-Kriterien werden auch National Early Warning Score (NEWS) und Modified Early Warning Score (MEWS) als Screeningtools für Sepsis und septischen Schock verwendet. Die aktuellen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign empfehlen keine der verschiedenen Scores bevorzugt zu verwenden (14).

1.4. Epidemiologie der Sepsis

Schätzungen zufolge sind jedes Jahr mehr als 30 Millionen Menschen weltweit von Sepsis betroffen, was zu 6 Millionen Todesfällen führt (15). Die Belastung durch Sepsis ist in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen am höchsten.

In Deutschland erkranken ca. 280.000 Menschen pro Jahr an einer Sepsis (Tab. 3). Davon sterben ca. 70.000 an den Folgen der Erkrankung, 191 Menschen am Tag. Im Vergleich dazu: An den Folgen von AIDS sterben täglich ca. zwei Menschen, an Lungenkrebs 106 Menschen (16).

Zudem ist Sepsis die häufigste Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen (16).

Tabelle 3. Die globale Epidemiologie der Sepsis (11,15,17,18)

	Erkrankungen/Jahr	Todesfälle/Jahr	Sterberate
Weltweit	≈ 30.000.000	≈ 5.000.000	≈ 20%
USA	≈ 1.700.000	≈ 270.000	≈ 16%
Europa	≈ 3.400.000	≈ 700.000	≈ 20,5%
Deutschland	≈ 280.000	≈ 70.000	≈ 25 %

Schätzungen zufolge erkranken weltweit jährlich 3 Millionen Neugeborene und 1,2 Millionen Kinder an Sepsis (19). Es wird angenommen, dass drei von zehn Todesfällen aufgrund einer Neugeborenen-Sepsis durch resistente Krankheitserreger verursacht werden.

Jeder zehnte Todesfall im Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt ist auf eine mütterliche Sepsis zurückzuführen (20). Eine Million Neugeborene pro Jahr sterben aufgrund einer mütterlichen Infektion (21).

Nach den Erhebungen des National Center for Health Statistics stieg die Inzidenz der Sepsis in den USA jährlich um 4-5 % von 346/100 000 Einwohner im Jahr 2008 auf 436/100 000 Einwohner im Jahr 2012 an (22). Sepsis ist in den USA deutlich häufiger als Myokardinfarkt, Brust- oder Kolonkrebs (23,24). Im Jahr 2011 führte Sepsis mit

Gesamtkrankenhauskosten von jährlich 22,2 Milliarden US-Dollar in den USA die Rangliste der kostenintensivsten Krankheitsbilder an (25).

Die Fallzahl der Sepsis stieg in Deutschland jährlich um durchschnittlich 5,7% von 200.535 im Jahr 2007 auf 279.530 Fälle 2013 an (26). Auch die Zahl der durch Sepsis verursachten Todesfälle sind in Deutschland deutlich höher als bisher angenommen und ansteigend (Tab.4). Präventionsmaßnahmen und die Implementierung evidenzbasierter Therapiekonzepte sollten daher flächendeckend umgesetzt werden (26).

Tabelle 4. Fallzahlen, Sterbefälle, Häufigkeits- und Sterblichkeitsraten von Sepsis und septischem Schock in Deutschland, 2007-2013 (26)

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Fälle	200.535	201.985	214615	230.952	240.470	256.918	279.530
Todesfälle	54.169	54.829	56.992	61.068	61.243	63.419	67.849
Adjustierte Rate/100.000 Einwohner	256	255	267	283	296	311	335
Krankenhaussterblichkeit (%)	27	27,1	26,6	26,4	25,5	24,7	24,3

1.5. Ätiologie der Sepsis

Grampositive Bakterien als Ursache der Sepsis haben mit der Zeit an Häufigkeit zugenommen und sind heute fast so häufig wie gramnegative Organismen. Die Art des Erregers, der eine Sepsis verursacht, ist eine wichtige Determinante des Behandlungserfolges. Obwohl neuere Arbeiten eine zunehmende Inzidenz grampositiver Organismen gezeigt haben, berichtete die EPIC II Studie (European Prevalence of Infection in Intensive Care) über mehr gramnegative Bakterien (62,2% vs 46,8%) (27).

Die häufigsten Keime waren *Staphylokokkus aureus* (20,5%), Pseudomonas-Arten (19,9%), Enterobakter-Arten (hauptsächlich *Escherichia coli* (*E. coli*) 16%) und Pilze (19%). Acinetobacter war an 9% aller Infektionen beteiligt, mit signifikanten Schwankungen der Infektionsrate in verschiedenen Regionen (3,7% in Nordamerika gegenüber 19,2% in Asien) (27). Die mikrobiologischen Ergebnisse der EPIC II Studie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle.5 Arten von Organismen bei kulturpositiven infizierten Sepsispatienten und damit verbundenes Krankenhaussterblichkeitsrisiko (27)

Organismen	Häufigkeit (%)	OR (95% KI) *
Gram-positive	46,8	
<i>Staphylokokkus aureus</i>	20,5	0,8 (0,6-1,1)
MRSA	10,2	1,3 (0,9-1,8)
Enterokokkus	10,9	1,6 (1,1-2,3)
<i>S. epidermidis</i>	10,8	0,9 (0,7-1,1)
<i>S. pneumoniae</i>	4,1	0,8(0,5-1,4)
Andere	6,4	0,9 (0,7-1,2)
Gram-negative	62,2	
Pseudomonas species	19,9	1,4 (1,2-1,6)
<i>E.coli</i>	16,0	0,9 (0,7-1,1)
Klebsiella species	12,7	1,0 (0,8-1,2)
Acinetobacter species	8,8	1,5 (1,2-2,0)
Enterobacter	7,0	1,2 (0,9-1,6)
Andere	17	0,9 (0,7-1,3)
Anaeroben	4,5	0,9 (0,7-1,3)
Andere Bakterien	1,5	1,1 (0,6-2,0)
Pilze		
Candida	17	1,1 (0,9-1,3)
Aspergillus	1,4	1,7 (1,0-3,1)
Andere	1,0	1,9 (1,0-3,8)
Parasiten	0,7	1,3 (0,5-3,3)
Andere Organismen	3,9	0,9 (0,6-1,3)

*OR, odds ratio; KI, Konfidenzintervall; MRSA, Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Eine große Metaanalyse von 510 Studien berichtete, dass gramnegative Bakteriämie mit einer höheren Mortalität verbunden war im Vergleich zu grampositiver Bakteriämie. Die häufigsten Blutbahninfektionen waren auf koagulase-negative Staphylokokken und *E. coli* zurückzuführen. Diese zeigen einer niedrigeren Mortalität (20% bzw. 19%) als Infektionen mit *Candida* (43%) und *Acinetobacter* (40%). Eine Pneumonie durch *Staphylococcus aureus* hatte eine höhere Sterblichkeit (41%) als die durch das häufigste grampositive Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (13%). Patienten mit Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* hatten die höchste Sterblichkeit von allen (77%). In einem Drittel der Patienten mit Sepsis konnte man keinen Erreger identifizieren (27).

Atemwegsinfektionen, insbesondere Lungenentzündungen, sind die häufigsten Infektionsherde und mit der höchsten Sterblichkeitsrate verbunden (27). Männer und Alkoholiker sind besonders anfällig für Lungenentzündungen, während urogenitale

Infektionen bei Frauen häufiger auftreten. Andere häufige Infektionsquellen sind Bauch-, Haut-, Weichteilinfektionen, Fremdkörperinfektionen und Endokarditis (27). Häufige Infektionsstellen bei Sepsis-Patienten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6. Häufige Infektionsstellen bei Patienten mit Sepsis nach Geschlecht und damit verbundene grobe Sterblichkeitsraten (27)

Infektionsstelle	Häufigkeit (%)		Mortalität (%)	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Atemwege	41,8	35,8	22,0	22,0
Bakteriämie, Infektionsstelle unklar	21,0	20,0	33,5	34,9
Urogenital	10,3	18	8,6	7,8
Abdominal	8,6	8,1	9,8	10,6
Fremdkörperassoziiert	1,2	1,0	9,5	9,5
Haut- und Weichteil	9,0	7,5	9,4	11,7
Zentrales Nervensystem	0,7	0,5	17,3	17,5
Endokarditis	0,9	0,5	23,8	28,1
Andere/Unklar	6,7	8,6	7,6	6,5

1.6. Risikofaktoren für eine Sepsis

Es gibt Faktoren, die das Risiko für das Auftreten einer Sepsis erhöhen. Beispielsweise sind Alter, männliches Geschlecht, schwarze Bevölkerung und eine erhöhte Belastung durch chronische Erkrankungen wichtige Risikofaktoren für eine schwere Sepsis. Darüber hinaus berichtete eine durchgeführte Studie über einen umgekehrten Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status und dem Risiko einer Sepsis (28). Die Inzidenz der Sepsis steigt bei älteren Erwachsenen überproportional an, und mehr als die Hälfte der Fälle schwerer Formen der Sepsis treten bei Erwachsenen über 65 Jahren auf. Mehr als die Hälfte der Patienten, die eine Sepsis entwickeln, leiden an mindestens einer chronischen Erkrankung. Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Krebs, chronischer Nieren- und Lebererkrankungen sowie Diabetes tritt mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Sepsis auf. Weitere Risikofaktoren sind der Aufenthalt in Langzeitpflegeeinrichtungen, Mangelernährung und der Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten und Prothesen (27). Trotz eines verbesserten Verständnisses klinischer Risikofaktoren, die die Anfälligkeit und die Ergebnisse der Sepsis beeinflussen, bleibt unklar, warum einige Patienten schwere Formen der Sepsis entwickeln und andere nicht. Daher

wurden genetische Faktoren untersucht, um die Variabilität der Anfälligkeit und der Infektionsergebnisse zu klären. Eine Studie von Sorensen und Kollegen (29) deutet darauf hin, dass genetische Faktoren bei Infektionskrankheiten im Vergleich zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine wichtigere Rolle spielen können. In dieser Studie hatten adoptierte Kinder, deren leiblichen Eltern an einer Infektionserkrankung verstorben waren, ein 5,8-fach erhöhtes Sterberisiko aufgrund von Infektionen. Im Vergleich dazu betrug das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle das 4,5-fache, wenn ihre leiblichen Eltern an kardiovaskulären Ursachen verstorben waren.

Schwere Sepsis treten häufiger in kälteren Monaten auf, sowohl im Vereinigten Königreich (35% häufiger im Winter als im Sommer) als auch in den USA (17,7% häufiger im Herbst als im Sommer) (30,31). Die Sterblichkeitsrate für Sepsis ist im Winter auch höher, trotz ähnlicher Krankheitschwere. Atemwegsinfektionen haben die größte saisonale Veränderung, mit Ihrer höchsten Inzidenz in kälteren Monaten, während urogenitale Infektionen deutlich häufiger im Sommer vorkommen (27).

Wie oben erwähnt, sind erhöhte Belastungen durch chronische Erkrankungen wichtige Risikofaktoren für eine schwere Sepsis. Viele Komorbiditäten wie Diabetes und chronisches Nierenversagen beeinflussen die Anfälligkeit und das Ergebnis schwerer Sepsen. Krebs ist eine der häufigsten Komorbiditäten bei Patienten mit schwerer Sepsis. Die Analyse einer Untergruppe von Krebspatienten in der 1979-2001 National Hospital Discharge Survey fand, dass Krebs jeder Genese das Risiko der Entwicklung einer Sepsis fast 10-fach erhöht (27). Malignität erhöhte das Risiko einer Sepsis mehr als jede andere Komorbidität. Die Infektionsquelle ist von der Krebsursache abhängig; zum Beispiel haben Lungenkrebspatienten ein besonders hohes Risiko, eine Lungenentzündung zu entwickeln. Sepsis trug zu 30% aller hospitalisierten Krebstoten bei. Krebs erhöhte die Sterblichkeitsrate der Sepsis um 55%. Dies ist jedoch über die Jahre hinweg rückläufig (die Sterblichkeitsrate bei Krebs im Zusammenhang mit Sepsis sank von 44,7% im Jahr 1979 auf 23,8% im Jahr 2001). Ob dies auf verbessertes Chemotherapiemanagement oder Sepsismanagement zurückzuführen ist, ist unklar. Während das Risiko einer schweren Sepsis bei hämatologischer Malignität im Vergleich zu soliden Tumoren 8,7 mal höher war, war die Mortalität im Krankenhaus bei schwerer Sepsis in jeder Gruppe ähnlich (27).

Adipositas ist eine weltweit schnell wachsende Epidemie und mit anderen morbiden Zuständen wie Diabetes, Herz-Kreislauf und Atemwegserkrankungen sowie Krebs

verbunden (32). Die Auswirkungen von Adipositas auf die Anfälligkeit für schwere Sepsis sind nicht gut beschrieben und die aktuellen Daten aus der Literatur sind begrenzt, aber es gibt Anhaltspunkte dafür, dass adipöse Patienten anfälliger für Infektionen sind und häufiger schwerwiegende Komplikationen entwickeln (33). Arabi *et al.* berichtete ähnliche Ergebnisse für übergewichtige und normalgewichtige Patienten mit septischem Schock in einer internationalen Multi-center-Studie. Interessanterweise wird das Adipositas-Paradox (geringere Sterblichkeit bei Adipösen), das in anderen Populationen dokumentiert ist, auch bei septischem Schock beobachtet (34).

Frauen scheinen ein geringeres Risiko für Sepsis zu haben als Männer (35,36). Epidemiologische Studien berichten konsistent von einer höheren Inzidenz schwerer Sepsis bei der schwarzen Bevölkerung im Vergleich zu der weißen Bevölkerung (37,38). Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Unterschiede in der Infektionen und schwerer Sepsis sind bisher jedoch wenig verstanden (27).

1.7. Pathophysiologie der Sepsis

Sepsis ist eine komplexe Erkrankung mit sehr unterschiedlichen Erscheinungsformen, die zu einem großen Teil von der Art des Erregers, der auslösenden Krankheit und der Immunkompetenz des Patienten abhängt (39). Gemeinsame Mechanismen vereinen die verschiedenen Zustände der Sepsis, aber es gibt auch signifikante Unterschiede, die zu spezifischen Komplikationen beitragen. Jede Genese der Sepsis - bakteriell, viral und Pilzsepsis - ist mit verschiedenen Gruppen von Patienten, Komorbiditäten und Umständen assoziiert (Abbildung 2). Die Behandlung für jeden Typ variiert. Gleichzeitig kann patientenindividuell dieselbe Behandlungsstrategie erfolgreich oder schädlich sein kann. Daher ist es wichtig, dass Kliniker die verschiedenen Mechanismen, Risiken und Sepsisformen kennen, wenn ein potenzieller Fall von Sepsis auftritt. Neben Pathogenen wie Bakterien, Pilzen und Viren können auch Verbrennungen oder andere Traumata Auslöser für eine Immunreaktion mit Zytokinfreisetzung sein (39).

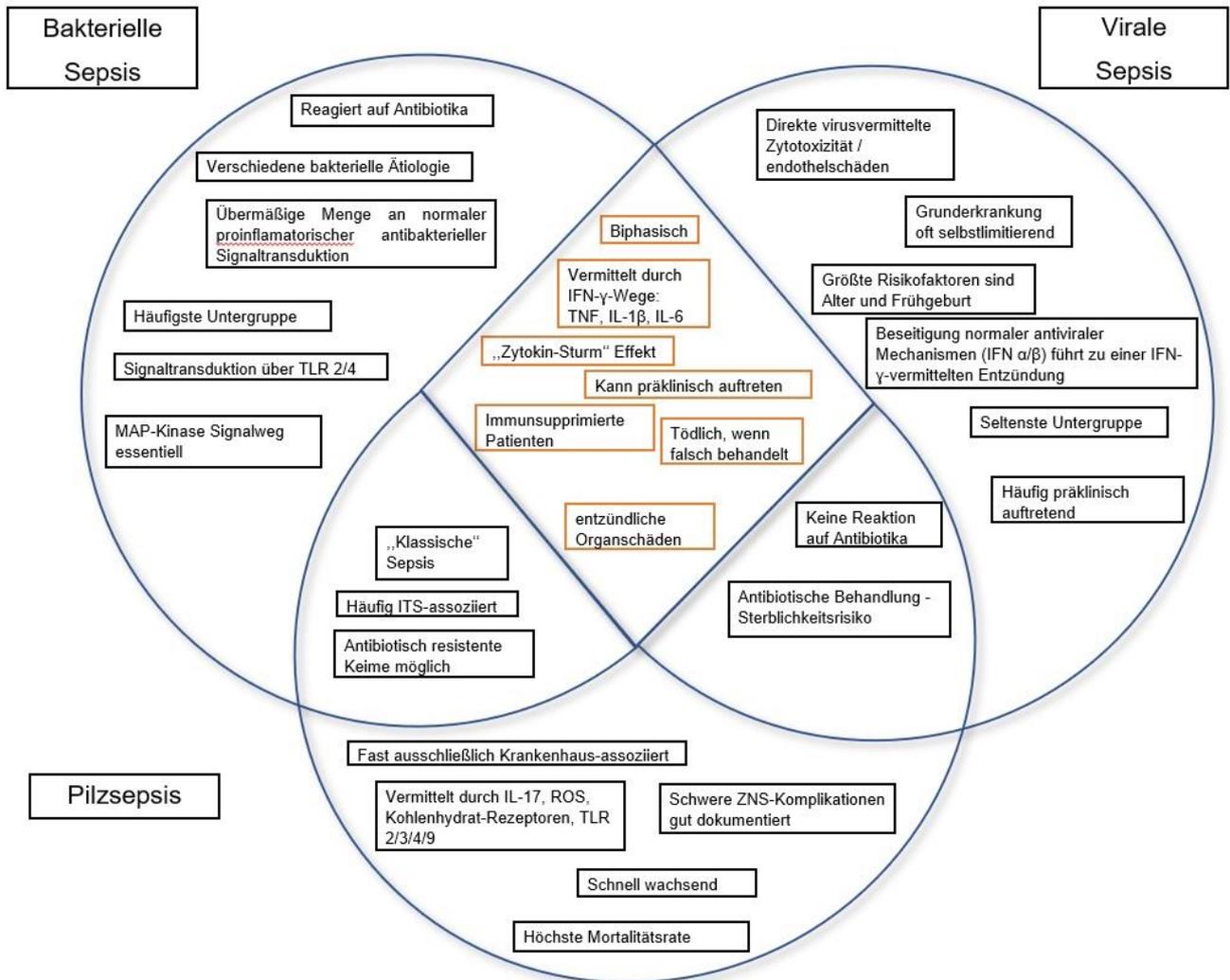


Abbildung 2. Eine Darstellung der Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den drei wichtigsten Arten von Sepsis bezüglich der auslösenden Pathogen (39)

*ZNS - zentrales Nervensystem; IFN - Interferon; IL - Interleukin; ROS - reaktive Sauerstoffspezies; TLR - Toll-like-Rezeptor; TNF - Tumornekrosefaktor.

Der Sepsis-Prozess erzeugt eine zweiphasige Reaktion im Wirt: auf die Immunhyperreaktion folgt ein hyporesponsiver Zustand aufgrund von Erschöpfung des Immunsystems. Die meisten Sepsis-Todesfälle treten in dieser zweiten Phase auf, oft verursacht durch Sekundärinfektionen. Die Koagulopathie, die vaskuläre Endothelleckage, die kardiovaskuläre Belastung und die massive Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen, die für die frühe Sepsis charakteristisch sind, bilden jedoch den Hauptmechanismus der Organschädigung. Standardbehandlungen werden daher oft auf diese Phase ausgerichtet. Der gemeinsame Mechanismus des Sepsis-Prozesses, wenn er durch einen invasiven Erreger verursacht wird, besteht

typischerweise darin, dass inter- und intrazelluläre Signale über Zelloberflächenrezeptoren gesendet werden, die die komplexen Signaltransduktionsmechanismen initiieren, die für viele Arten von Sepsis typisch sind. Eine übermäßige Belastung des Herzens durch die septische Aktivierung des vegetativen Nervensystems führt zu einem Zustand der globalen kardialen Hypokinese, Hypotonie und Hypoperfusion. Dies verschlimmert die Ischämie durch Hyperkoagulation innerhalb der Organe und verursacht weitere Gewebedestruktion. Letztendlich führen diese konvergierenden Mechanismen zu einem hypotensiven Patienten, bei dem die Organe aufgrund von Ischämie, Hypoxämie und proinflammatorischen Gewebeschäden unterschiedlich schnell versagen. Dieses entzündliche Stadium der Sepsis kann je nach Schadensausmaß Stunden bis Tage dauern. Die frühe Sepsis-Mortalität erreicht ihren Höhepunkt nach etwa 3 bis 5 Tagen (39). Überlebt der Patient dieses Entzündungsstadium, beginnt die Immunsuppression in den nächsten Tagen nach Erschöpfung der entzündungsfördernden Ressourcen. 20 bis 30 Tage nach Beginn der Sepsis erreichen die Todesfälle durch Sekundärinfektionen ihren Höhepunkt aufgrund der kommensalen Flora oder opportunistischer Bakterien, die einen gesunden Patienten normalerweise nicht kolonisieren können (39). Die Reaktivierung latenter Viren ist eine weitere häufige Komplikation der Spätsepsis und kann weitere Morbidität und Mortalität verursachen, auch wenn die Sepsis selbst nicht viral ist. Zu den in dieser Phase reaktivierten Viren gehören das Zytomegalievirus, Herpes simplex und Epstein-Barr (39). Diese im allgemeinen ungefährlichen Viren erhöhen die 90-Tage-Mortalität bei Sepsis-Patienten. Eine erhöhte Virämie (nachgewiesen in mehreren Körperflüssigkeiten) führt zu einem höheren Risiko für Morbidität oder Tod. Bereits bestehende Immunschwächen sind vielleicht der wichtigste Risikofaktor für Sepsis-Patienten. Obwohl jeder Mensch unabhängig vom Gesundheitszustand an einer Sepsis erkranken kann, sind immunsupprimierte Patienten mit einem viel schwereren Krankheitsverlauf konfrontiert. So sind beispielsweise Frühgeborene extrem anfällig für bakterielle und Pilzsepsis. Erwachsene Patienten mit bereits bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder HIV/AIDS sind anfälliger für eine opportunistische Sepsis, insbesondere durch antibiotikaresistente Organismen (39).

Die verschiedenen Stadien der Sepsis sind bei den wichtigsten ätiologischen Typen (Bakterien, Viren und Pilze) gemeinsam; es ist in erster Linie die Heterogenität der Patienten, die den Unterschied in Morbidität, Mortalität und Komplikationen bestimmt.

Um diesen komplexen pathogenen Weg zu vereinfachen, können vier Hauptmerkmale hervorgehoben werden - die vier Reiter der septischen Apokalypse (40) (Abbildung 3).

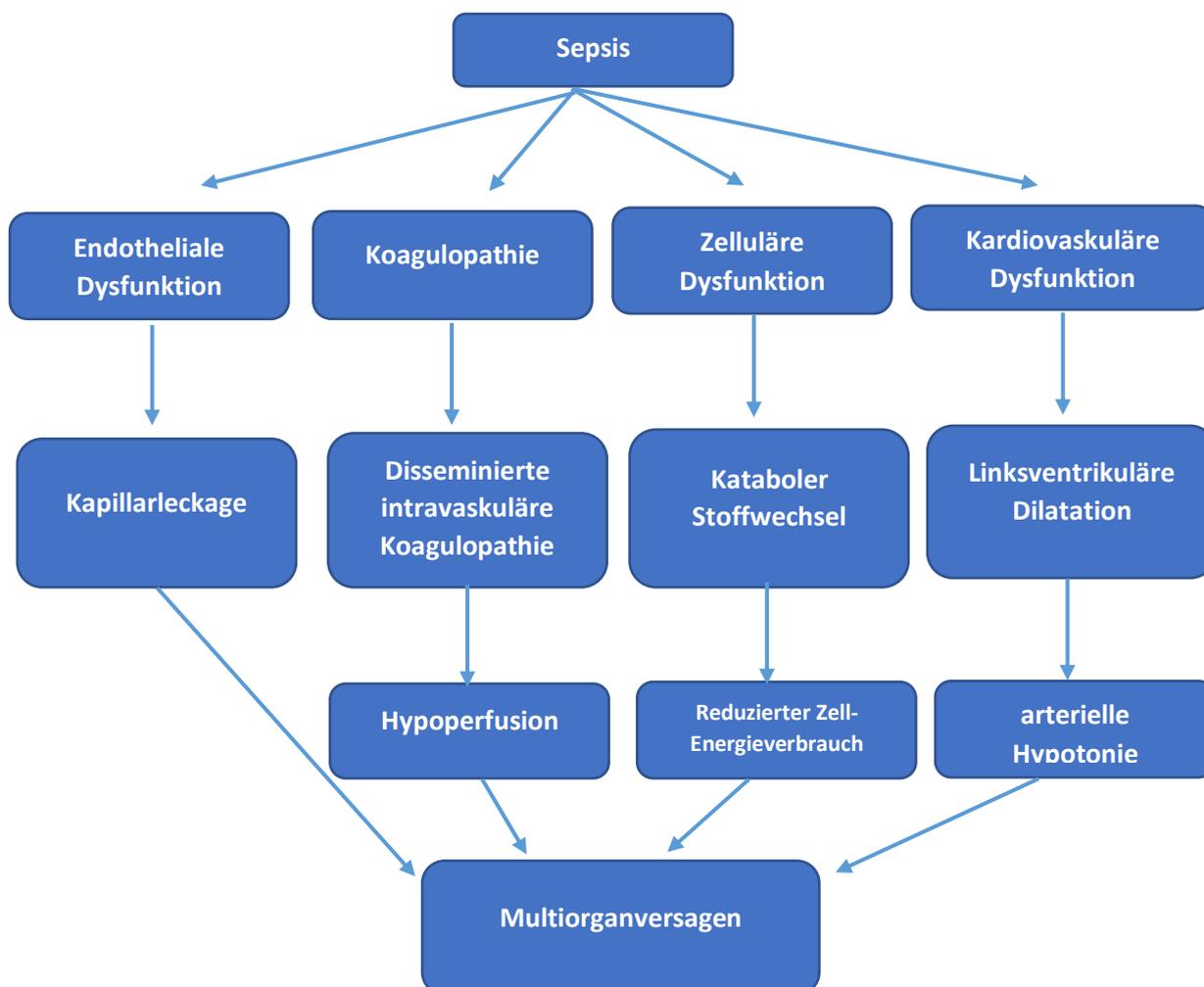


Abbildung 3. Die wichtigsten pathophysiologischen Veränderungen der Sepsis und wie diese zu einem Multiorganversagen führen (40)

1.7.1. Die durch Bakterien verursachte Sepsis

Bakterien sind die häufigste Ursache für eine Sepsis. 62,2% der Patienten mit positiven Blutkulturen beherbergen gramnegative Bakterien und 46,8% sind mit grampositiven Bakterien infiziert. Diese Überschneidung lässt sich durch die polymikrobielle Sepsis erklären, die häufig in Mausmodellen simuliert wird (39).

Der allgemeine Mechanismus der bakteriellen Sepsis teilt viele gemeinsame Aspekte, unabhängig von der Art der beteiligten Bakterien. Bakterielle Endotoxine, wie z. B. Lipopolysaccharid (LPS), stimulieren Pattern Recognition Rezeptoren zu denen auch die Toll-like Rezeptoren gehören (41). Die intrazelluläre Signaltransduktion initiiert dann entzündungsfördernde Kaskaden und die zusätzliche Rekrutierung von Entzündungszellen. Es ist dieser Prozess, nicht nur die Bakteriämie, der die Organschäden und die Koagulopathie verursacht, die für schwere Sepsis charakteristisch sind (39).

Die im Krankenhaus erworbene bakterielle Sepsis, insbesondere, wenn sich ein Patient bereits auf der Intensivstation befindet, verläuft tendenziell wesentlich schwerer als die Sepsis, mit der ein Patient ins Krankenhaus eingeliefert wird.

Die bakterielle Sepsis entspricht am ehesten der Definition der klassischen Sepsis in Mechanismus, Verlauf und Behandlung (39).

1.7.2. Die durch Viren verursachte Sepsis

Die proinflammatorischen Mechanismen der viralen und bakteriellen Sepsis sind ähnlich. Schwere Virusinfektionen können septische Syndrome verursachen, die funktionell identisch mit der bakteriellen Sepsis sind (40,42). Während sich die antivirale Wirtsreaktion von der antibakteriellen Reaktion unterscheidet, können gemeinsame proinflammatorische Mechanismen bei bestimmten Populationen zu einer Sepsis führen.

Die antivirale Erstliniensignaltransduktion erfolgt durch Aktivierung von Typ I α/β Interferon (IFN), sowie IFN- γ , einem Typ II IFN, das für die proinflammatorische Zytokin- und Chemokin-Signaltransduktion verantwortlich ist (43,44). Diese Proteine initiieren dann entzündungsfördernde Reaktionen, vor allem durch Phosphorylierung von Proteinen, die dann die Produktion von mehr Interferon einleiten (45).

Eine Reihe von Viren reguliert die Interferonantwort herunter und kann infolgedessen einen septischen Zustand induzieren, der mit dem durch nicht-virale Pathogene verursachten identisch ist. Das Influenzavirus, das in erster Linie eine Bedrohung für Kinder und ältere Menschen darstellt, verursacht Entzündungen durch Hochregulierung von Zytokinen (46). Die Koagulopathien, die für die Symptome verschiedener hämorrhagischer Fieber verantwortlich sind, beruhen auch auf den gleichen Mechanismen der Gefäßschädigung, die andere Arten von Sepsis

hervorrufen (47,48). Dies ist praktisch identisch mit dem durch Bakteriensepsis verursachten Verlust der normalen Gefäßfluidynamik (43). Wie bei der bakteriellen Sepsis wird die virale Sepsis weitgehend durch entzündungsfördernde Zytokine vermittelt. Die nachfolgenden Mechanismen von Gewebe- und Gefäßschäden sind funktionell identisch (43).

1.7.3. Die durch Pilze verursachte Sepsis

Invasive Pilzinfektionen sind eine zunehmend häufige Ursache von Sepsis bei kritisch kranken Patienten, die mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden sind. Candida-Arten sind bei weitem der vorherrschende Erreger der Pilzsepsis und machen 10% bis 15% der nosokomialen Infektionen aus. Ein Drittel aller Candidämie-Episoden tritt auf der Intensivstation auf. Eine frühzeitige Diagnose einer invasiven Candidiasis ist entscheidend, um eine sofortige Therapie mit Antimykotika einzuleiten. Eine Verzögerung bei der Verabreichung einer geeigneten Therapie erhöht die Mortalität (49).

Eine Pilzsepsis verläuft nach den gleichen Mechanismen wie eine bakterielle Sepsis, häufig verläuft sie jedoch fulminanter. Pilze sind in vielen Bereichen des Körpers Teil der normalen Flora. Während die bakterielle Sepsis oft das Ergebnis einer Immunantwort auf Zelloberflächenantigene ist, wird die Pilzsepsis oft durch Reaktionen auf pilzspezifische Toxine und Nebenprodukte verursacht. Gliotoxin, ein Pilzmetabolit, induziert Sepsis-typische Proteine in experimentellen Zellmodellen und kann *in vivo* eine Sepsis durch Zerstörung von Darmgewebe auslösen (50). Darüber hinaus wird auch angenommen, dass neutrale und/oder unbemerkte Schwankungen der angeborenen Immunkompetenz bei ansonsten gesunden Patienten eine Pilzüberwucherung und therapieresistente Sepsis begünstigen. Dies kann teilweise den Unterschied zwischen den Sterblichkeitsraten bei bakterieller und durch Pilze verursachter Sepsis erklären (51). Die Abfolge der klassischen Sepsis ist bei bakterieller und Pilzsepsis ähnlich, aber die Pilzsepsis wird weitgehend durch Signaltransduktionswege aufrechterhalten, die sich von denen der häufigeren bakteriellen Sepsis unterscheiden, wie beispielsweise Interleukin-17 (52). Viele verschiedene Zelloberflächenrezeptoren, darunter auch Kohlenhydratrezeptoren, sind an der Erkennung von Pilzantigenen beteiligt, da Pilze Kohlenhydrate auf ihrer Oberfläche präsentieren. Diese unterschiedlichen Signalwege können zu ähnlichen Symptomen, aber unterschiedlichen Zytokinprofilen führen (52–54). Die gleichen Wege

führen auch zur Hochregulation von entzündungshemmenden Zytokinen wie IL-10, die zur Immunsuppression beitragen, die teilweise für die hohe Sterblichkeitsrate verantwortlich sein können (53). Einige Signalwege, die nur im Rahmen einer Pilzsepsis aktiviert werden, sind nephrotoxisch, was zur Organpathologie beitragen kann (52).

1.7.4. Diagnose der Sepsis

Die Diagnosestellung einer Sepsis basiert auf dem Nachweis einer Infektion in mikrobiologischen Untersuchungen oder wird durch klinische Kriterien gestellt (5). Gemäß den neuen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign 2021 wird empfohlen ein Sepsisscreening durchzuführen. Hierfür sollten mehrere Scores verwendet werden (z.B. qSOFA Score, SIRS, NEWS, MEWS) (14). Keiner der Scores ist den anderen überlegen. Bei Verdacht auf Sepsis sollte Lactat bestimmt werden.

1.7.5. Sepsis-Biomarker

Einer der am häufigsten verwendeten Assays in der Sepsis-Diagnostik ist eine positive Blutkultur. Dieses Diagnoseinstrument hat jedoch seine Grenzen. Die Zeitverzögerung (zwei bis fünf Tage, bei Pilzen bis zu acht Tagen) der Blutkulturen ist eine Einschränkung und nicht immer sind die Blutkulturen positiv (55). Neben der Anzahl der Leukozyten und den Blutkulturen hat sich der Laktatwert bei allen Patienten mit Verdacht auf schwere Sepsis als Biomarker durchgesetzt und wird untersucht, um eine Frühbehandlung zu beschleunigen und die Wirkung der Therapie zu überwachen (14,56).

Procalcitonin (PCT) und C-reaktives Protein (CRP) sind zusammen mit Laktat die am häufigsten verwendeten Parameter für die Diagnose und das Management von Patienten mit Sepsis (57).

CRP ist ein Protein, das im Blutplasma vorkommt und von der Leber synthetisiert und freigesetzt wird. Die CRP-Produktion ist Teil der unspezifischen Akutphasenreaktion auf die meisten Formen von Entzündungen, Infektionen und Gewebeschäden (58). Derzeit wird CRP als klinischer Marker verwendet, um das Vorhandensein einer Infektion zu beurteilen. Mittels CRP kann zwischen viralen und bakteriellen Infektionen diskriminiert werden (59). Einige Studien haben jedoch gezeigt, dass CRP-Werte kein Indikator für das Überleben von Sepsis-Patienten sind (60–62).

PCT ist ein Protein mit 116 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 13 kDa. Es ist ein Vorläufer von Calcitonin, das von C-Zellen der Schilddrüse produziert wird, welches intrazellulär durch proteolytische Enzyme in das aktive Hormon gespalten wird (63). PCT wurde erstmals 1993 als Diagnostikparameter einer Sepsis beschrieben (64). Seitdem wird es in Europa als Biomarker für das Management von Infektionen und Sepsis eingesetzt (65). Dennoch ist der Wert von PCT als Biomarker bei der Diagnose und Prognose von Sepsis kontrovers diskutiert (65), denn der initial gemessenen PCT Wert ist nicht zuverlässig. Allerdings können serielle PCT-Konzentrationen hilfreich bei der Überwachung des Verlaufs einer Sepsis sein (66,67). Für den klinischen Einsatz in der Sepsis stehen bereits mehrere Biomarker zur Verfügung. Ihre Wirksamkeit ist dennoch in vielen Fällen durch den Mangel an Spezifität und Sensitivität begrenzt, um das Vorhandensein einer Infektion und die Komplexität der Entzündungs- und Immunprozesse zu charakterisieren und Patienten in homogene Gruppen für spezifische Behandlungen zu gliedern (68). Es gibt derzeit keinen Parameter, der allein zur Diagnose der Sepsis herangezogen werden kann (14).

1.7.6. Calprotectin (S100A8/A9)

Calprotectin ist ein Kalziumbindendes, lysosomales Protein der S100-Proteinfamilie, das fast ausschließlich in neutrophilen Granulozyten und in geringen Mengen auch in Makrophagen gespeichert wird. Es bildet sich durch Zusammenlagerung jeweils eines Moleküls S100A8 (Calgranulin A, MRP8) und eines Moleküls S100A9 (Calgranulin B, MRP14). Deshalb wird Calprotectin auch als S100A8/A9 oder MRP8/14 bezeichnet. Es wird bei akuten und chronisch entzündlichen Prozessen in hoher Konzentration sowohl am Entzündungsort als auch im Serum gemessen (69). Calprotectin hat als Teil des unspezifischen Immunsystems proinflammatorische Eigenschaften und fördert die Extravasation neutrophiler Granulozyten durch Bindung an Endothelzellen. Bei Entzündungen der intestinalen Schleimhaut wird Calprotectin durch zerfallende Granulozyten in das Darmlumen abgegeben, wo es im Stuhl detektiert und quantifiziert werden kann (69). Einige wenige Studien haben gezeigt, dass Calprotectin als vielversprechender frühzeitiger, sensitiver, spezifischer Marker für Sepsis angesehen werden kann, da Calprotectin für die Abwehrmechanismen und physiologischen Funktionen des Immunsystems von Bedeutung ist (70).

1.7.7. S100A12

S100A12, auch bekannt als Calgranulin C, MRP6 oder EN-RAGE (extracellular newly identified receptor for advanced glycation endproducts binding protein), ist ein Kalzium-bindendes pro-entzündliches Protein, das überwiegend von Granulozyten sezerniert wird (71). S100A12 wurde 1995 von Guignard und Kollegen erstmals beim Menschen beschrieben und wurde anschließend auch bei anderen Säugetieren, einschließlich Schweinen, Hunden und Kühen, identifiziert (72–75). S100A12 ist ein Mitglied der S100-Proteinfamilie, die beim Menschen aus mindestens 25 EF-Hand (α -helix-loop- α -helix) kalziumbindenden Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht (9-14 kDa) besteht (76). Der Name S100 leitet sich aus der Tatsache ab, dass diese Proteine bei normalem pH-Wert zu 100% in Ammoniumsulfat löslich sind (77). Die S100-Proteine kommen in verschiedenen Formen vor, darunter Homodimere, Heterodimere und Tetramere, von denen angenommen wird, dass sie Auswirkungen auf die Funktion der Proteine haben. So hat beispielsweise das Heterodimer von S100A8 und S100A9 (bekannt als Calprotectin) ein anderes Wirkungsspektrum als die einzelnen Proteine (78). Den meisten der S100-Proteine werden intrazelluläre Funktionen zugeschrieben. Es wird dennoch auch anerkannt, dass S100A12 (zusammen mit den Familienmitgliedern S100A8 und S100A9) wichtige extrazelluläre Aktivitäten aufweist (78). Die Genexpression von S100A12 beim Menschen ist fast vollständig auf neutrophile Granulozyten beschränkt (72). Bei gesunden Menschen kann die Expression von S100A12 in Geweben und Organen gefunden werden, in denen Neutrophile und Monozyten/Makrophagen häufig sind, wie z.B. in der Milz und der Lunge (79,80). S100A12 befindet sich überwiegend im Zytosol der Granulozyten, verlagert sich aber nach Wechselwirkung mit Kalzium in Membran- und Zytoskelettkomponenten. Wenn S100A12 extrazellulär sezerniert wird, trägt es zur angeborenen Immunantwort bei. Die Aktivitäten von S100A12 umfassen chemotaktische Aktivität und Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden, die zur Zytokinproduktion und Induktion von oxidativem Stress führen (79,80). Neuere Studien haben einen erhöhten Serumspiegel von S100A12 bei einer Reihe von akuten und chronischen entzündlichen Erkrankungen gezeigt (78,81).

1.7.8. Presepsin

Presepsin ist ein lösliches Spaltprodukt von CD14 (Cluster of differentiation 14), das erstmals 2002 beschrieben wurde (82). CD14 ist ein Oberflächen-Protein und wird vorwiegend von Monozyten und Makrophagen gebildet. CD14 fungiert als Co-Rezeptor (zusammen mit Toll-like-Rezeptor TLR 4 und MD-2) zur Erkennung von bakteriellem Lipopolysaccharid. CD14 kann durch eine proteolytische Spaltung in eine lösliche Form (Presepsin; sCD14-ST) überführt werden. Dieses Molekül ist normalerweise in sehr geringen Konzentrationen im Serum gesunder Individuen vorhanden, als Reaktion auf bakterielle Infektionen aber erhöht (82,83). Einige Studien haben gezeigt, dass Presepsin ein vielversprechender Biomarker für die Diagnose und Prognose von Sepsis ist (82,83). Allerdings wurde in anderen Studien das Gegenteil gezeigt (84). Um hierzu eine präzise Aussage zu treffen, werden weitere Studien benötigt.

1.8. Weiterführende Diagnostik und Therapie der Sepsis

Die "Surviving Sepsis Campaign" ist eine internationale Koalition von Experten, die Empfehlungen und Vorschläge zur Behandlung von Patienten mit septischem Schock entwickelten.

Die Behandlung einer Sepsis sollte sofort beginnen. Zu Beginn sollten Laktatwerte bestimmt werden und Blutkulturen entnommen werden. Bei Hypoperfusion oder septischem Schock sollten 30 ml/kg Kristalloidlösung innerhalb der ersten 3 Stunden verabreicht werden (14). Dynamische Parameter und Lactat sollten zur Steuerung der Flüssigkeitssubstitution verwendet werden.

Patienten, die nach Volumetherapie keinen mittleren arteriellen Druck (MAP) von mehr als 65 mmHg aufrechterhalten können, sollten mit Vasopressoren behandelt werden, um eine weitere Hypotonie zu verhindern (14).

Studien haben gezeigt, dass Verzögerungen bei der Verabreichung von intravenösen Antibiotika die Sterblichkeit erhöhen (85,86). Die antimikrobielle Therapie sollte daher innerhalb der ersten Stunde nach Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks gestartet werden. Diese erste antibiotische Behandlung sollte aus einem oder mehreren Medikamenten bestehen, die eine Wirkung gegen alle

wahrscheinlichen Krankheitserreger haben. Antimykotika sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, die von invasiven Pilzarten bedroht sind (14).

Sobald die Ergebnisse der Blutkulturen vorliegen, sollte eine gezielte antibiotische Therapie eingeleitet werden. Die Dauer der Therapie sollte täglich auf Deesakalation evaluiert werden. Infektionen mit *S. aureus*, Pilzinfektion oder bestimmte Virusinfektion (z.B. CMV) benötigen längere Therapiedauern (87).

Der Einsatz von Kortikosteroiden bei der Behandlung von septischen Patienten ist weiterhin umstritten. Das Vorhandensein von Glukokortikoiden, ob endogen oder exogen, ist für die Kontrolle der Entzündungsreaktion des Wirtes unerlässlich. Fast einstimmig haben Studien ergeben, dass Steroide die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock erhöhen (88). Die „Surviving Sepsis Campaign“ empfiehlt die Anwendung der Kortikosteroidtherapie bei septischem Schock nach Versagen der Flüssigkeits- und Vasopressortherapie. Eine Zusammenfassung des Sepsismanagements ist in Abbildung 4 dargestellt.

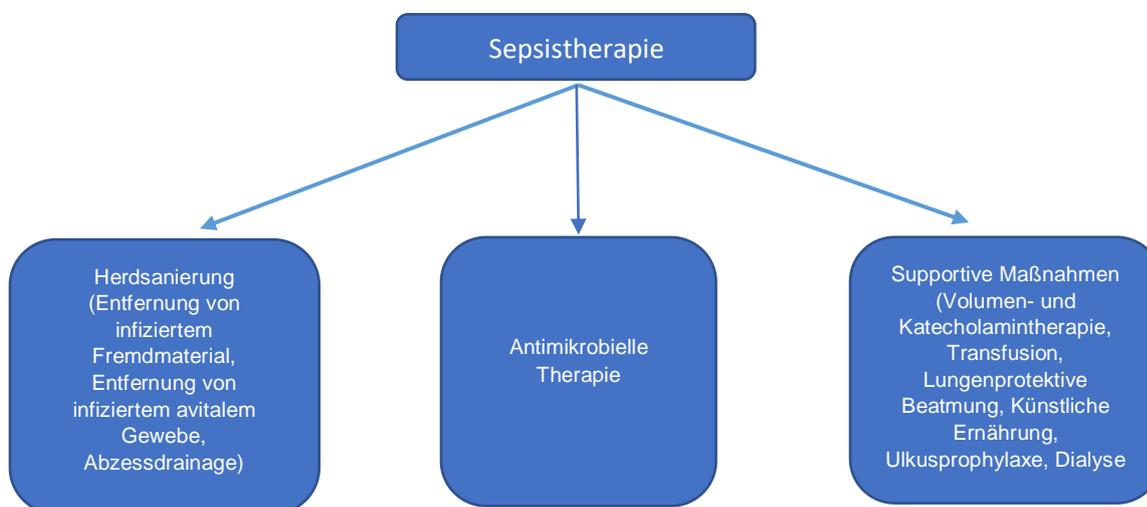


Abbildung 4. Eckpfeiler der Sepsistherapie (modifiziert nach 52)

2. Ziel der Arbeit

Obwohl in den letzten Jahrzehnten Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Sepsis gemacht werden konnten, bleibt die Erkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität behaftet. Eine Sepsis ist oft schwer zu erkennen, insbesondere im Anfangsstadium. Bleibt eine Sepsis zu lange unerkannt oder wird nicht schnell genug eine effektive Antibiotikatherapie eingeleitet, kann sich die Sepsis rapide zu einem septischen Schock entwickeln, der mit zunehmendem Schweregrad einen kritischeren Verlauf nimmt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Charakterisierung von Calprotectin-, Presepsin- und S100A12 im Serum als neue Biomarker einer Sepsis.

Folgende Fragestellungen sollten im Rahmen dieser Studie beantwortet werden:

- 1) Können Calprotectin, S100A12 oder Presepsin besser als die üblichen laborchemischen Parameter eine Sepsis diagnostizieren?
- 2) Können die drei Parameter eine präzisere Prognose einer Sepsis einschätzen?
- 3) Können die Serumkonzentrationen der drei untersuchten Parameter hinweisend auf die Lokalisation des ursächlichen Infekt-Fokus sein?
- 4) Kann einer der drei Parameter auf eine zugrundeliegende rheumatologische / autoimmune Erkrankung bei septischen Patienten hinweisen?
- 5) Sind die Konzentrationen von Calprotectin, S100A12 und Presepsin im Serum, ähnlich wie die üblichen Entzündungsparameter (CRP, PCT), von einer vorbestehenden Leberzirrhose bei septischen Patienten beeinflusst?

3. Material und Methoden

Zwischen August 2018 und Januar 2020 wurden 79 Patienten der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Regensburg mit Zeichen eines SIRS, Sepsis oder eines septischen Schocks, in die von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigte, klinische Studie eingeschlossen (Zeichen: 18-1029-101).

Die Patienten wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.1.1. und 3.1.2.) innerhalb von 24 h nach Aufnahme auf die gastroenterologische Intensivstation 92 des Universitätsklinikums Regensburg in die Studie aufgenommen.

Die Aufklärung der Patienten oder der gesetzlichen Betreuer erfolgte durch die an der Studie teilnehmenden Prüfärzte. Alle Patienten oder Betreuer erhielten eine Einverständniserklärung.

3.1. Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.1. Einschlusskriterien

Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllen:

- Körperkerntemperatur ≥ 38 °C oder ≤ 36 °C;
- Herzfrequenz ≥ 90 Schläge/min;
- Atemfrequenz ≥ 20 Atemzüge/min oder $\text{paCO}_2 \leq 32$ mmHg (Spontanatmung) oder invasive Beatmung;
- Organversagen;
- Leukozyten $> 12000/\text{mm}^3$ oder $< 4000/\text{mm}^3$;
- CRP > 3 mg/l;
- PCT $> 0,1$ ng/ml;
- Radiologische Nachweise von entzündlichen Läsionen;
- Positive mikrobiologische Befunde.

Für alle Teilnehmer musste eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder eines gesetzlichen Betreuers vorliegen.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterium galt die entzogene Zustimmung, Vorhandensein von multiresistenten Keimen, HIV-Infektion oder Hepatitis-Infektion.

3.2. Studienablauf

Die Blutabnahme erfolgte 12–24 h nach Aufnahme auf die Intensivstation. Es wurden jeweils zwei EDTA-Röhrchen (S-Monovette®, Sarstedt) à 2,5 ml Blut entnommen. Die Blutentnahme erfolgte im Rahmen der intensivmedizinischen Überwachung zusammen mit dem täglichen Routinelabor. Pro Patient wurde für die Studie einmalig Blut entnommen. Gleichzeitig erfolgte die Erhebung der klinischen und Daten (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Diurese, Laborwerte). Daneben wurden verfügbare Daten über aktuelle Diagnosen, frühere Diagnosen, die aktuelle Therapie (z. B. Antibiotikagabe), Einsatz von Kortikosteroiden und Katecholaminen, Beatmung, Nierenersatzverfahren und Gabe von Blut-/Gerinnungsfaktoren sowie den möglichen Infekt-Fokus dokumentiert.

Die Blutproben für die Studie wurden im Forschungslabor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Regensburg analysiert. Zur Gewinnung von Blutplasma wurde das Blut zentrifugiert (3000 rpm, 10 Minuten, Megafuge®1.0 R, Heraeus). Das Serum wurde abgenommen und bei -80°C gelagert.

Bestimmung von Calprotectin im Serum

Die Bestimmung von Calprotectin im Serum erfolgte mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) unter Verwendung des Testkits (IDK® Calprotectin ELISA) der Firma Immundiagnostik AG, Bensheim. Der Test basiert auf der Sandwich-ELISA Technik. Es wurden zwei ausgewählte monoklonale Antikörper, die humanes Calprotectin erkennen, verwendet. Standards, Kontrollen und verdünnte (1:30) Patientenproben, die auf Calprotectin zu untersuchen waren, wurden in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte pipettiert, welche mit einem hochaffinen monoklonalen anti-human Calprotectin-Antikörper beschichtet war. In diesem ersten Inkubationsschritt wurde das Calprotectin aus der Probe von dem gekoppelten Fängerantikörper gebunden. Dann wurde das Antikörper-Peroxidase-Konjugat zugegeben und es bildete sich folgender Komplex am Boden der Mikrotiterplatte: Fängerantikörper – Calprotectin - Peroxidase-Konjugat. Als Peroxidasesubstrat wurde Tetramethylbenzidin (TMB) eingesetzt. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von Säure (H₂SO₄, 0,5 N) abgestoppt. Dadurch erfolgte ein Farbumschlag von blau nach gelb. Die Intensität der Farbe ist dem Calprotectin-Gehalt direkt proportional. Anhand einer mitgeführten Standardkurve - optische Dichte (Absorbtion bei $\lambda=450\text{nm}$) versus

Standardkonzentration – ließ sich die Konzentration der Probe berechnen (EMax Plus® Microplate Reader, Molecular Devices).

Der Calprotectin-ELISA wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt.

1.	100µl Standards/Kontrollen/verdünnte Proben in die jeweiligen Vertiefungen pipettieren, EDTA Plasma, 1:30 verdünnt.
2.	Streifen abdecken und 30 Min. bei Raumtemperatur 15-30°C inkubieren.
3.	Inhalt der Vertiefungen verwerfen und 4x mit je 250 µl Waschpuffer waschen. Nach dem letzten Waschschrift Reste des Waschpuffers durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernen.
4.	100µl Konjugat in jede Vertiefung pipettieren.
5.	Streifen abdecken und 30 Min. bei Raumtemperatur 15-30°C inkubieren.
6.	Inhalt der Vertiefungen verwerfen und 5x mit je 250 µl Waschpuffer waschen. Nach dem letzten Waschschrift Reste des Waschpuffers durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernen.
7.	100 µl Substrat in jede Vertiefung pipettieren.
8.	10-20 Minuten bei Raumtemperatur 15-30°C im Dunkeln inkubieren.
9.	100 µl Stopplösung in jede Vertiefung pipettieren, gut mischen.
10.	Extinktion sofort im Mikrotiterplattenphotometer bei $\lambda=450$ nm gegen die Referenzwellenlänge $\lambda=620$ nm (oder 690nm) messen. Ist keine Referenzwellenlänge vorhanden, wird nur bei $\lambda=450$ nm gelesen. Falls die Extinktion des höchsten Standards den Messbereich des Photometers übersteigt, sollte sofort bei 405nm gegen $\lambda=620$ nm (690nm) gemessen werden.

Bestimmung von S100A12 im Serum

Die Bestimmung von S100A12 im Serum erfolgte mittels ELISA unter Verwendung des Testkits (IDK® S100A12) der Firma Immundiagnostik AG, Bensheim. Die Mikroplatte war mit einem hochspezifischen monoklonalen anti-human-S100A12-Antikörper beschichtet. Teststandards, Kontrollen und Proben, die auf S100A12 zu untersuchen waren, wurden in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte pipettiert und inkubiert, wobei das S100A12 von dem immobilisierten Antikörper gebunden wurde. Nach Auswaschen aller nicht gebundenen Substanzen wurde Peroxidase-markiertes Konjugat, (polyklonaler anti-S100A12-Antikörper) in die Vertiefungen pipettiert. Nach

dem zweiten Waschschrift zur Entfernung des ungebundenen Konjugats wurde das Peroxidasesubstrat TMB zugegeben. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von Säure (H_2SO_4 , 0,5 N) gestoppt. Die entstandene gelbe Verbindung wurde photometrisch (EMax Plus® Microplate Reader, Molecular Devices) bei $\lambda=450\text{nm}$ gemessen. Die Intensität der Farbe ist dem S100A12-Gehalt direkt proportional. Anhand einer mitgeführten Standardkurve – optische Dichte (Absorption bei $\lambda=450\text{nm}$) versus Standardkonzentration – ließ sich die Konzentration der Proben berechnen.

Der S100A12-ELISA wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt.

1.	Mikrotiterstreifen 4x mit je 250 μl Waschpuffer waschen. Nach dem letzten Waschschrift Reste von Waschpuffer durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernen.
2.	100 μl Standards/Kontrollen/verdünnte Proben in die jeweiligen Vertiefungen pipettieren, EDTA Plasma, 1:30 verdünnt.
3.	Streifen abdecken und 60 Min. bei Raumtemperatur 15-30°C unter Schütteln inkubieren.
4.	Inhalt der Vertiefungen verwerfen und 4x mit je 250 μl Waschpuffer waschen. Nach dem letzten Waschschrift Reste des Waschpuffers durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernen.
5.	100 μl Konjugat in jede Vertiefung pipettieren.
6.	Streifen abdecken und 60 Min. bei Raumtemperatur 15-30°C unter Schütteln inkubieren.
7.	Inhalt der Vertiefungen verwerfen und 5x mit je 250 μl Waschpuffer waschen. Nach dem letzten Waschschrift Reste des Waschpuffers durch Ausklopfen auf saugfähigem Papier entfernen.
8.	100 μl Substrat in jede Vertiefung pipettieren.
9.	10-20 Minuten bei Raumtemperatur 15-30°C im Dunkeln inkubieren.
10.	100 μl Stopplösung in jede Vertiefung pipettieren, gut mischen.
11.	Extinktion sofort im Mikrotiterplattenphotometer bei $\lambda=450\text{ nm}$ gegen die Referenzwellenlänge $\lambda=620\text{nm}$ (oder $\lambda=690\text{nm}$) messen. Ist keine Referenzwellenlänge vorhanden, wird nur bei 450nm gelesen. Falls die Extinktion des höchsten Standards den Messbereich des Photometers übersteigt, sollte sofort bei $\lambda=405\text{nm}$ gegen $\lambda=620\text{ nm}$ ($\lambda=690\text{nm}$) gemessen werden.

Bestimmung von Presepsin im Serum

Die Bestimmung von Presepsin im Serum erfolgte mittels ELISA unter Verwendung des Testkits (Human Presepsin ELISA Kit®) der Firma BioSource. Die Standards, Testproben und der Biotin-konjugierte Nachweisantikörper wurden in Mikrotiterplatte pipettiert und mit Waschpuffer gewaschen. HRP-Streptavidin wurde zugegeben und ungebundene Konjugate wurden mit Waschpuffer entfernt. TMB-Substrat wurde verwendet, um die enzymatische HRP-Reaktion sichtbar zu machen. Die Enzymreaktion wurde durch Zugabe von Säure (H₂SO₄, 0,5 N) gestoppt. Dadurch erfolgte ein Farbumschlag von blau nach gelb. Die entstandene gelbe Verbindung wurde photometrisch (EMax Plus® Microplate Reader, Molecular Devices) bei $\lambda=450\text{nm}$ gemessen. Die Intensität der Farbe ist dem Presepsin-Gehalt direkt proportional.

Der Presepsin ELISA wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt.

1.	Mikrotiterstreifen 2x mit Waschpuffer waschen.
2.	100 μl Standards/Kontrollen/verdünnte Proben in die jeweiligen Vertiefungen pipettieren und 90 Min. bei 37°C inkubieren.
3.	Aspirieren und die Platte zweimal waschen.
4.	100 μl Biotin-markierte Antikörper in jede Vertiefung pipettieren und 60 min. bei 37°C inkubieren.
5.	Aspirieren und die Platte dreimal waschen.
6.	100 μl HRP-Streptavidin Konjugat in die jeweiligen Vertiefungen pipettieren und 30 min. bei 37°C inkubieren.
7.	Aspirieren und die Platte zweimal waschen.
8.	90 μl TMB Substrat pipettieren und 15-30 Min. bei 37°C inkubieren.
9.	50 μl Stopplösung in jede Vertiefung pipettieren. Extinktion sofort im Mikrotiterplattenphotometer bei $\lambda=450\text{ nm}$ messen.
10.	Berechnung.

3.3. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit Microsoft Excel 2013 und Sigmaplot 14.0 durchgeführt. Die statistischen Auswertungen wurden mit dem (*Welchs*) *student t-test*, der *One-way-Anova* oder dem *Mann-Whitney Rank Sum Test* durchgeführt. Bei einem p-Wert von $< 0,05$ wurden die Unterschiede als statistisch signifikant betrachtet. In den Grafiken sind Unterschiede mit statistischer Signifikanz gekennzeichnet.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung der Patientenkohorte

4.1.1. Geschlecht und Alter der Patienten

In die Studie wurden 79 Patienten mit Zeichen eines SIRS oder einer Sepsis eingeschlossen, davon 23% Patientinnen und 56% Patienten (Abb.5).

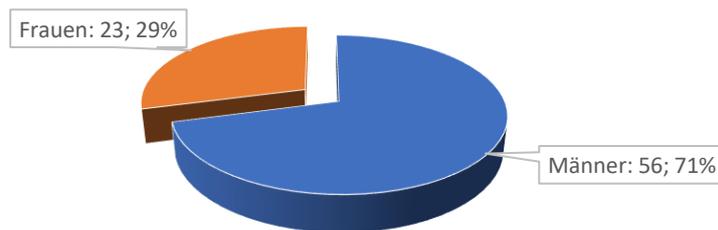


Abbildung 5. Patientenkohorte nach Geschlechtsverteilung

Das Alter der Studienpatienten lag zwischen 28 und 88 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten (55,7%) waren zwischen 51 und 70 Jahre alt. Die Abbildung 6 stellt die Patientengruppe in Bezug auf das Alter dar.

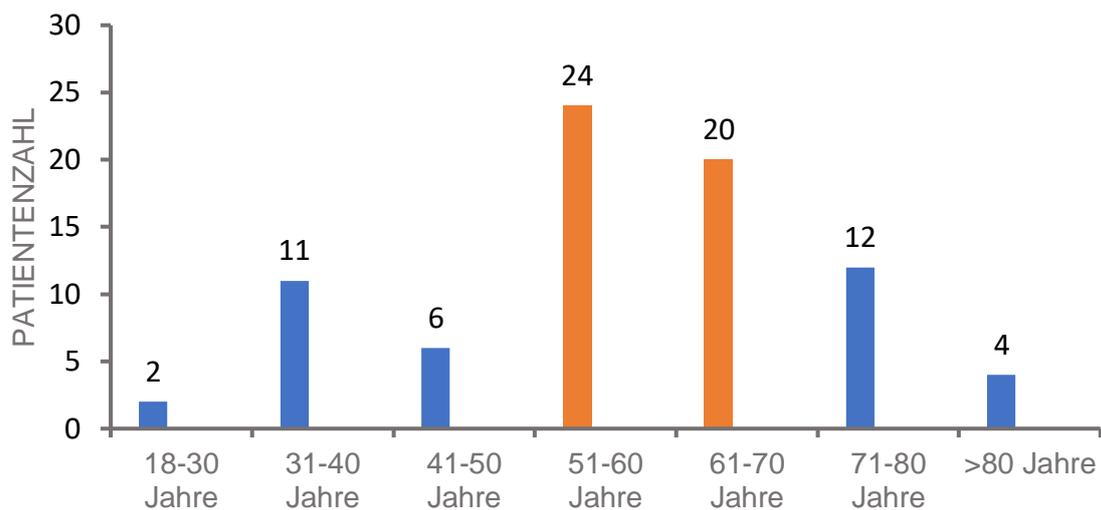


Abbildung 6. Patientenverteilung nach Alter

4.1.2. Die Lokalisation des primären Infekt-Fokus und die Komorbiditäten

Die Lokalisation des primären Infekt-Fokus in der Patientenkohorte war in 41,8% (33 Patienten) der Fälle intraabdominell, in 24% (19 Patienten) der Fälle im Respirationstrakt (meist Pneumonien) und in 15% (12 Patienten) der Patienten im Urogenitalbereich. Andere Quellen waren Fremdkörperinfektionen (8,8%), Bakteriämien (5%) und Weichteilinfektionen (3,8%). Bei einem Patienten blieb der Fokus unklar (Abb. 7).

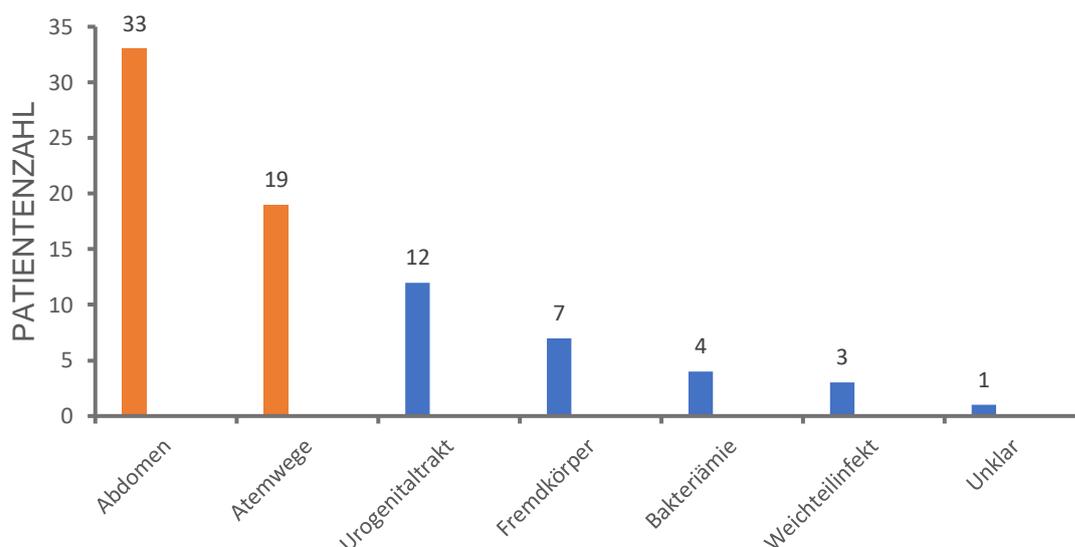


Abbildung 7. Die Lokalisation des primären Infektfokus in der Kohorte

Die häufigsten Komorbiditäten bei der Patientengruppe sind in Tabelle 7 und Abbildung 8 dargestellt. Eine Leberzirrhose war mit 39% der Fälle die häufigste Komorbidität (Abb. 9).

Tabelle 7. Die häufigsten Komorbiditäten in der Patientenkohorte

Leberzirrhose unterschiedlicher Genese (39% der Fälle)	Neoplasien (17,7% der Fälle)	Autoimmun- und rheumatologische Erkrankungen (10,13% der Fälle)	Hämatologische Erkrankungen (5,06% der Fälle)
1) Ethyl- und/oder nutritivtoxisch 2) Hämochromatose 3) Primär biliäre Cholangitis 4) Sekundär sklerosierende Cholangitis 5) Kardial bedingt 6) Kryptogen	1) Oropharynxkarzinom 2) Kolonkarzinom 3) Hepatozelluläres Karzinom 4) Pankreaskarzinom 5) Cholangiozelluläres Karzinom	1) Hashimoto Thyreoiditis 2) Systemischer Lupus erythematodes 3) Sjögren Syndrom 4) Rheumatoide Arthritis 5) Primär biliäre Cholangitis 6) Gichtarthritis 7) Morbus Still 8) Polymyalgia Rheumatica	1) Promyelozytenleukämie 2) Akute myeloische Leukämie 3) Multiples Myelom 4) Plasmoblastisches Lymphom 5) von Willebrand Faktor Syndrom

Zu den Begleiterkrankungen gehörten auch Diabetes mellitus, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Hypertriglyceridämie oder *Clostridium difficile* Kolitis. Zwei Patienten waren unter Immunsuppression mit Cyclosporin nach einer Leber- bzw. Herztransplantation.

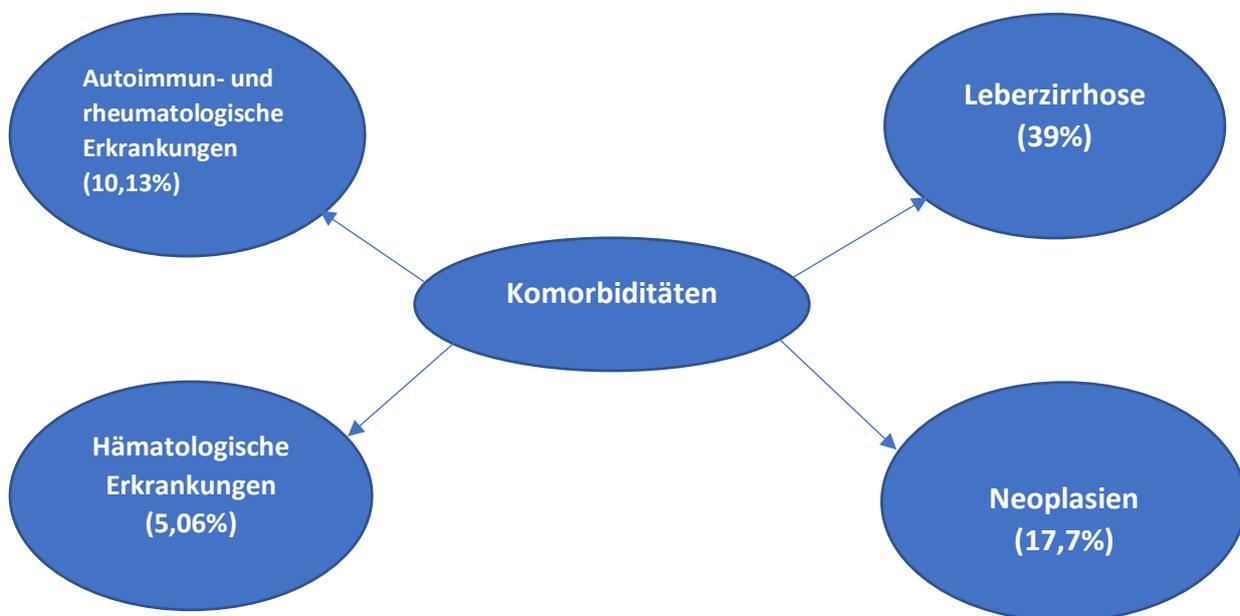


Abb. 8. Schematische Darstellung der häufigsten Komorbiditäten

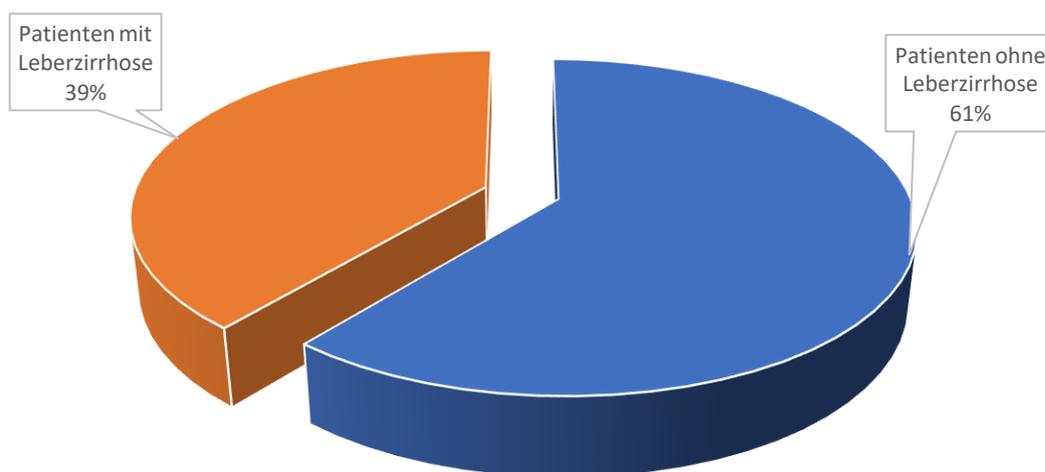


Abbildung 9. Die häufigste Komorbidität war die Leberzirrhose (39%)

4.1.3. Mikrobiologie und Antiinfektiva

Aus mikrobiologischer Sicht kann man die Patienten in drei Gruppen einteilen. In fast 70% (55 Patienten) der Fälle wurden mehrere Erreger nachgewiesen. In 24% (19 Patienten) der Fälle wurde nur ein Erreger gefunden und in 6% (5 Patienten) der Fälle waren die mikrobiologischen Befunde unauffällig (Abb. 10).

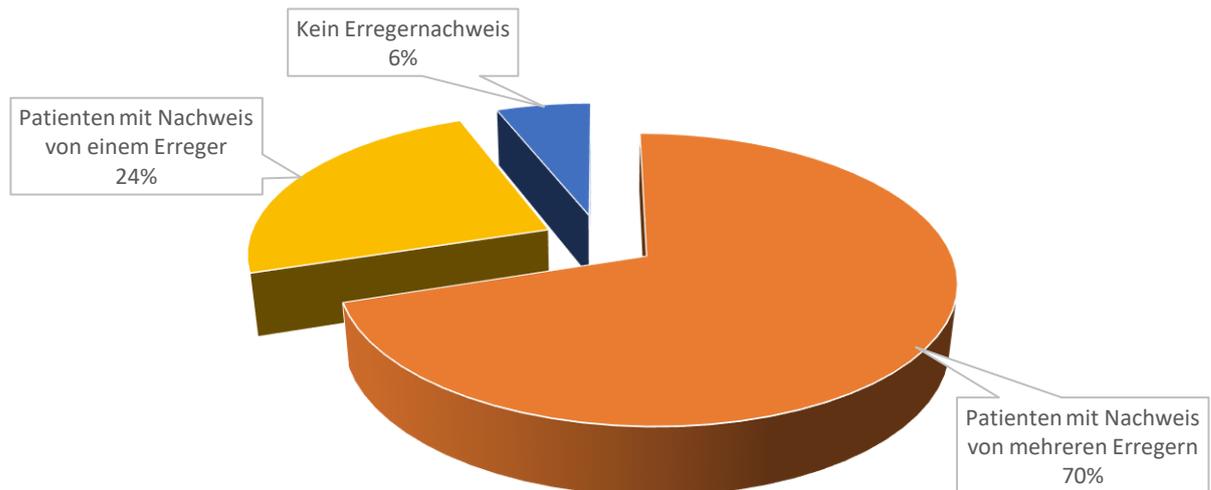


Abbildung 10. Patientenverteilung nach Anzahl der nachgewiesenen Erreger

In der Patientenkohorte wurden insgesamt 50 Arten von Mikroorganismen inklusive Viren in den verschiedenen untersuchten Proben isoliert. Als größte Keimgruppe zeigten sich Bakterien mit einem Anteil von 64%, davon 62% grampositive Arten. In 26% der Fälle wurden Pilze nachgewiesen und in 10% wurden Viren isoliert (Abb. 11 und 12). Die häufigsten grampositiven Erreger waren *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus haemolyticus*. Als gramnegative Erreger wurden *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und Klebsiellen identifiziert. Die Pilze waren durch *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Pneumocystis jirovecii* und *Aspergillus fumigatus* repräsentiert. Vereinzelt konnten auch *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida dubliniensis* oder Zygomyceten isoliert werden. Viren wurden am häufigsten durch die Herpesviridae Familie vertreten. In Einzelfällen wurden auch Coronaviren isoliert.

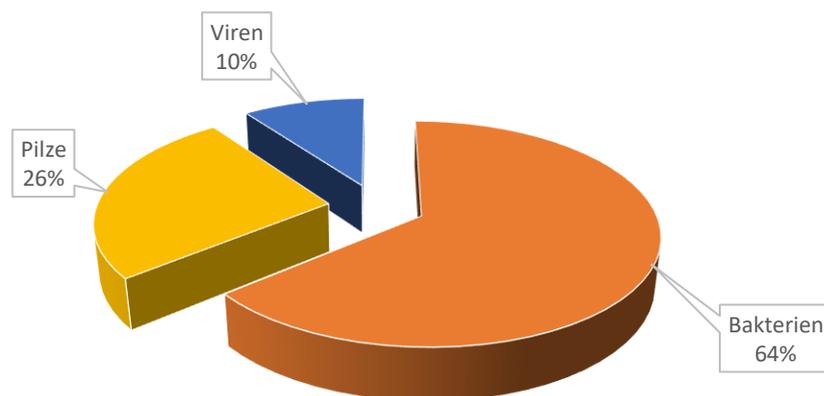


Abbildung 11. Verteilung der identifizierten Mikroorganismen in der Patientenkohorte

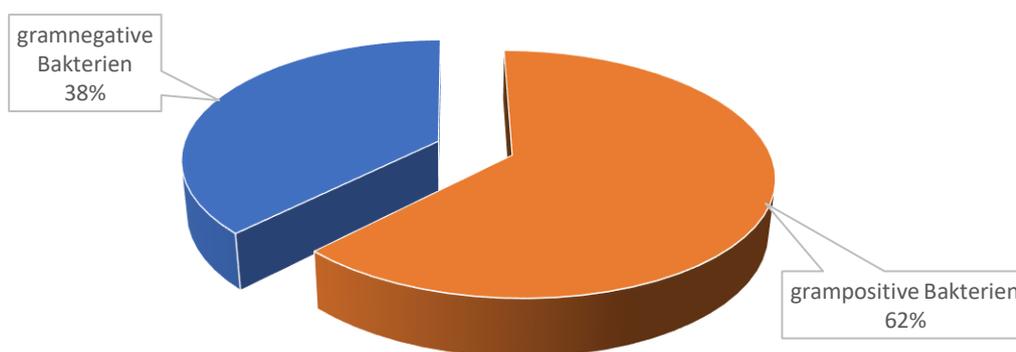


Abbildung 12. Gruppierung der Bakterien nach Gram-Färbung

Von allen Patienten der Studie wurde eine Blutentnahme zur Durchführung einer Blutkultur vorgenommen. Bei 45% der Fälle konnte man keine Erreger vermehren, d.h. die Blutkultur war negativ. Dieses Ergebnis bestätigen auch Studien von Phua et al und Ladewig (90,91) (Abb. 13).

Bei den Patienten mit Erregernachweis in der Blutkultur wurden insgesamt 20 Spezies identifiziert. In mehr als der Hälfte (65%) der positiven Blutkulturen waren grampositive, in 15% gramnegative Bakterien nachweisbar. In 15% der Fälle konnten gramnegative Bakterien nachgewiesen werden. Ebenfalls in 15% der Fälle handelte es sich um eine Fungämie. Eine Virämie mit Nachweis von Epstein-Barr-Viren konnte nur in einem Fall bestätigt werden.

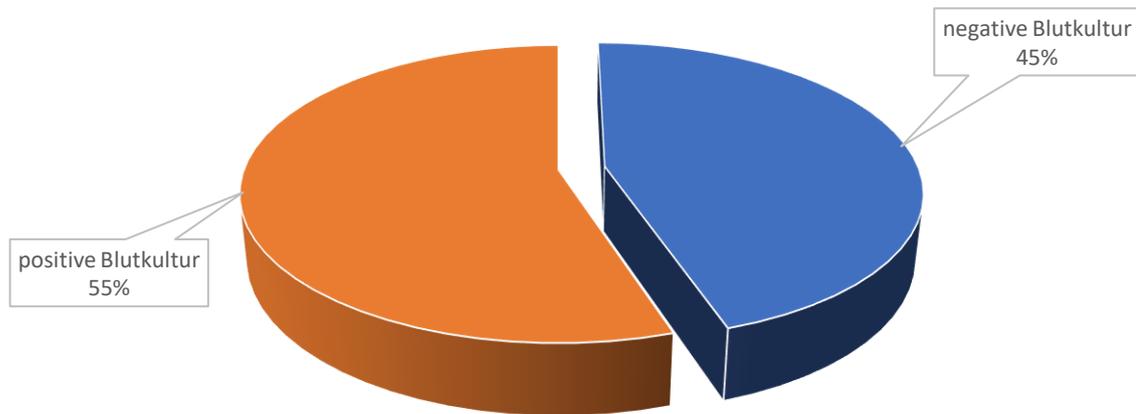


Abbildung 13. Fast die Hälfte der Blutkulturen in unserer Patientenkohorte waren negativ

Zur Behandlung der Patienten in der Studie wurden 23 verschiedene Antiinfektiva verwendet. Alle Patienten erhielten mindestens ein Antibiotikum. 34% der Patienten (27) wurden zusätzlich mit Antimykotika behandelt und 9% der Teilnehmer (7 Patienten) erhielten zusätzlich ein Virostatikum. (Abb. 14).

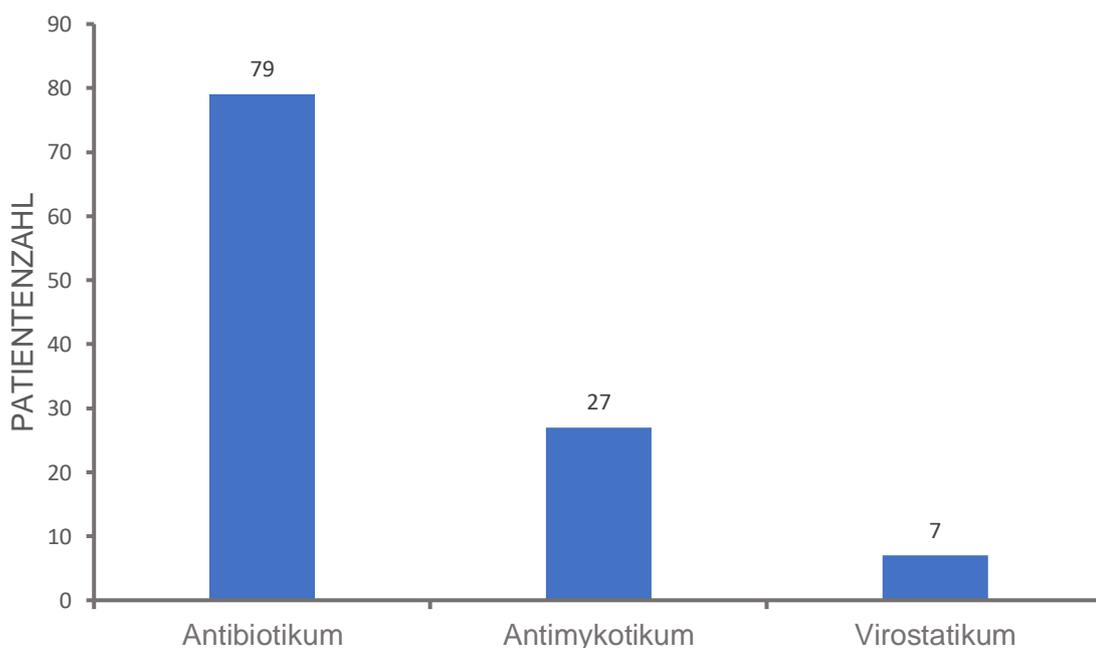


Abbildung 14. Antimikrobielle Therapie der Studienpatienten

Ergebnisse

Das am häufigsten verordneten Antibiotikum war Meropenem gefolgt von Piperazillin/Tazobactam und Vancomycin. Antimykotisch wurden die Patienten mit Caspofungin oder Fluconazol behandelt. Als Virostatika wurden Aciclovir und Entecavir eingesetzt. Ein Patient mit Zustand nach Hepatitis B war unter Dauermedikation mit Entecavir. Eine Übersicht aller Therapeutika ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8. Verordnete Antiinfektiva zur Sepsistherapie

Antibiotika	Antimykotika	Virostatika
Meropenem (59,5%)	Caspofungin (20,2%)	Aciclovir (7,6%)
Piperazillin/Tazobactam (51,9%)	Fluconazol (15,2%)	Entecavir (1,3%)
Vancomycin (36,7%)	Voriconazol (1,3%)	
Linezolid (15,2%)	Amphotericin B (1,3%)	
Tigecyclin (2,5%)		
Clindamycin (6,3%)		
Clarithromycin (17,7%)		
Flucloxacillin (3,8%)		
Ciprofloxacin (6,3%)		
Cotrimoxazol (7,6%)		
Daptomycin (2,5%)		
Ampicillin (1,3%)		
Metronidazol (3,8%)		
Rifampicin (1,3%)		
Levofloxacin (1,3%)		
Amoxicillin/Clavulansäure (2,5%)		
Penicillin G (1,3%)		

4.1.4. Schweregrad der Sepsis und Mortalität

Die Studienpatienten wurden in drei Diagnosegruppen eingeteilt. In 46% (36 Patienten) der Fälle handelte sich um ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) ohne weitere Komplikationen. In 19% (15 Patienten) der Fälle lag eine Sepsis vor und in 35% (28 Patienten) der Fälle wurde ein septischer Schock diagnostiziert (Abb. 15).

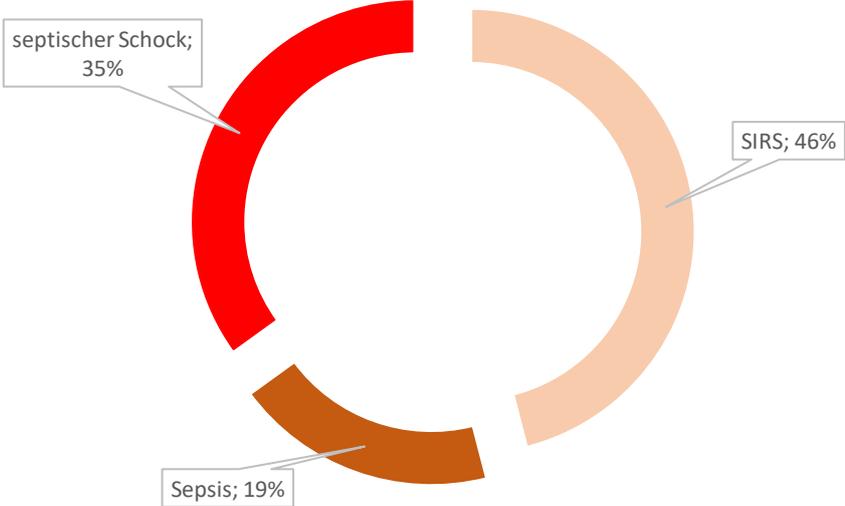


Abbildung 15. Einteilung der Patientengruppe nach Schweregrad des Infektes

In der Patientenkohorte lag die Sterblichkeitsrate bei 22,78% (Abb.16).

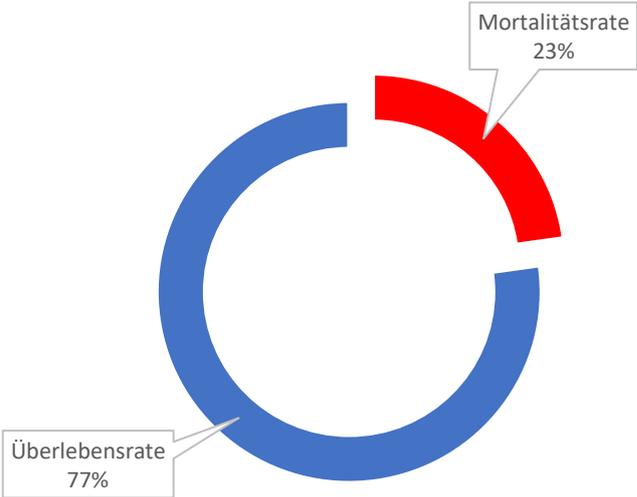


Abbildung. 16. Schematische Darstellung der Sterblichkeitsrate in unserer Patientenkohorte

4.2. Calprotectin (S100A8/A9) als potentieller Biomarker der Sepsis

Obwohl in den letzten Jahrhunderten Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Sepsis gemacht werden konnten, bleiben die aktuellen diagnostischen Möglichkeiten unspezifisch. Aktuelle Biomarker der Sepsis haben ihre Limitationen (z. B. können sie nicht zur Unterscheidung zwischen infektiöser und nichtinfektiöser Ursache einer Sepsis verwendet werden, können keine Aussage bezüglich einer möglichen Blutbahninfektion geben, können nicht zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Infekt-Foki oder verschiedenen Ursachen einer Sepsis verwendet werden), deswegen werden neue serologische Marker benötigt (114). Calprotectin kommt in allen Zellen, Geweben und Flüssigkeiten des Körpers vor und gehört zu den S100-Proteinen und wird bei Entzündungsreaktionen aus neutrophilen Granulozyten sezerniert (91). Deswegen wurde die Relevanz von Calprotectin im Serum als potentieller Biomarker einer Sepsis überprüft (115). Der angegebene Referenzbereich für Calprotectin bei gesunden Erwachsenen liegt bei $<3 \mu\text{g/ml}$ (116).

4.2.1. Calprotectin und der Schweregrad der Sepsis

In der Kohorte der an SIRS/Sepsis erkrankten Patienten zeigten sich bei bis zu 65% der Fälle erhöhte Calprotectin-Werte. Im Median betrug der Calprotectin-Spiegel $6,32 \mu\text{g/ml}$. Der höchste Calprotectin-Spiegel wurde mit $4730 \mu\text{g/ml}$, der niedrigste mit $0,140 \mu\text{g/ml}$ im Serum bestimmt (Tabelle 9).

Tabelle 9. Calprotectin-Serum-Spiegel bei Patienten mit Sepsis innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation

n = 79	Calprotectin $\mu\text{g/ml}$
Median	6,32
Minimum	0,140
Maximum	4730

Abbildung 17 zeigt die im Serum der Studienpatienten ermittelten Calprotectin-Werte abhängig von der Kategorie der SIRS/Sepsis. Bei allen drei Schweregraden war der Median des Serum-Calprotectin gegenüber dem Referenzbereich (rote Linie; $3 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis wurden auch ansteigende Werte für Calprotectin beobachtet. Tabelle 10 zeigt den Median der Verteilung bei

verschiedenen Formen von SIRS/Sepsis. Diese Daten zeigen, dass Calprotectin ein nützlicher Marker für die Diagnose eines SIRS oder einer Sepsis sein kann.

Tabelle 10. Der Median von Calprotectin bei den verschiedenen Formen von SIRS/Sepsis

Schweregrad	Calprotectin (µg/ml)
SIRS (n=36)	4,02
Sepsis (n=15)	7,10
Septischer Schock (n=28)	11,33

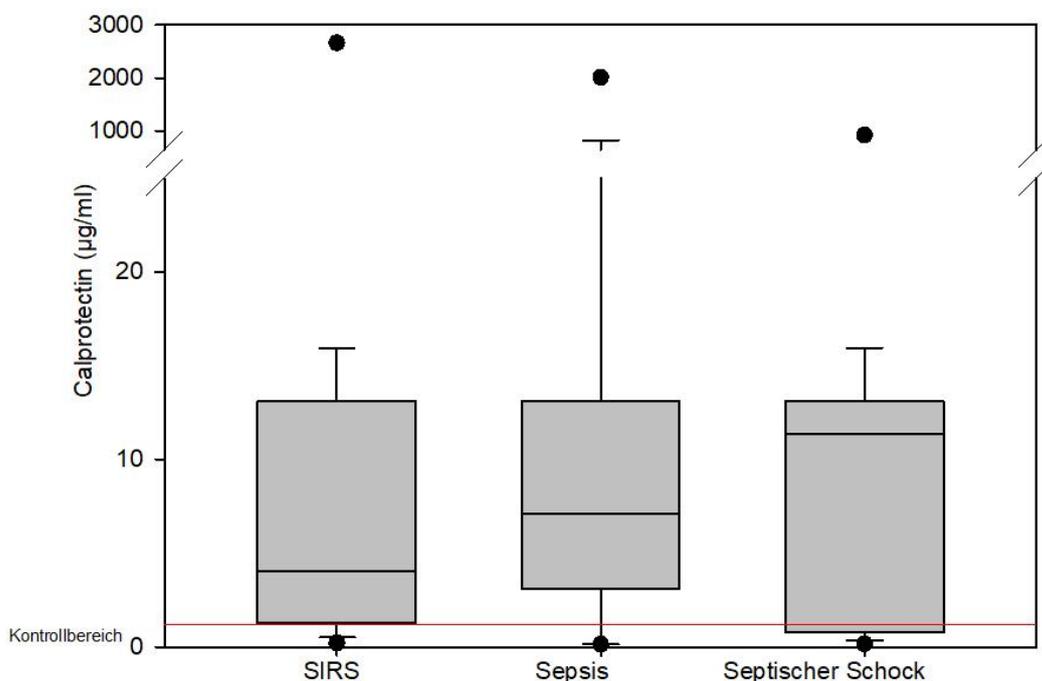


Abbildung 17. Der Calprotectin-Spiegel bei Patienten mit verschiedenen Formen von Sepsis (n=36, 15, bzw. 28). Der Referenzbereich (<3µg/ml) ist mit einer roten Linie markiert.

4.2.2. Calprotectin und die Lokalisation des auslösenden Infekt-Fokus

Eine schnelle Identifikation des ursächlichen Infekt-Fokus ist wichtig für eine gezielte Behandlung und verbessert die Prognose des Patienten (92). Ob Calprotectin eine Differenzierung zwischen verschiedenen Infektherden erlaubt, wurde im Folgenden untersucht:

Bezüglich der Lokalisation des auslösenden Infekt-Fokus zeigten die Patienten mit abdominellen und urogenitalen Infektionen die höchsten Calprotectin Werten. Die Patienten mit respiratorischem Infekt-Fokus, Weichteilinfektionen oder mit Fremdkörper-assoziierten Infektherden hatten niedrigere Werte. Diese Ergebnisse zeigen, dass Calprotectin ein guter serologischer Marker für eine abdominelle oder urogenitale Sepsis sein könnte. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit abdomineller Sepsis und respiratorischer Sepsis (Abb. 18). Tabelle 11 stellt den Median in der Patientenkohorte in Bezug auf die Lokalisation des ursächlichen Infekt-Fokus dar.

Tabelle 11. Calprotectin-Spiegel (Median) bei Patienten mit SIRS/Sepsis in Bezug auf die Lokalisation des ursächlichen Infekt-Fokus

Lokalisation	Calprotectin (µg/ml)
Abdominell (n=33)	7,63
Atemwege (n=19)	1,33
Urogenital (n=12)	11,57
Sonstiges (n=15)	3,34

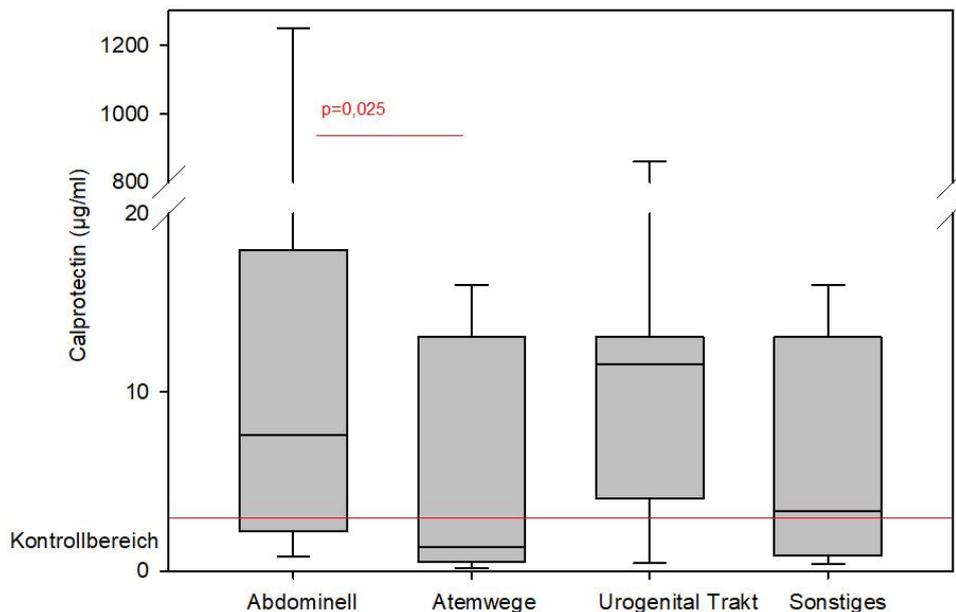


Abbildung 18. Calprotectin Werte bei den SIRS/Sepsis-Patienten mit verschiedenen Lokalisationen der Infekt-Foci (Abdominell, n=33; Atemwege, n=19; Urogenital, n=12; Sonstiges, n=15)

4.2.3. Calprotectin bei Pankreatitis

Da die Studie auf unserer gastroenterologischen Intensivstation durchgeführt wurde, konnten wir in die Kohorte auch 12 Patienten mit Pankreatitis einschließen. Somit konnte untersucht werden, ob Calprotectin ein guter Marker für septische Patienten mit Pankreatitis ist. Es zeigten sich statistisch signifikant höhere Werte bei septischen Patienten mit Pankreatitis im Vergleich zu den anderen Gruppen der SIRS/septischen Patienten (Abb. 19). Tabelle 12 zeigt den Median der Pankreatitis-Gruppe im Vergleich zu allen anderen Formen von SIRS/Sepsis.

Tabelle 12. Calprotectin-Spiegel bei Patienten mit SIRS/Sepsis – Vergleich der Patienten mit Pankreatitis mit anderen SIRS/septischen Patienten

Form der SIRS/Sepsis	Median ($\mu\text{g/ml}$)
SIRS (n=30)	2,27
Sepsis (n=14)	6,62
Septischer Schock (n=23)	11,33
Pankreatitis (12)	13,08

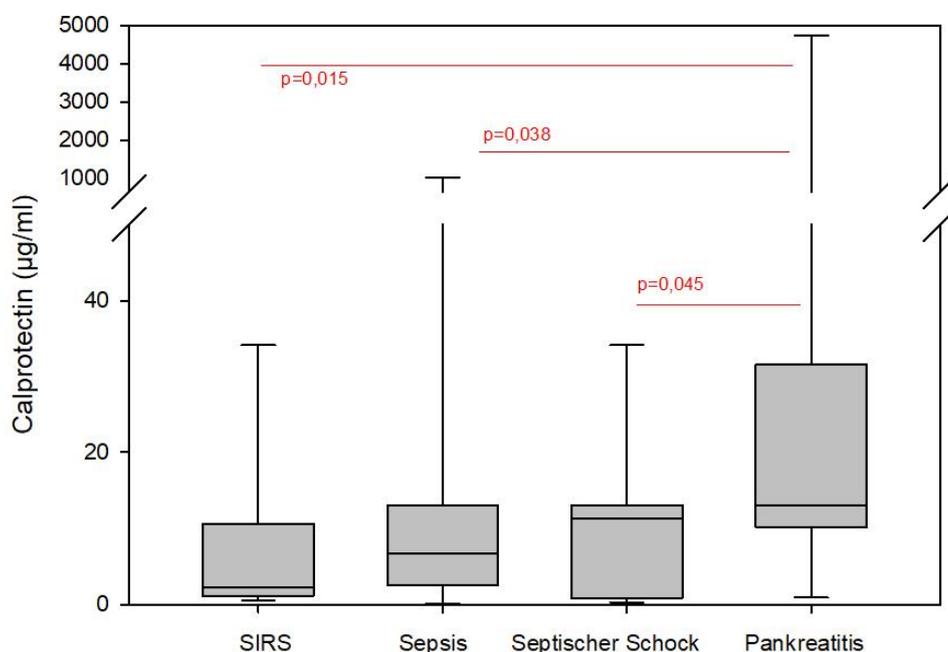


Abbildung 19. Der Calprotectin-Spiegel bei septischen Patienten mit Pankreatitis im Vergleich mit anderen Ursachen einer Sepsis (SIRS, n=30; Sepsis, n=14; septischer Schock, n=23; Pankreatitis, n=12)

Um die Relevanz von Calprotectin als Marker für die Einschätzung des Schweregrades einer Pankreatitis zu evaluieren, wurden die Patienten mit Pankreatitis in zwei Gruppen, nach Schweregrad der Erkrankung (milde und nekrotisierende Form nach der Atlanta Klassifikation (93)), eingeteilt. Interessanterweise zeigte sich eine Assoziation zwischen dem Calprotectin-Spiegel und dem Schweregrad der Pankreatitis. Die Calprotectin-Spiegel waren höher bei der Patienten-Kohorte mit nekrotisierender Pankreatitis im Vergleich zu den Patienten mit einer milden Form der Erkrankung (Abb.20). Lediglich ein Patient mit einer milden Pankreatitis wies einen stark erhöhten Calprotectin-Wert (4730 $\mu\text{g/ml}$) auf. Interessanterweise hatte dieser Patient chronische Pankreasnekrosen und litt zum Zeitpunkt der Blutentnahme an einem akuten milden Schub, was die erhöhten Calprotectin-Werte erklären könnte. Diese Daten zeigen, dass Calprotectin ein guter Marker für Pankreasnekrosen ist. Tabelle 13 stellt den Median der Calprotectin-Spiegel im Serum abhängig von der Form der Pankreatitis dar.

Tabelle 13. Calprotectin-Spiegel bei Patienten mit milder und nekrotisierender Pankreatitis

Form der Pankreatitis	Median ($\mu\text{g/ml}$)
Milde Pankreatitis (n=6)	13,08
Nekrotisierende Pankreatitis (n=6)	17,99

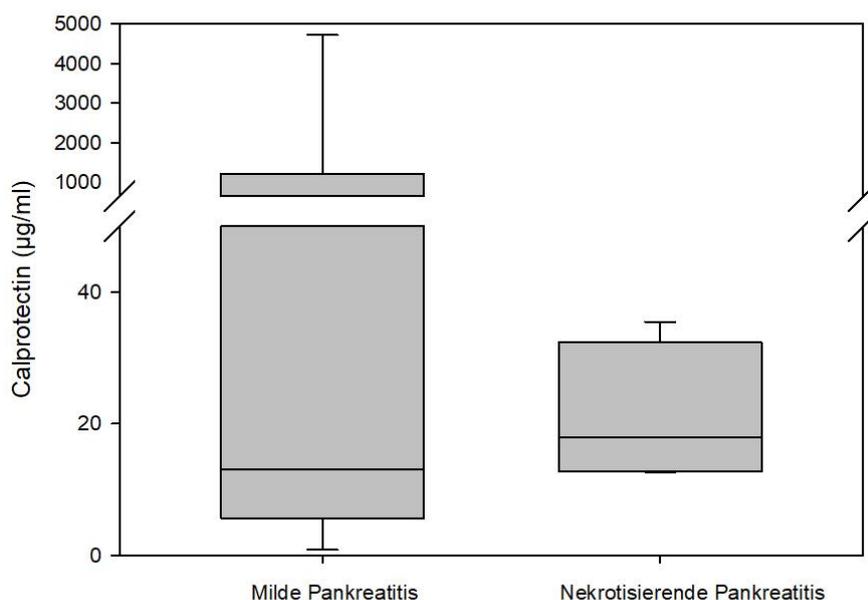


Abb. 20. Der Calprotectin-Spiegel bei septischen Patienten mit milder (n=6) und nekrotisierender Pankreatitis (n=6)

Die Ergebnisse zeigen, dass Calprotectin ein guter Marker für eine abdominelle Sepsis ist. Hohe Calprotectin-Werte fanden sich v.a. bei septischen Pankreatitis-Patienten. Zusätzlich könnte sich Calprotectin auch zur Detektion von Nekrosen eignen, da sehr hohe Calprotectin Werte bei Patienten mit Pankreasnekrosen gemessen wurden. Damit könnte das Protein zukünftig im klinischen Alltag bei einer Vermutung einer solchen Pathologie eingesetzt werden.

4.2.4. Calprotectin und Mikrobiologie

Da eine Sepsis oft mit positiven Blutkulturen assoziiert ist, wurde weiterhin untersucht, ob Calprotectin ein potentieller Marker für das Vorhandensein einer Bakteriämie ist. Unsere Kohorte wurde in zwei Gruppen (Patienten mit auf Keime positiven und negativen Blutkulturen) aufgeteilt. Danach wurde untersucht, ob die Calprotectin-Konzentrationen im Serum ein Hinweis für eine Blutbahninfektionen sind. In der Studie hatten 55% der Patienten positive Blutkulturen. Die Calprotectin-Konzentrationen bei Patienten mit negativen Kulturen im Vergleich zu den Patienten mit positiven Kulturergebnissen waren erhöht (Abb. 21). Weiterhin wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen den Calprotectin-Werten und der Anzahl an verschiedenen Keimen im Blut besteht. Hierzu wurden die Patienten in drei Gruppen (Patienten mit negativen Kulturen, Patienten mit Nachweis nur von einem Keim im Blut und Patienten mit mindestens zwei Keimen im Blut) eingeteilt. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen (Abb. 22, Tabelle 14 und 15).

Tabelle 14. Calprotectin-Spiegel bei SIRS/Sepsis-Patienten mit negativen und positiven Blutkulturen

Blutkultur	Median (µg/ml)
Negativ (n=37)	12,32
Positiv (n=42)	3,76

Ergebnisse

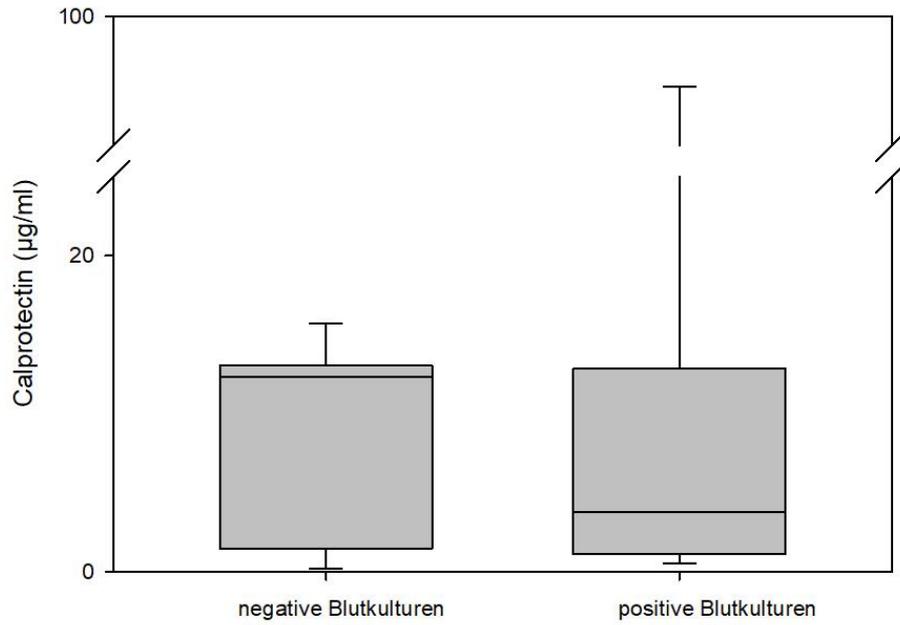


Abbildung 21. Die Calprotectin-Konzentrationen bei Patienten mit (n=42) und ohne (n=37) Nachweis von Blutkeimen

Tabelle 15. Der Median von Calprotectin bei der Patienten-Kohorte in Korrelation mit der Anzahl an Keimen im Blut

Keimzahl im Blut	Calprotectin (µg/ml)
0 (n=37)	12,32
1 (n=28)	3,76
>1 (n=14)	2,93

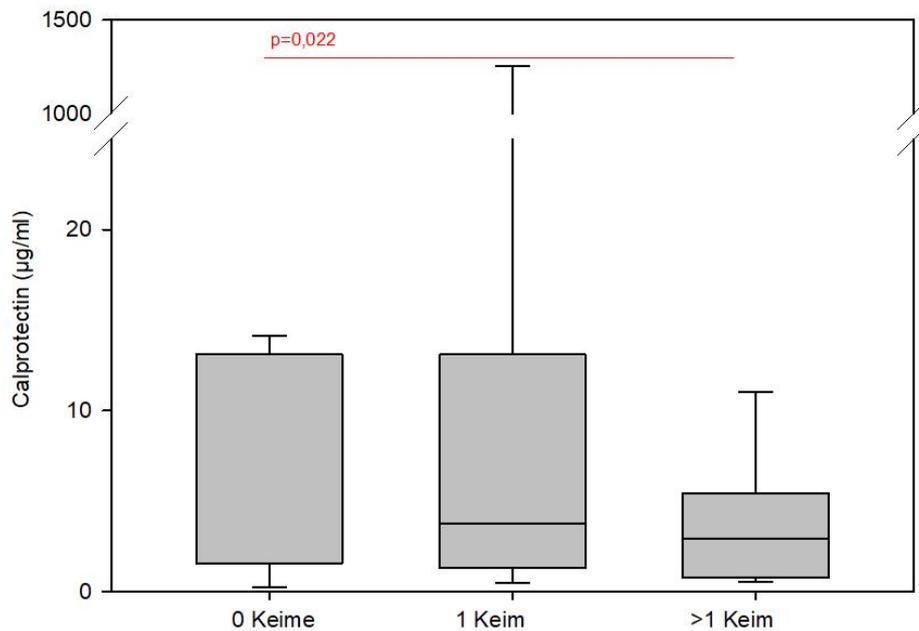


Abbildung 22. Die Calprotectin-Werte bei Patienten mit negative Blutkulturen (n=37), Nachweis nur von einem Blut-Keim (n=28) und von Patienten mit Nachweis von mehreren Blut-Keimen (n=14)

Zusammenfassend konnten unseren Ergebnissen zeigen, dass höhere Serum-Calprotectin-Werte eher mit dem Nichtvorhandensein einer Blutbahninfektion assoziiert sind.

4.2.5. Calprotectin und Leberzirrhose

Da 39% aller Patienten in der Kohorte eine Leberzirrhose als Begleiterkrankung hatten, wurden die Calprotectin-Konzentrationen bei dieser Patienten-Gruppe bestimmt und die Werte mit den Patienten ohne Leberzirrhose verglichen. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit Leberzirrhose das Immunsystem beeinträchtigt ist (94–98). Bestimmte S100-Proteine, einschließlich S100A7, S100A12, S100A8 und S100A9, und auch Calprotectin (S100A8/A9), spielen eine Schlüsselrolle bei der angeborenen Immunantwort (99). Der Verlauf einer fortgeschrittenen Zirrhose, unabhängig von ihrer Ätiologie, wird durch eine Zirrhose-bedingte Immunsuppression kompliziert. Daher stellt sich die Frage, ob Calprotectin ein besserer Marker bei septischen Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den üblichen Markern CRP oder PCT sein kann.

Patienten mit SIRS/Sepsis und Leberzirrhose in der Kohorte hatten signifikant niedrigere Calprotectin-Werte im Vergleich zu den septischen Patienten ohne Zirrhose.

Daher stellt Calprotectin keinen besseren Marker im Vergleich zu CRP und PCT bezüglich der Diagnose einer Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose dar (Abb. 23).

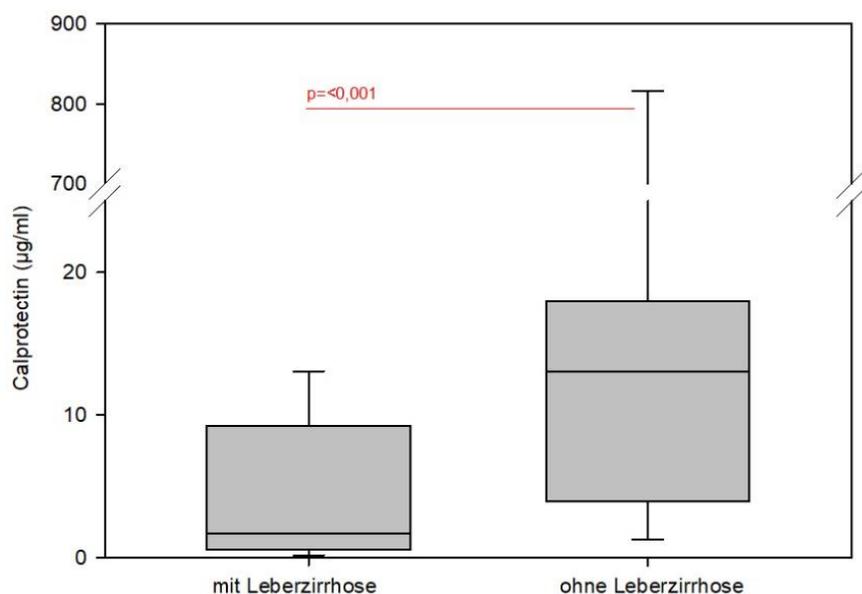


Abbildung 23. Die Calprotectin-Konzentrationen bei Patienten mit (n=31) und ohne (n=48) Leberzirrhose

4.2.6. Calprotectin als prognostischer Marker bei septischen Patienten

Im nächsten Schritt untersuchten wir, ob der Calprotectin-Spiegel bei SIRS/septischen Patienten eine Rolle als prognostischer Marker spielt. Abbildung 24 zeigt die Calprotectin-Spiegel von Patienten mit und ohne Leberzirrhose in Bezug auf das Überleben. Die überlebenden Patienten ohne Leberzirrhose hatten signifikant höhere Calprotectin-Werte im Vergleich zu den Überlebenden mit Leberzirrhose. In der Leberzirrhose-Gruppe zeigte sich eine geringe Korrelation zwischen dem Calprotectin-Spiegel und der Mortalität. Die verstorbenen Patienten hatten erhöhte Calprotectin-Werte. Bei den Patienten ohne Leberzirrhose zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Calprotectin-Spiegel und der Mortalität (Tabelle 16).

Tabelle 16. Calprotectin-Spiegel (Median) bei SIRS/Sepsis-Patienten mit und ohne Leberzirrhose in Bezug auf Überleben und Sterblichkeit

	Calprotectin (µg/ml)
Überleben mit LZ* (n=15)	0,88
Überleben ohne LZ (n=40)	13,08
Exitus mit LZ (n=16)	3,25
Exitus ohne LZ (n=8)	13,08

*Leberzirrhose

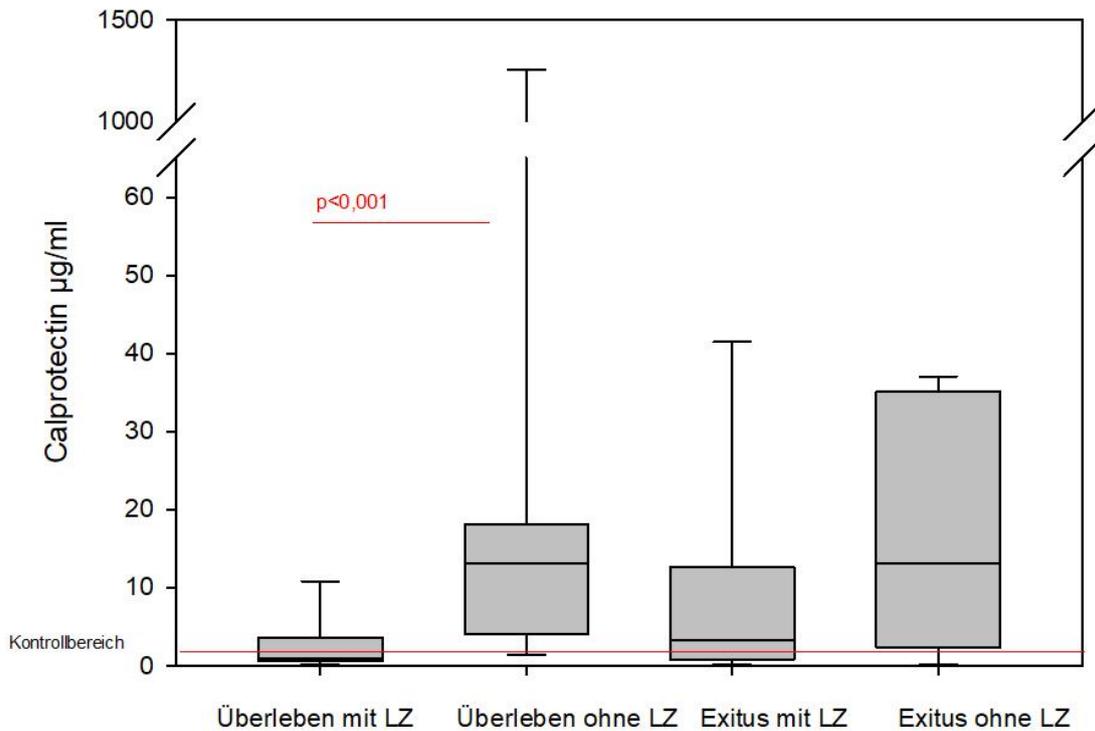


Abbildung 24. Die Calprotectin-Konzentrationen bei überlebenden (mit LZ, n=15; ohne LZ, n=40) und verstorbenen (mit LZ, n=16; ohne LZ, n=8) Patienten mit und ohne Leberzirrhose (LZ)

4.2.7. Serum Calprotectin in Sepsis. Fazit.

Calprotectin im Serum ist ein veritabler Marker für die Diagnose einer abdominellen Sepsis, insbesondere bei einer Pankreatitis. Ein hoher Calprotectin-Spiegel gibt einen Hinweis auf einen nekrotisierenden Verlauf einer Pankreatitis.

Bezüglich der Blutbahninfektionen kann gesagt werden, dass höhere Calprotectin-Konzentrationen für das Fehlen einer Bakteriämie, Virämie oder Fungämie sprechen.

4.3. S100A12 als potentieller Biomarker der Sepsis

Als zweiten potentiellen Biomarker einer Sepsis untersuchten wir das S100A12-Protein. Die Genexpression von S100A12 beim Menschen ist fast vollständig auf neutrophile Granulozyten beschränkt und kann als Indikator für ihre Aktivität angesehen werden (78,100).

4.3.1. S100A12 und der Schweregrad der Sepsis

Es wurde beschrieben, dass die mittleren Serum-S100A12-Spiegel gesunder Kontrollpatienten im Bereich von 10 ng/ml bis 75 ng/ml liegt (78,101–104). Gegenüber diesem Referenzbereich wiesen nur 25% der Proben unserer Studie erhöhte S100A12-Werte auf. Im Median betrug der S100A12-Spiegel 30,15 ng/ml im Serum. Der höchste S100A12-Spiegel wurde mit 605,74 ng/ml bei einem septischen Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und Sjögren-Syndrom gemessen. Bei einem Patienten mit Promyelozytenleukämie und neutropenischem Fieber war S100A12 nicht nachweisbar (Tabelle 17). Eine Neutropenie kann den nicht nachweisbaren Wert von S100A12 in diesem speziellen Fall erklären.

Tabelle 17. S100A12-Serum-Spiegel (Median) bei Patienten mit SIRS/Sepsis innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation

n = 79	S100A12 [ng/ml]
Median	30,15
Minimum	0
Maximum	605,74

Abbildung 25 zeigt die S100A12-Werte bei drei Kategorien der Sepsis. Der Kontrollbereich liegt zwischen 10-75ng/ml. Obwohl in 75% der Fälle die S100A12-Werte innerhalb der normalen Grenzen liegen, ist ein schwacher Anstieg der S100A12-Konzentrationen einhergehend mit dem Schweregrad der Sepsis erkennbar. Tabelle 18 zeigt den Median der verschiedenen SIRS/Sepsisformen.

Tabelle 18. Der Median von S100A12 bei den verschiedenen Formen von SIRS/Sepsis in unserer Patientenkohorte

Form der Sepsis	S100A12 (ng/ml)
SIRS (n=36)	23,33
Sepsis (n=15)	23,61
Septischer Schock (n=28)	37,68

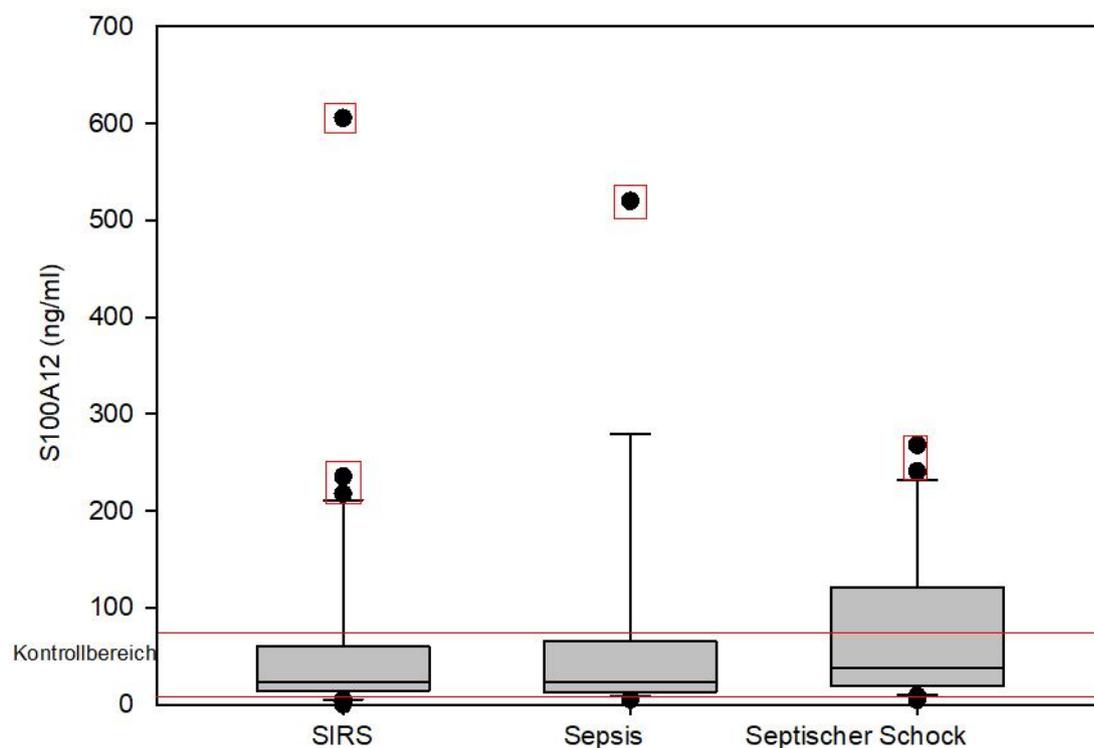


Abbildung 25. Die S100A12-Konzentrationen bei Patienten mit verschiedenen Formen der SIRS/Sepsis (n=36, 15, bzw. 28). Die mit rot markierten Werten sind von Patienten mit abdominellem Infekt-Fokus oder rheumatologischen Komorbiditäten

4.3.2. S100A12 und der auslösenden Infekt-Fokus einer Sepsis

Weiterhin wurde untersucht, ob der S100A12-Spiegel auf den jeweiligen Infekt-Fokus oder andere Krankheiten Rückschlüsse zulässt. Deutlich erhöhte S100A12-Werte wurden bei den Patienten mit abdominellem Infekt-Fokus oder bei Patienten mit rheumatologischen System-Erkrankungen als Komorbidität beobachtet (Abb. 25)

Ergebnisse

Im Vergleich zu Patienten mit respiratorischem Infekt-Fokus, Weichteilinfektionen oder Fremdkörper-assoziierten Infekt-Fokus waren bei Patienten mit abdominellem oder urogenitalem Fokus höhere S100A12-Konzentrationen nachweisbar (Abb. 26, Tabelle 19). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Calprotectin-Daten (siehe Kapitel 4.2.2.).

Tabelle 19. Der Median von S100A12 in der Kohorte in Bezug auf die Lokalisation des ursächlichen Infekt-Fokus

Lokalisation	S100A12 (ng/ml)
Abdominell (n=33)	40,09
Atemwege (n=19)	22,77
Urogenital (n=12)	36,58
Sonstiges (n=15)	21,25

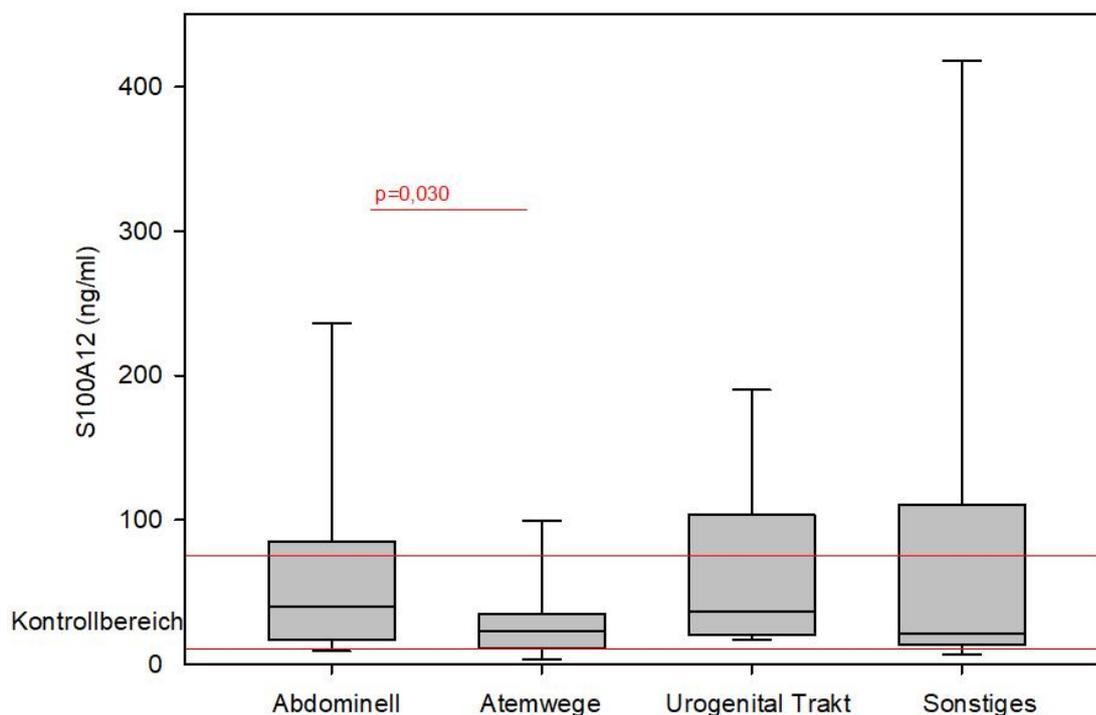


Abb. 26. S100A12-Werte bei den Sepsis-Patienten mit verschiedenen Infekt-Foki (Abdominell, n=33; Atemwege, n=19; Urogenital, n=12; Sonstiges, n=15)

Diese Daten zeigen, dass S100A12 einen sehr guten Marker für eine abdominelle Sepsis darstellt.

4.3.3. S100A12 bei Pankreatitis

Da die Patienten mit einer abdominalen Sepsis die höchsten S100A12-Konzentrationen zeigten, wurde analysiert, ob das Protein spezifisch bei bestimmten intraabdominellen Infekt-Foki erhöht ist. Ähnlich wie für Calprotectin, wurden sehr hohe Werte bei Sepsis-Patienten mit Pankreatitis beobachtet. Der S100A12-Spiegel der Sepsis-Patienten mit Pankreatitis war signifikant höher als bei allen anderen Patienten der Kohorte (Abb. 27, Tabelle 20).

Tabelle 20. Der Median von S100A12 in der Pankreatitis-Kohorte im Vergleich zu den anderen SIRS/septischen Patienten

Form der Sepsis	S100A12 (ng/ml)
SIRS (n=30)	20,31
Sepsis (n=14)	23,19
Septischer Schock (n=23)	30,80
Sepsis bei Pankreatitis (n=12)	133,37

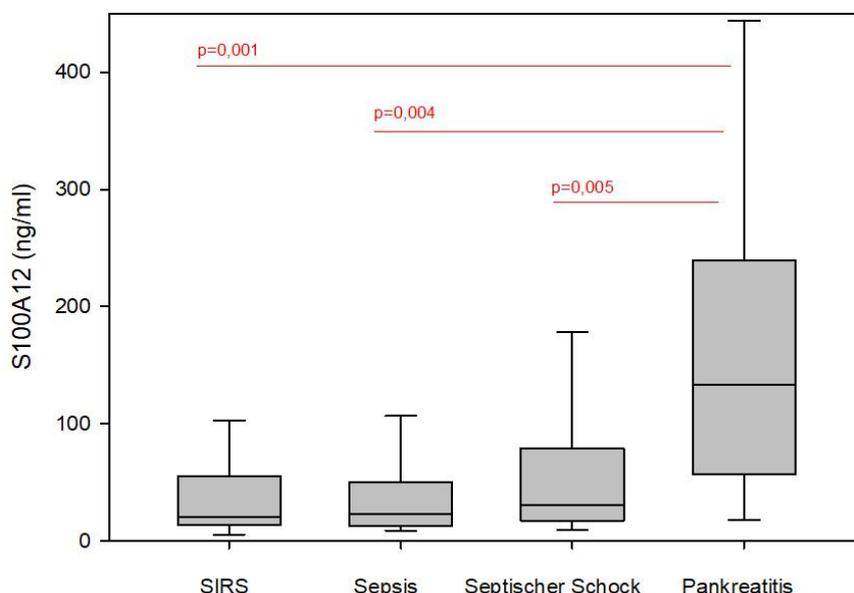


Abbildung 27. Die S100A12-Werte bei septischen Patienten mit Pankreatitis im Vergleich zu den anderen SIRS/Sepsis-Formen unserer Kohorte (SIRS, n=30; Sepsis, n=14; septischer Schock, n=23; Pankreatitis, n=12)

Da der S100A12-Spiegel in Sepsis-Patienten mit Pankreatitis stark erhöht war, untersuchten wir in einem weiteren Schritt, ob ein Zusammenhang zwischen der S100A12-Konzentration und dem Schweregrad der Pankreatitis besteht. Wie schon bei der Calprotectin-Analyse erwähnt, wurden die Patienten nach dem Schweregrad der Pankreatitis (nach der Atlanta Klassifikation (93)) in zwei Gruppen geteilt. Die Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis hatten statistisch signifikant höhere S100A12-Werte im Vergleich zu den Werten von Patienten mit einer milden Form (Tabelle 21 und Abb. 28). Unsere Ergebnisse zeigen daher, dass das S100A12-Protein sowohl für die Diagnose einer Pankreatitis als auch für die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung wichtig ist.

Tabelle 21. Der Median von S100A12 bei Patienten mit milder und nekrotisierender Pankreatitis

Form der Pankreatitis	Median (ng/ml)
Milde Pankreatitis (n=6)	62,18
Nekrotisierende Pankreatitis (n=6)	235,29

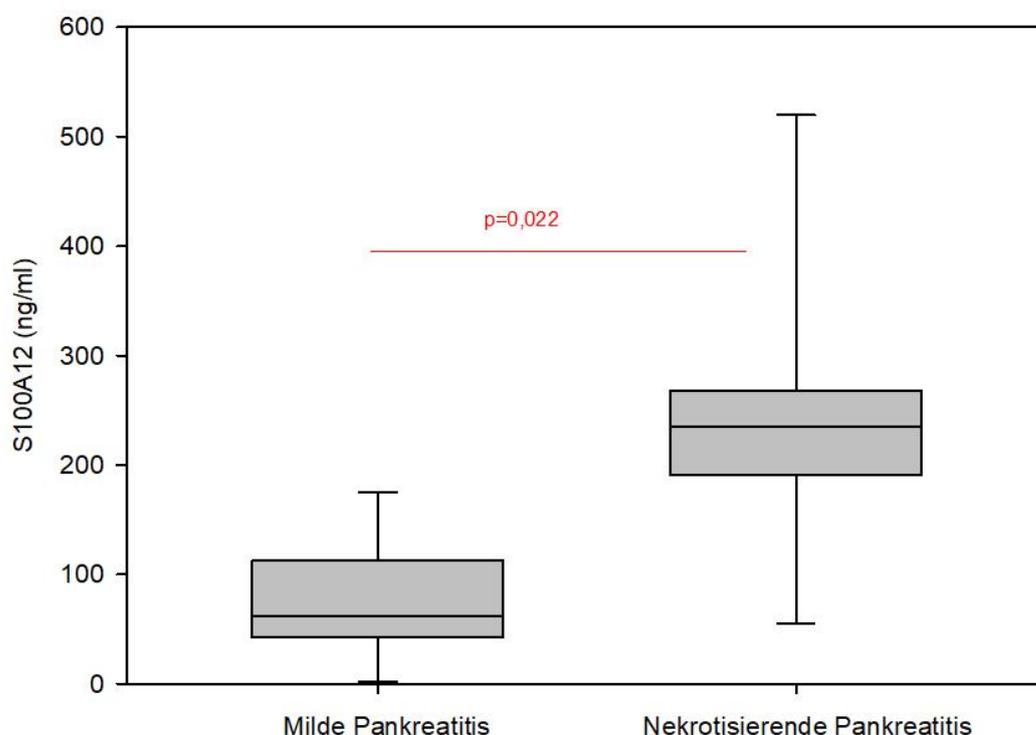


Abbildung 28. S100A12-Konzentrationen bei septischen Patienten mit milder (n=6) und nekrotisierender Pankreatitis (n=6)

4.3.4. S100A12 und Mikrobiologie

Eine mikrobiologische Untersuchung des Blutes dauert bis zu fünf Tage und bei Pilzen bis zu acht Tage. Daher stellt sich die Frage, ob S100A12 ein serologischer Marker für eine Bakteriämie, Virämie oder Fungämie sein könnte und schnellere Ergebnisse liefert. Ähnlich wie bei Calprotectin (siehe Kapitel 4.2.4.) wiesen die Patienten mit negativen Blutkulturen höhere S100A12-Werte auf als Patienten mit positiven Kulturen (Abb. 29, Tabelle 22).

Tabelle 22. Der Median von S100A12 bei Patienten mit negativen und positiven Blutkulturen

Blutkultur	S100A12 (ng/ml)
Negativ (n=37)	55,58
Positiv (n=42)	27,73

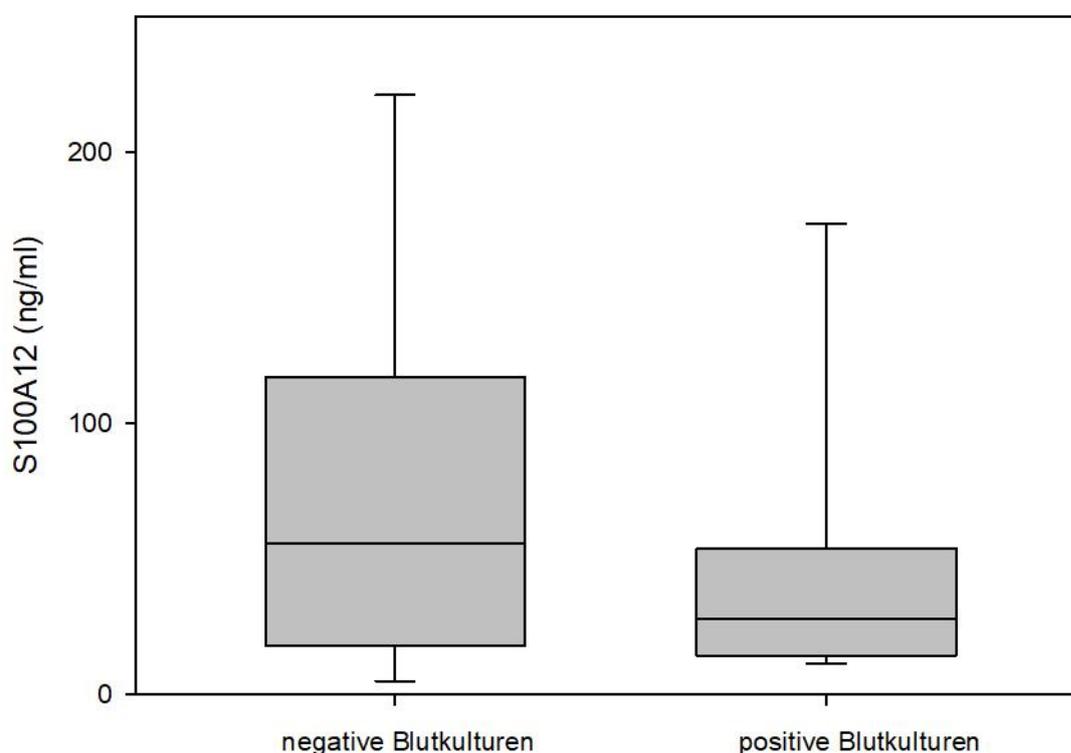


Abbildung 29. S100A12-Konzentrationen bei SIRS/septischen Patienten mit positiven (n=42) und negativen Blutkulturen (n=37)

In Bezug auf die Keimzahl im Blut konnten ähnliche Befunde wie bei Calprotectin erhoben werden (siehe Kapitel 4.2.4.). Patienten ohne Keimnachweis im Blut hatten deutlich höhere S100A12-Spiegel im Vergleich zu septischen Patienten mit positiven Blutkulturen (Abb. 30 Tabelle 23).

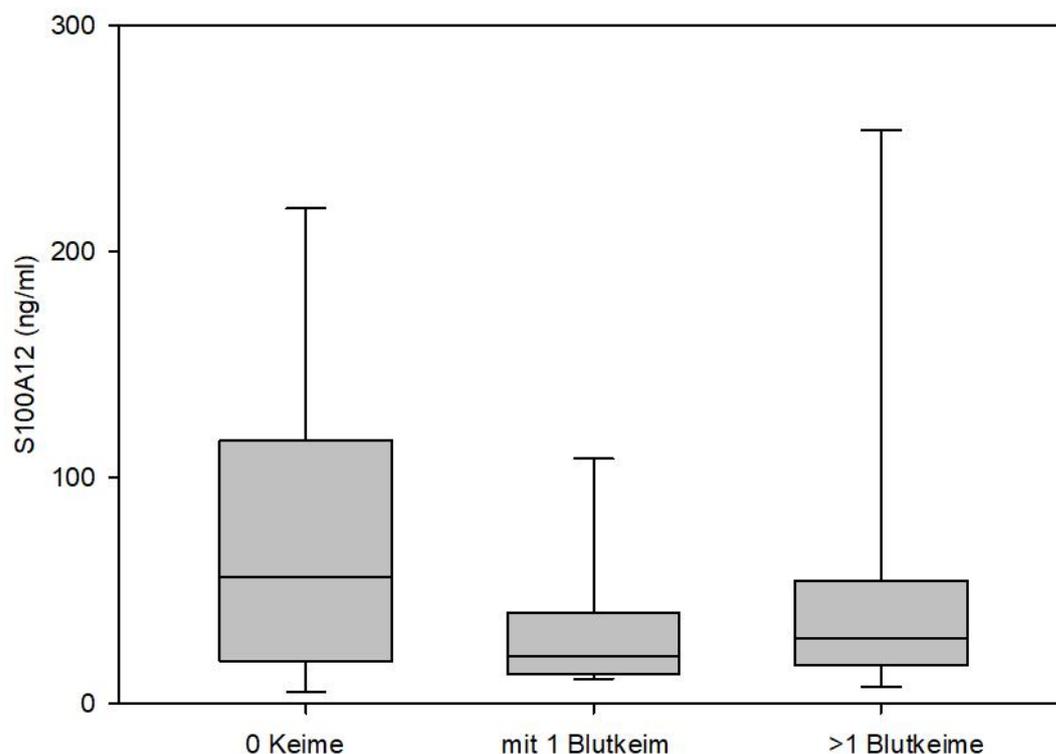


Abbildung 30. Die S100A12-Werte bei Patienten mit negativen Blutkulturen (n=37), Nachweis nur von einem Blut-Keim (n=28) und von Patienten mit Nachweis von mehreren Blut-Keimen (n=14)

Tabelle 23. Der Median von S100A12 bei der Patienten-Kohorte in Korrelation mit der Anzahl an Keimen im Blut

Keimzahl im Blut	S100A12 (ng/ml)
0 (n=37)	55,94
1 (n=28)	21,01
>1 (n=14)	29,08

Kurz zusammengefasst sprechen niedrigere S100A12 Werte das Vorhandensein einer Blutbahninfektion.

4.3.5. S100A12 und Leberzirrhose

Da aktuell kein geeigneter Entzündungsmarker für Patienten mit Leberzirrhose zur Verfügung steht, ist es von Interesse, ob S100A12 ein geeigneter Biomarker darstellt. Wie schon in anderen Studien gezeigt wurde, besteht bei Patienten mit Leberzirrhose eine Dysfunktion der neutrophilen Granulozyten (105,106). Wie bei der Calprotectin-Analyse beobachtet, zeigten sich statistisch signifikant niedrigere S100A12-Konzentrationen bei Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zu den Patienten ohne Leberfunktionsstörungen (Abb. 31). Daher ist das S100A12-Protein kein geeigneter Marker für Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose.

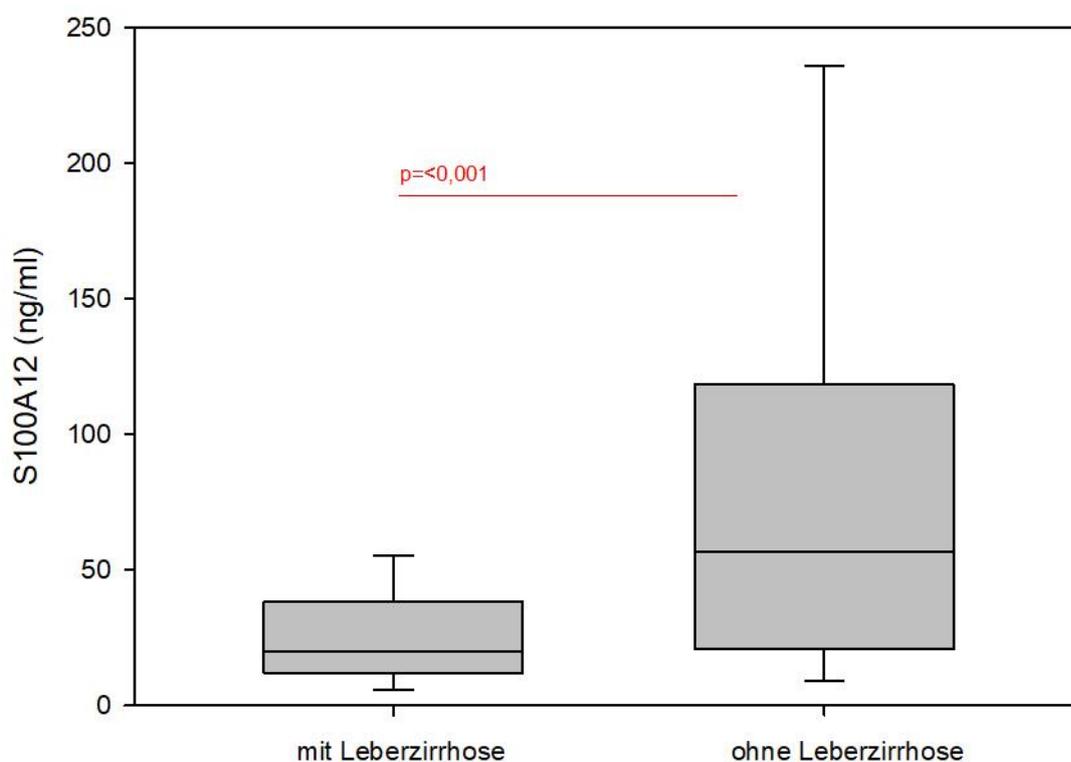


Abbildung 31. S100A12-Werte bei SIRS/septischen Patienten mit (n=31) und ohne Leberzirrhose (n=48)

4.3.6. S100A12 als prognostischer Marker bei septischen Patienten

Septische Patienten, insbesondere Patienten mit schwerem oder septischem Schock haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Viele Biomarker wurden vorgeschlagen, aber

keiner allein ist spezifisch genug, um eine zuverlässige Diagnose oder Prognose zu liefern. Daher wurde in unserer Studie untersucht, ob die S100A12-Konzentration eine bessere Aussage bezüglich der Prognose bei Patienten mit einem septischen Krankheitsverlauf geben kann. In unserer Kohorte zeigte S100A12-Protein keine prognostische Eigenschaft in Bezug auf die Mortalität.

Da ein großer Teil unserer Patienten eine Leberzirrhose hatte, wurde zusätzlich untersucht, ob das S100A12-Protein einen prognostischen Wert in dieser Patienten-Gruppe darstellt. Die Verstorbenen mit Leberzirrhose hatten erhöhte Werte im Vergleich mit den Überlebenden Patienten mit Leberzirrhose. Jedoch konnte eine statistische Signifikanz nur zwischen Überlebenden mit und ohne Leberzirrhose beobachtet werden. Wie bereits zuvor für die Gesamtkohorte beschrieben, hatten die Überlebenden mit Leberzirrhose niedrigere Werte im Vergleich mit den Überlebenden ohne vorhandene Leberschädigung (Abb. 32, Tabelle 24).

Tabelle 24. Der Median von S100A12 bei den Patienten-Gruppen mit und ohne Leberzirrhose

	S100A12 (ng/ml)
Überleben mit LZ* (n=15)	17,17
Überleben ohne LZ (n=40)	56,61
Exitus mit LZ (n=16)	25,28
Exitus ohne LZ (n=8)	53,48

*Leberzirrhose

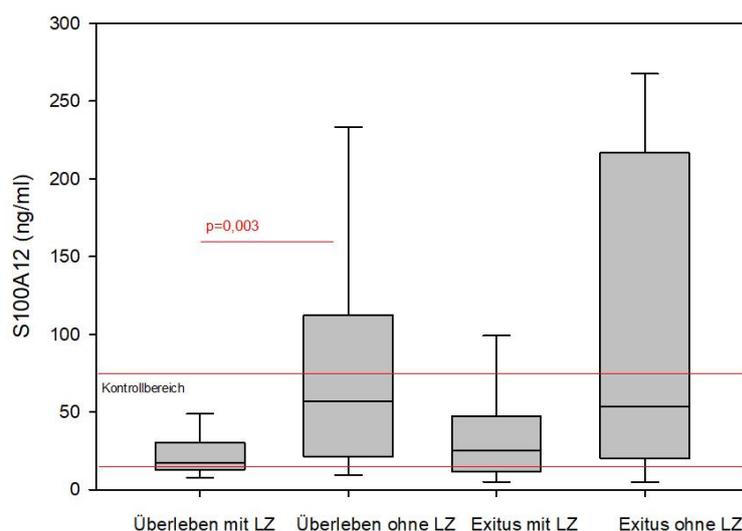


Abb. 32. Die S100A12-Konzentrationen bei überlebenden (mit LZ, n=15; ohne LZ, n=40) und verstorbenen (mit LZ, n=16; ohne LZ, n=8) Patienten mit und ohne Leberzirrhose (LZ)

4.3.7. S100A12 und die rheumatologischen Erkrankungen

Des Weiteren wurde analysiert, ob S100A12diagnostische Eigenschaften für rheumatologische System-Erkrankungen in SIRS/septischen Patienten hat. Einige Studien haben gezeigt, dass eine Korrelation zwischen dem S100A12-Spiegel und der Krankheitsaktivität rheumatologischer Erkrankungen besteht (107–110). Da in unserer Kohorte auch Patienten mit rheumatologischen Komorbiditäten eingeschlossen wurden, haben wir diesen Zusammenhang auch in unserem Kollektiv untersucht.

Es zeigten sich signifikant erhöhte S100A12-Spiegel in der Patienten-Kohorte mit rheumatologischen Komorbiditäten im Vergleich zu allen anderen SIRS/septischen Patienten (Abb. 33, Tabelle 25). Unsere Ergebnisse konnten bestätigen, dass S100A12 ein guter neuer diagnostischer Parameter für rheumatologischen Erkrankungen ist. Nach unserem Kenntnisstand wurde der Wert von S100A12 bei SIRS/septischen Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen bisher noch nicht untersucht.

Tabelle 25. Der Median von S100A12 bei der Gruppe mit rheumatologischen Erkrankungen im Vergleich mit den anderen Patienten

	S100A12 (ng/ml)
SIRS (n=32)	20,31
Sepsis (n=15)	23,61
Septischer Schock (n=26)	34,55
SIRS/Sepsis bei rheumatologischer Komorbidität (n=6)	161,89

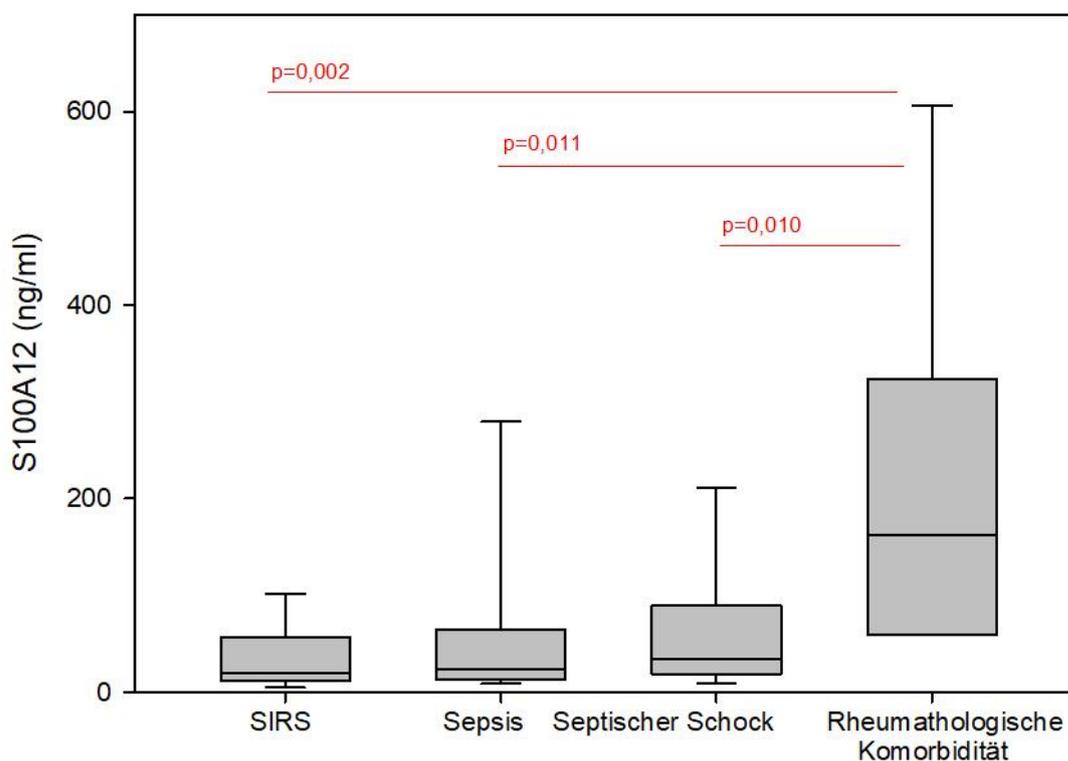


Abb. 33. S100A12-Werte bei der Patienten-Gruppe mit rheumatologischen Erkrankungen (n=6) im Vergleich zu den anderen SIRS/septischen Patienten (Sepsis-Gruppen, n=32, n=15, bzw. n=26)

4.3.7. Serum S100A12 in Sepsis. Fazit.

Die S100A12-Werte unserer SIRS/Sepsis-Kohorte lagen zu 75% innerhalb des Referenzbereichs. Dennoch zeigte sich ein leichter Anstieg der S100A12 Konzentration mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis. Weiterhin eignet sich das S100A12-Protein als Parameter zur Unterscheidung einer abdominalen von einer pulmonalen Sepsis. Insbesondere war S100A12 ein sehr guter Marker zur Diagnose einer Pankreatitis. Beide untersuchten S100-Proteine (Calprotectin und S100A12) sind gute Biomarker für die Diagnose und den Schweregrad einer Pankreatitis

Unsere Studie bestätigte, dass S100A12 ein sehr guter Parameter für die Diagnose einer rheumatologischen System-Erkrankung ist.

4.4. Presepsin als potentieller Biomarker der Sepsis

Als weiteren potentiellen Biomarker einer Sepsis untersuchten wir Presepsin. Presepsin wurde 2002 als neuer Marker für eine Sepsis identifiziert (82). Über die Kinetik ist wenig bekannt (111). Presepsin wird vor allem von Monozyten synthetisiert. Presepsin wird durch Elastase, Cathepsin D und weitere Proteinasen unter dem Stimulus einer bakterieller Phagozytose fragmentiert und sezerniert (112).

4.4.1. Presepsin und der Schweregrad der Sepsis

Die Werte von Serum-Presepsin gesunder Kontrollen liegen im Bereich von 0,055 ng/ml bis 0,2ng/ml (113–116). In unserer Patientenkohorte zeigten sich in fast 99% der SIRS/Sepsis Patienten erhöhte Presepsin-Werte.

Im Median betrug der Presepsin-Spiegel 14,1 ng/ml. Der höchste Presepsin-Spiegel wurde mit 149,1 ng/ml bestimmt (Tab. 26).

Tabelle 26. Presepsin-Serum-Spiegel bei Patienten mit SIRS/Sepsis innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation

n = 79	Presepsin [ng/ml]
Median	14,1
Minimum	0,028
Maximum	149,1

Abbildung 34 zeigt die Presepsin-Werte bei den drei Kategorien einer SIRS/Sepsis. Die rote Linie markiert den Referenzbereich (0,2 ng/ml). Unsere Ergebnisse zeigen, dass Presepsin einen guten Marker für die Diagnose einer SIRS/Sepsis darstellt. Mit zunehmendem Schweregrad der Sepsis steigen auch der Presepsin-Spiegel an (Tab. 27). Besonders hohe Presepsin-Werte wurden bei Sepsis-Patienten mit urogenitalem Infekt-Fokus beobachtet, so dass Presepsin einen guten Marker für eine Urosepsis darstellt. Diese Werte sind in der Abbildung 34 rot markiert.

Tabelle 27. Der Median von Presepsin bei den verschiedenen Formen von Sepsis in unserer Patientenkohorte

Form der Sepsis	Presepsin (ng/ml)
SIRS (n=36)	9,48
Sepsis (n=15)	10,96
Septischer Schock (n=28)	17,95

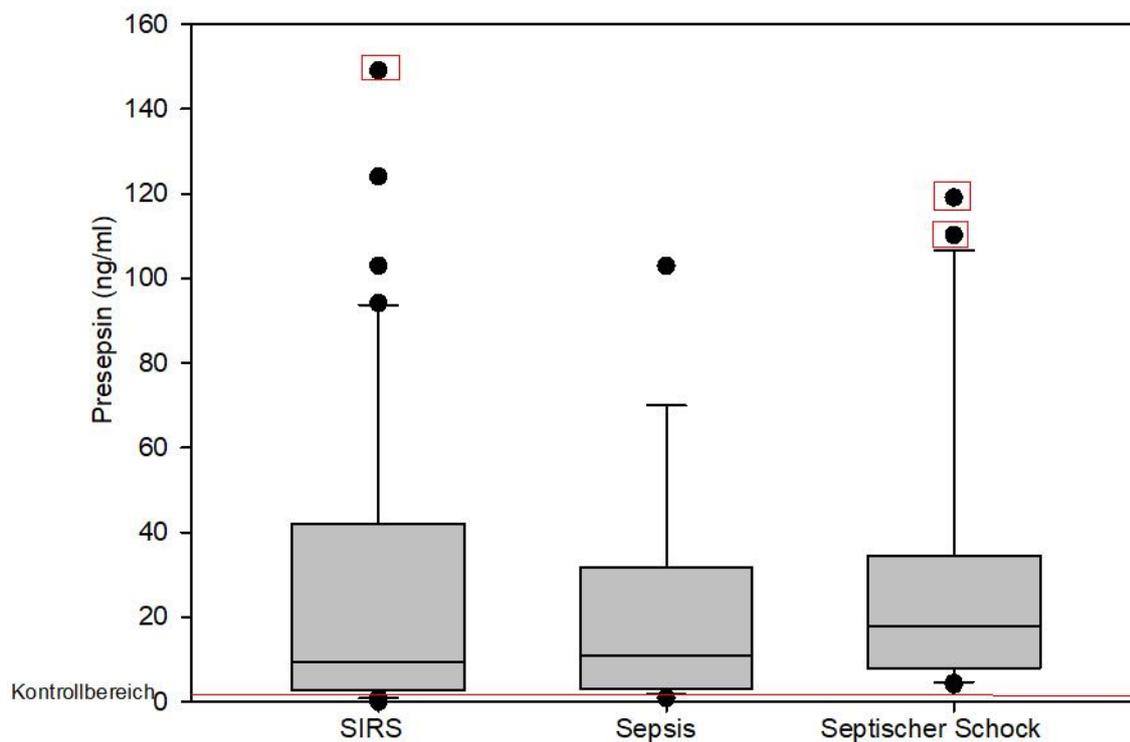


Abbildung 34. Die Presepsin-Konzentrationen bei Patienten mit verschiedenen Formen von SIRS/Sepsis (n=36, 15, bzw. 28). Die rote Linie markiert den Referenzbereich (<0,2ng/ml). Die Werte von septischen Patienten mit urogenitalen Infektionen sind mit rot markiert.

4.4.2. Presepsin und der auslösenden Infekt-Fokus der Sepsis

Des Weiteren untersuchten wir, ob der Presepsin-Spiegel mit dem Auftreten von spezifischen Infektionen korreliert. Wie bereits erwähnt, haben einige Studien gezeigt, dass Presepsin einen guten Diagnoseparameter für eine Sepsis darstellt (82,117). Ob Presepsin auch ein valider diagnostischer Biomarker zur Früherkennung und Differenzierung verschiedener Infekt-Trigger einer Sepsis ist, wurde nach unserem

Kenntnisstand noch nicht untersucht. Daher ist es besonders wichtig, dass unsere Daten einen statistisch signifikant höheren Presepsin-Wert bei Patienten mit urogenitalen Infektionen im Vergleich zu anderen septischen Patienten zeigen (Abb. 35, Tabelle 28).

Tabelle 28. Der Median von Presepsin in der Kohorte in Bezug auf die Lokalisation des ursächlichen Infekt-Fokus einer Sepsis

Lokalisation	Presepsin (ng/ml)
Abdominell (n=33)	12,49
Atemwege (n=19)	8,88
Urogenital (n=12)	51,02
Sonstiges (n=15)	7,72

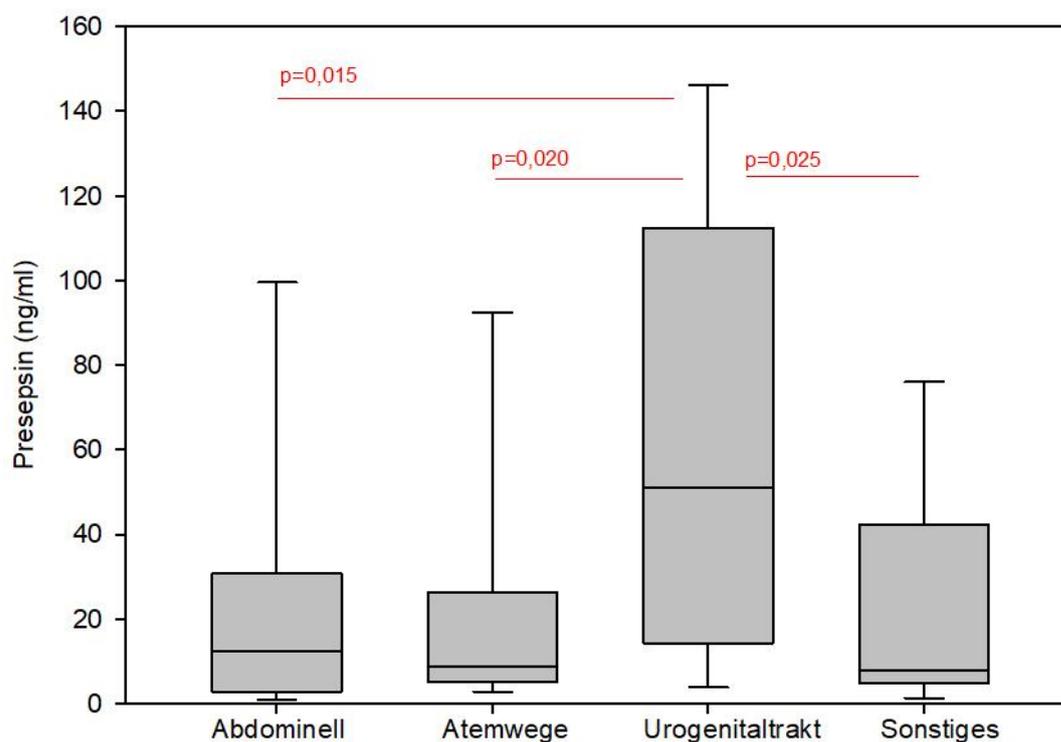


Abbildung 35. Presepsin-Konzentrationen bei SIRS/septischen Patienten mit verschiedenen Lokalisationen der ursächlichen Infektionen (Abdominell, n=33; Atemwege, n=19; Urogenital, n=12; Sonstiges, n=15)

Im Vergleich zu Patienten mit verschiedenen SIRS/Sepsis-Schweregraden waren die Presepsin-Werte der Urosepsis-Gruppe ebenfalls signifikant erhöht (Abbildung 36, Tabelle 29).

Tabelle 29. Der Median von Presepsin in der Urosepsis-Kohorte im Vergleich zu den drei Schweregraden der SIRS/Sepsis in unserer Kohorte

Form der Sepsis	Presepsin (ng/ml)
SIRS (n=28)	7,77
Sepsis (n=15)	10,96
Septischer Schock (n=25)	16,79
Urosepsis (n=11)	51,02

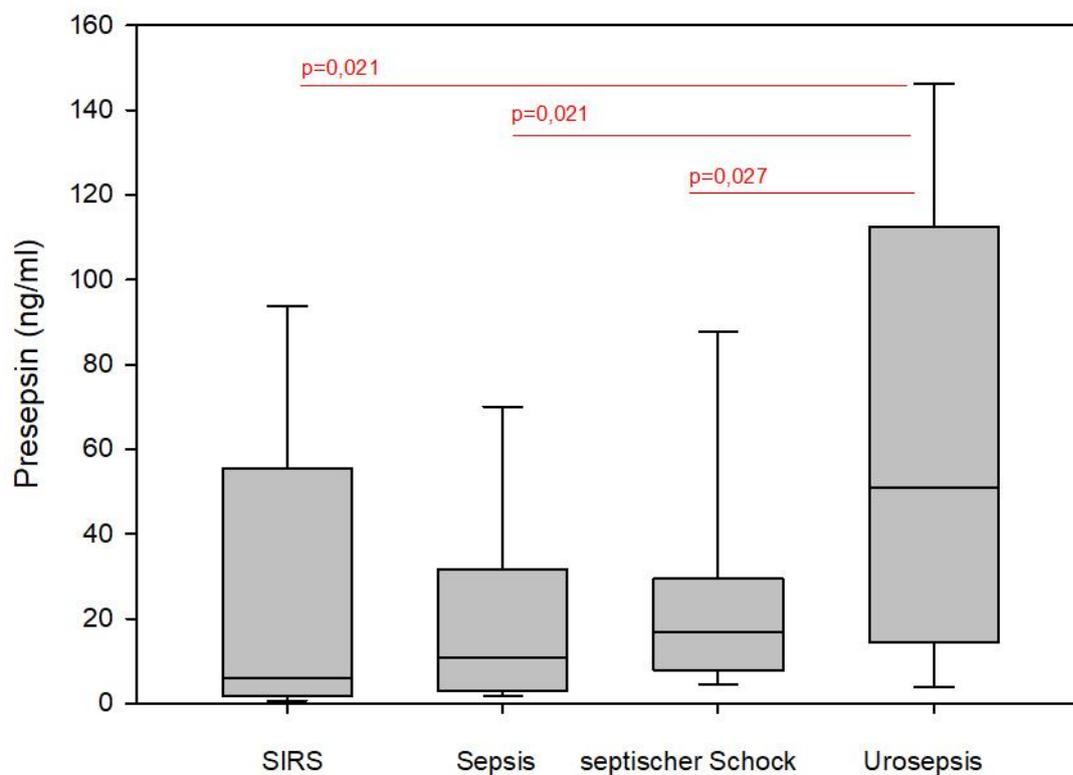


Abbildung 36. Presepsin-Konzentrationen bei Patienten mit Urosepsis (n=11) im Vergleich mit den anderen Formen von SIRS/Sepsis (Sepsis, n=28; Sepsis, n=15; septischer Schock, n=25)

4.4.3. Presepsin und Mikrobiologie

Die Diagnose einer Sepsis basiert u.a. auf positiven mikrobiologischen Befunden. Im Gegensatz zu den zwei untersuchten S100-Proteinen, waren die Presepsin-Werte

Ergebnisse

deutlich höher bei Sepsis-Patienten mit positiven Blutkulturen im Vergleich zu Patienten ohne Keimnachweis im Blut (Abb. 37, Tabelle 30).

Tabelle 30. Der Median von Presepsin bei Patienten mit negativen und positiven Blutkulturen

Blutkultur	Presepsin (ng/ml)
Negativ (n=37)	7,83
Positiv (n=42)	20,74

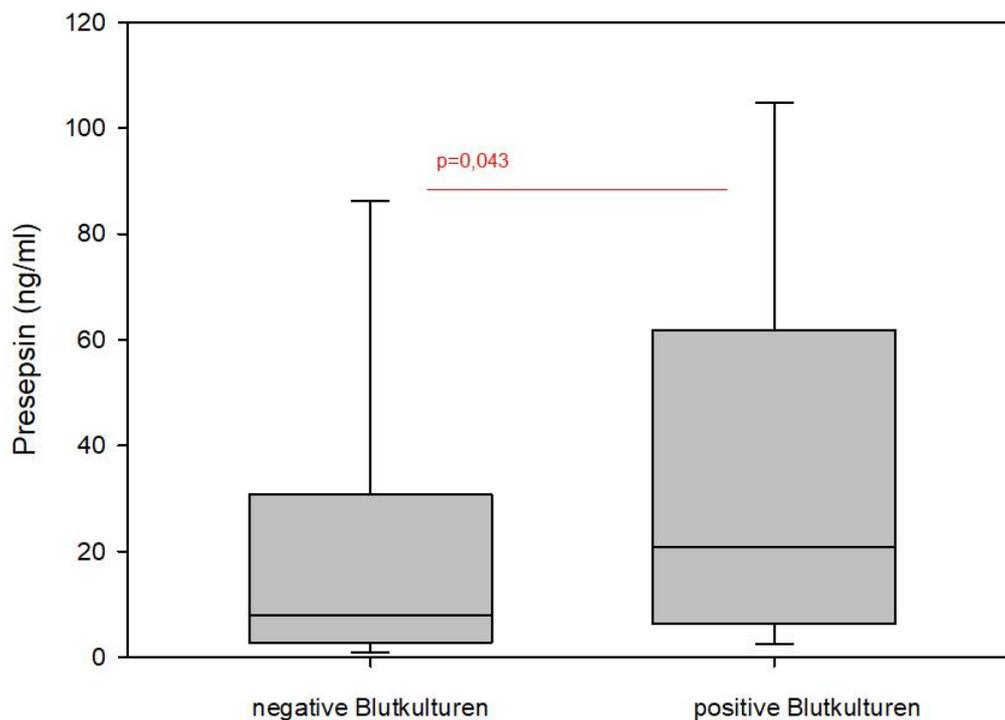


Abbildung 37. Presepsin-Konzentrationen bei SIRS/septischen Patienten mit (n=42) und ohne Blutbahninfektionen (n=37)

Zusätzlich wurde analysiert, ob die Presepsin-Konzentration mit der Keim-Zahl im Blut assoziiert ist. Mit zunehmender Zahl an Blutkeimen stiegen auch die Presepsinspiegel bei SIRS/Sepsis-Patienten an. Eine statistische Signifikanz wurde zwischen den Werten von Patienten mit mehreren Blutkeimen und den Patienten mit negativen Blutkulturen beobachtet (Abb. 38; Tabelle 31).

Tabelle 31. Der Median von Presepsin bei der Patienten-Kohorte in Korrelation mit der Anzahl an Keime im Blut

Keim-Zahl im Blut	Presepsin (ng/ml)
0 (n=37)	7,84
1 (n=28)	13,18
>1 (n=14)	28,48

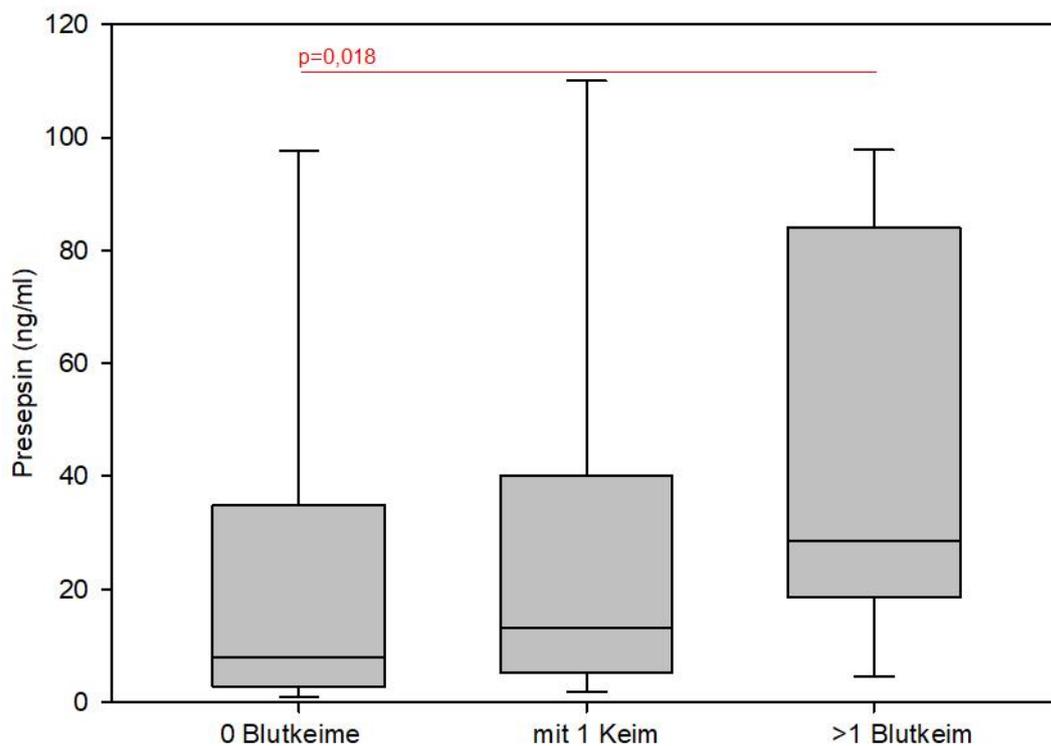


Abbildung 38. Die Presepsin-Werte bei Patienten mit negativen Blutkulturen (n=37), Nachweis nur von einem Blut-Keim (n=28) und von Patienten mit Nachweis von mehreren Blutkeimen (n=14)

Unsere Studie zeigt damit, dass Presepsin ein guter serologischer Marker für eine frühe Diagnose einer Blutbahninfektion ist.

4.4.4. Presepsin und Leberzirrhose

Wie schon in den vorherigen Kapiteln erwähnt, korrelieren die aktuellen routinemäßigen Entzündungsmarker (CRP, PCT) sehr schlecht mit dem Schweregrad einer Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose. In unserer Studie wurde daher untersucht, inwieweit

die Presepsin-Konzentrationen bei Sepsis-Patienten durch eine Leberzirrhose als Grunderkrankung beeinflusst werden. Die Presepsin Werte bei den Patienten mit Leberzirrhose waren niedriger im Vergleich mit den Patienten ohne Zirrhose (Abb. 39). Jedoch waren alle Presepsin-Werte in der Leberzirrhose-Gruppe oberhalb der Normalgrenze, so dass Presepsin auch bei den septischen Patienten mit Zirrhose ein guter Marker ist.

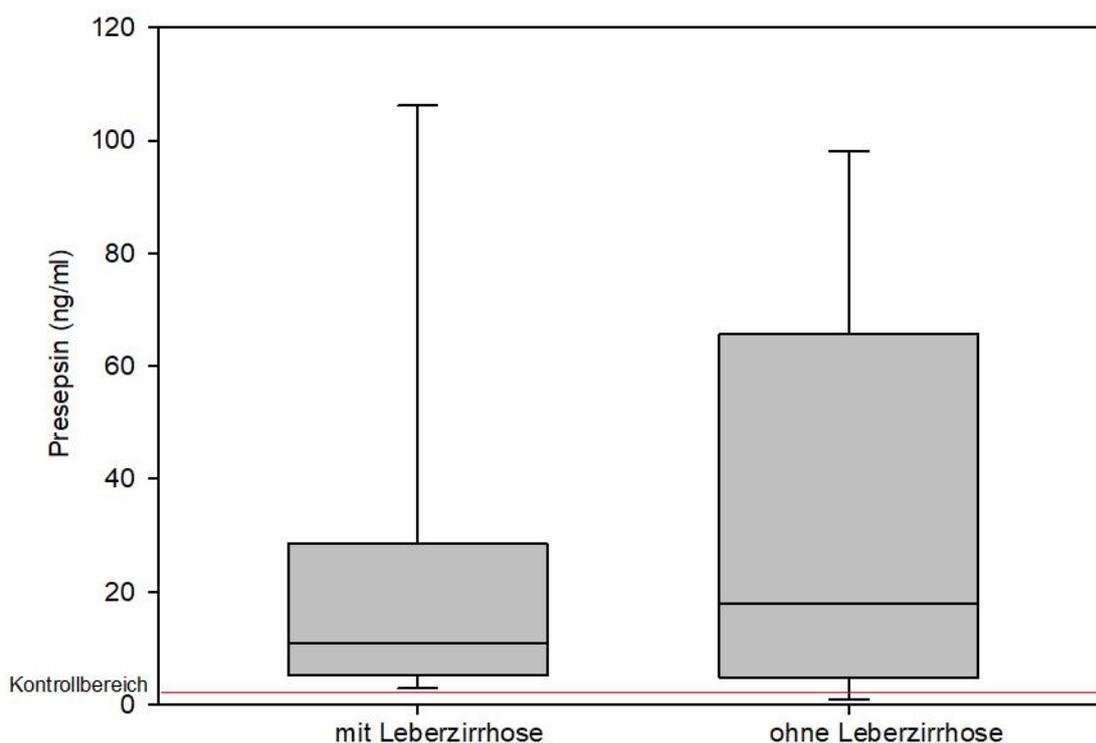


Abbildung 39. Presepsin-Spiegel bei septischen Patienten mit (n=31) und ohne Leberzirrhose (n=48)

4.4.5. Presepsin als prognostischer Marker bei septischen Patienten

Danach wurde analysiert, ob die Presepsin-Konzentration im Serum eine Rolle bei der Beurteilung der Prognose bei Patienten mit septischen Krankheitsbildern spielen kann: Patienten mit letalen Verläufen wiesen höhere Presepsin-Werte im Vergleich zu Patienten mit guten klinischen Verläufen auf (Abb. 40). Diesen Zusammenhang konnten wir in beiden Gruppen (mit und ohne Leberzirrhose) beobachten (Tabelle 32).

Tabelle 32. Der Median von Presepsin bei den Patienten-Gruppen mit und ohne Leberzirrhose in Bezug auf Überleben und Sterblichkeit

	Presepsin (ng/ml)
Überleben mit LZ* (n=15)	7,71
Überleben ohne LZ (n=40)	16,18
Exitus mit LZ (n=16)	13,18
Exitus ohne LZ (n=8)	20,17

*Leberzirrhose

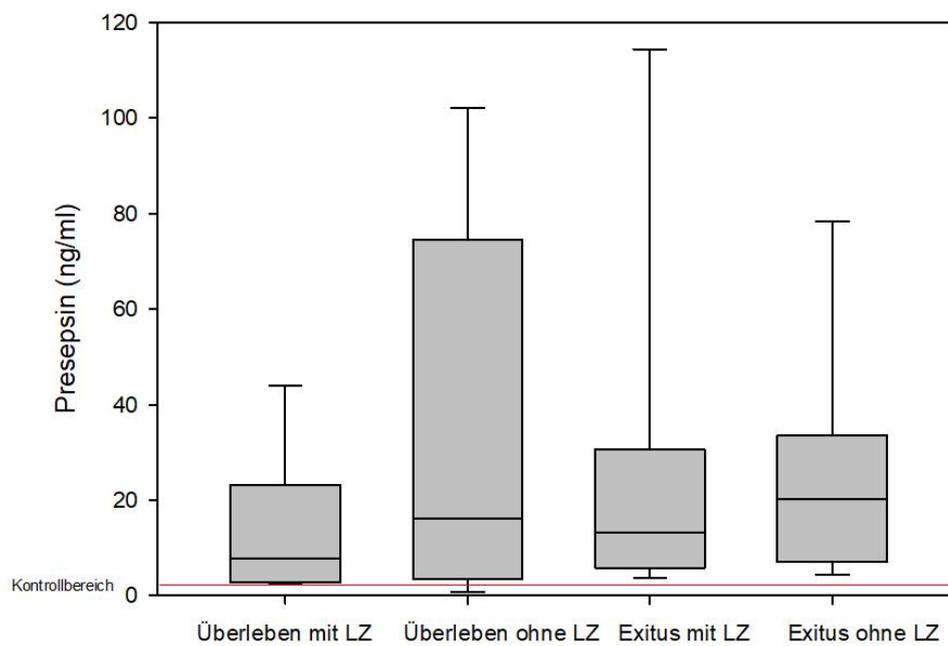


Abbildung 40. Die Presepsin-Konzentrationen bei überlebenden (mit LZ, n=15; ohne LZ, n=40) und verstorbenen (mit LZ, n=16; ohne LZ, n=8) Patienten mit und ohne Leberzirrhose (LZ)

4.4.5. Serum Presepsin in Sepsis. Fazit.

In 99% der Fälle waren Presepsin- Werte bei Patienten mit SIRS/Sepsis erhöht. Presepsin scheint allerdings keine Rolle als prognostischer Marker für die Einschätzung des Schweregrades oder den Verlauf einer Sepsis zu spielen.

Allerdings ist Presepsin einen sehr guten Parameter für die Diagnose einer Sepsis mit urogenitalem Infekt-Trigger. Hier konnten deutlich erhöhte Werte im Vergleich zum übrigen SIRS/Sepsis-Kollektiv beobachtet werden.

Auch Patienten mit positiven Blutkulturen hatten statistisch signifikant höhere Werte im Vergleich mit Patienten ohne Keimnachweis im Blut.

Für die Diagnose von Infektionen bei septischen Patienten mit Leberzirrhose zeigte sich Presepsin vielversprechend. Alle Werte waren in dieser Patienten-Gruppe oberhalb der Normalgrenze. Aufgrund der durch eine Zirrhose induzierten Immunschwäche hatten die Patienten mit Leberzirrhose niedrigere Werte als die Patienten ohne Zirrhose.

5. Resümee der Ergebnisse

Ziel der vorliegenden Studie war es, die diagnostischen Eigenschaften von Calprotectin, S100A12 und Presepsin in Bezug auf eine Sepsis zu evaluieren. Unsere Analysen liefern wichtige Ergebnisse: Bei septischen Patienten mit Pankreatitis waren die beiden untersuchten S100-Proteine deutlich erhöht im Vergleich zu anderen Sepsis-Formen. Auch erwiesen sich Calprotectin und S100A12 als gute serologische Parameter für die Einschätzung des Schweregrades einer Pankreatitis in septischen Patienten. Erstmals wurden in unserem Kollektiv auch septische Patienten mit rheumatologischen Komorbiditäten eingeschlossen. Bei der Untersuchung ergab sich, dass septische Patienten mit rheumatologischen Komorbiditäten hohe S100A12 Konzentrationen in Serum haben. Zusätzlich konnte bestätigt werden, dass S100A12 ein guter Parameter für rheumatologische Erkrankungen ist.

Betreffend Presepsin konnten wir sehr hohe Serum-Konzentrationen bei Patienten mit Urosepsis im Vergleich zu anderen Sepsis-Patienten feststellen. Außerdem wurde gezeigt, dass Presepsin ein guter Parameter für die Diagnose einer Blutbahninfektion in unserer Kohorte ist. Zusätzlich zeigte sich Presepsin vielversprechend bezüglich der Diagnose von Infektionen in Patienten mit Leberzirrhose. Alle Werte waren oberhalb der Normalgrenze. Die wichtigsten Eigenschaften der drei untersuchten Parameter sind in der Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33. Die wichtigsten diagnostischen Eigenschaften der drei untersuchten potentiellen Sepsis-Parameter

➤ Calprotectin	➤ S100A12	➤ Presepsin
✓ Pankreatitis	✓ Pankreatitis ✓ Schweregrad einer Pankreatitis ✓ Rheumatologische Erkrankungen	✓ Urosepsis ✓ Blutbahninfektion ✓ Sepsis in Patienten mit Leberzirrhose

6. Diskussion

Im Rahmen unserer prospektiven Studie erfolgte über eineinhalb Jahre ein Screening von Patienten mit verschiedenen Ausprägungen einer Sepsis. Die Studie wurde auf der Intensivstation 92 der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Ziel dieser Studie war die Evaluierung neuer Biomarker in Bezug auf die diagnostischen und prognostischen Möglichkeiten bei septischen Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen.

Da die Symptome einer Sepsis zunächst unspezifisch sind, sind sie nicht nur für Laien schwer einzustufen, sondern werden auch von medizinischem Fachpersonal häufig falsch eingeschätzt. In einigen Fällen sind die Patienten asymptomatisch. Vor allem bei älteren Menschen werden Anzeichen wie Verwirrtheit, Fieber und Organfunktionsstörungen zunächst häufig übersehen oder fehlgedeutet. Für die Überlebenschancen des Patienten ist eine frühe Diagnose einer Sepsis und die entsprechende Therapie jedoch von entscheidender Bedeutung.

Für die Diagnose der Sepsis sind derzeitige Biomarker wie CRP und PCT zwar sehr sensitiv, aber zu unspezifisch, um eine Infektion als Entzündungsursache fehlerfrei und früh zu diagnostizieren oder um festzustellen, bei welchen infizierten Patienten die Infektion zu einem Organversagen führen könnte. Der perfekte Sepsis-Biomarker sollte (1) hochsensitiv und spezifisch für Sepsis sein, um die Unterscheidung zwischen infektiösen und nicht infektiösen (z.B. System-rheumatologischen) Ursachen für Entzündungen, Organfunktionsstörungen und Schock zu ermöglichen. (2) zu Beginn oder sogar vor dem Auftreten der klinischen Anzeichen einer Sepsis detektierbar sein, um einen prognostischen Wert zu haben. (3) einfach, sicher und mit geringen Kosten verbunden zu bestimmen sein.

In dieser Promotionsarbeit wurden Calprotectin, S100A12 und Presepsin als potentielle neue Biomarker für Sepsis untersucht.

6.1. Letalität der Sepsis

Obwohl die Sepsis ein großes globales Gesundheitsproblem darstellt, gibt es nur wenige Daten über die globale Inzidenz oder die Mortalität aufgrund einer Sepsis.

Im Jahr 2007 zeigte eine Studie von Engel et al., dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis in Deutschland bei 48,4% liegt (16). Im Jahr 2016 stellte die INSEP Studie eine Mortalität bei Patienten mit schwerer Sepsis von 34,3% in Deutschland vor (118). Die Studie von Fleischmann et al. untersuchte deutschlandweit alle Sepsisfälle von 2007 bis 2013. Es zeigte sich eine Sterblichkeitsrate von 24,3% (26). Eine weitere Studie von Fleischmann et al. zeigte im Zeitraum von 2010 bis 2015 deutschlandweit eine Mortalitätsrate von 23,5% (119).

Im Jahr 2017 gab es weltweit schätzungsweise 11 Millionen (19,7%) Sepsis-bedingte Todesfälle. Sepsis-bedingte Todesfälle wurden über das gesamte Spektrum der zugrundeliegenden Todesursachen identifiziert, einschließlich nicht übertragbarer Krankheiten, Verletzungen und Infektionen. Weltweit war von 1990 bis 2017 für beide Geschlechter und alle Altersgruppen zusammengenommen die häufigste Ursache für Sepsis-bedingte Todesfälle in jedem Jahr eine Infektion der unteren Atemwege (120,121).

Eine andere Studie aus dem Jahr 2018 zeigte weltweit eine Sepsis-assoziierte Mortalität von 25,8%. Es gab auch geographische Schwankungen. In Ozeanien lag die Sepsis-Mortalität bei 11,9% und in Afrika bei 39,5% (122).

Die Mortalität in unserer Patientenkohorte lag bei 22,78%. Die häufigste zugrundeliegende Ursache für Sepsis-bedingte Todesfälle in unserer Studie waren die abdominalen Infektionen gefolgt von Atemwegsinfektionen. Diese Daten unterstreichen noch einmal wie wichtig eine Früherkennung einer Sepsis ist, um den Patienten optimal zu behandeln zu können und Leben zu retten.

6.2. Nutzen und das Potential von Biomarkern zur Diagnose einer Sepsis

Biomarker sind ein wertvolles Instrument zur Früherkennung, zur Identifizierung von Patienten mit hohem Komplikationsrisiko und zur Überwachung des Krankheitsverlaufs. Sepsis-bezogene Biomarker haben eine Vielzahl möglicher Anwendungen. Die wohlmöglich wichtigste Anwendung ist, Patienten mit Anzeichen einer durch eine Infektion verursachten systemischen Entzündung von Patienten mit einer systemischen Entzündung aufgrund einer nicht infektiösen Ursache z. B. Autoimmunerkrankung oder Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis zu unterscheiden. Diese Anwendung ist wichtig für eine rechtzeitige und optimale Antibiose. Neben diagnostischen Anwendungen können Biomarker auch verwendet

werden, um Patienten mit Sepsis zu identifizieren, bei denen das Risiko eines schweren Verlaufs besteht. Die Auswahl von Biomarkern bei Patienten mit Sepsis stellt aufgrund der Komplexität, der Pathophysiologie und des schnellen Fortschreitens der Krankheit eine große Herausforderung dar.

6.2.1. Calprotectin und Sepsis.

Calprotectin ist ein Heterodimer von Calcium-bindenden Proteinen (MRP8/14) und gehört zur Familie der S-100 Proteine. Calprotectin wird aus polymorphen kernhaltigen Zellen und Monozyten nach zellulärer Aktivierung oder Tod an Orten aktiver Entzündung freigesetzt. Calprotectin widersteht enzymatischem Abbau und ist in Plasma und Fäkalien detektierbar und erfüllt somit die Grundvoraussetzungen als potenzieller Biomarker (123).

Für bestimmte Pathologien wird Calprotectin bereits als Biomarker eingesetzt. Zum Beispiel, erhöhte Calprotectin-Spiegel im Stuhl dienen als Indikator bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), können jedoch auch bei einer infektiösen Kolitis vorliegen (124).

Es gibt aktuell mehrere Studien, die die Rolle von Serum Calprotectin in Bezug auf eine Sepsis untersucht haben (70,125–128).

Im Gegensatz zu den vorhandenen Studien beschäftigte sich die vorliegende Arbeit mit einer Reihe weiterer Aspekte der Sepsis. Unser Ziel war es, eine genauere Einstufung des SIRS/Sepsis-Stadiums vorzunehmen und anhand des Calprotectin-Spiegels eine präzisere Diagnostik des auslösenden infektiösen Herdes bei Patienten zu entwickeln. Zudem wurde die Relevanz von Calprotectin als Biomarker bei septischen Patienten mit Leberzirrhose evaluiert.

In unserer Arbeit waren die Calprotectin-Werte in 65% der Serumproben von Sepsispatienten erhöht. Es zeigte sich eine Assoziation mit dem Schweregrad der SIRS/Sepsis. Dennoch war in der Gesamtkohorte kein Zusammenhang zwischen den Calprotectin-Werten und der Mortalität erkennbar. Eine Studie von Larsson et al. zeigte 2019, dass der Calprotectinspiegel auch für die Diagnose einer Sepsis von Bedeutung ist. Calprotectin war PCT überlegen, um zwischen Intensivpatienten mit und ohne Sepsis zu unterscheiden. Calprotectin zeigte zudem eine höhere Vorhersagefähigkeit hinsichtlich der 30-Tage-Mortalität (126). Analog zeigten die Arbeit von Jonsson et al. sowie Simm et al., dass das Potential von Plasma-Calprotectin in seiner Rolle als

nützlicher Frühmarker für bakterielle Infektionen bei kritisch kranken Patienten und systemische Entzündungen besteht (129,130). Weiterhin zeigten Havelka et al., dass Patienten mit respiratorischen Infektionen höhere Calprotectin Werte im Vergleich zu den Kontrollen haben(131). Wollmer et al., konnten Patienten mit Infektionskrankheiten in der Notfallaufnahme mittels Plasma Calprotectin identifizieren (132). Somit kann man sagen, dass Calprotectin eine vielversprechender Biomarker für die Diagnose einer Infektion, beziehungsweise einer Sepsis ist.

Drei neue Studien von Bauer et al., Chen et al. und Shi et al. zeigten eine wichtige Rolle von Calprotectin für die Risikostratifizierung bei Patienten mit COVID-19 (133–135). Die Patienten mit schweren Krankheitsverläufe hatten höhere Calprotectin Werte. Zusätzlich konnten durch Bestimmung von Calprotectin Patienten, die später auf die Intensivstation aufgenommen wurden oder starben, genau identifiziert werden (135).

In unserer Studie wurden keine COVID-19 Patienten eingeschlossen, dennoch bestätigen diese drei Studien, dass Calprotectin eine diagnostische Rolle bei septischen Patienten mit respiratorischen Infektionen spielen kann.

In Bezug auf die Mortalität können wir diese Aussagen nicht bestätigen, was wahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl pro Gruppe zurückzuführen ist.

Die aktuellen Studien bezüglich Calprotectin bei der Diagnose verschiedenen Infektionen und Sepsis, sowie rheumatologischen Erkrankungen sind in der Tabelle 34 aufgelistet.

Tabelle 34. Studien bezüglich Serum Calprotectin bei Patienten mit verschiedenen Infektionen und Sepsis, sowie rheumatologischen Erkrankungen

Studie	Kohorte	Material	Ergebnis	Zitat
Decembrino L et al., Serum Calprotectin: A Potential Biomarker for Neonatal Sepsis. J Immunol Res. 2015	Neu- Frühgeborene und mit Sepsis	Serum	Guter Biomarker für Sepsis bei Neugeborenen.	(70)
Abdel-Maaboud M et al., Serum calprotectin as a diagnostic marker of late onset sepsis in full-term neonates. Egypt J Pediatr Allergy Immunol. 1. Januar 2012	Neugeborene mit Sepsis	Serum	Guter Biomarker für Sepsis bei Neugeborenen.	(125)

Diskussion

Larsson A et al., Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. Scand J Clin Lab Invest. 14. Dezember 2019	Erwachsene mit und ohne Sepsis	Plasma	Calprotectin war erhöht bei Nicht-Überlebenden. Calprotectin war PCT überlegen, um zwischen Patienten mit Sepsis und Patienten ohne Sepsis zu unterscheiden.	(126)
Parke AE et al., Plasma-Calprotectin as an Indicator for Immediate Need of Intensive Care Treatment in Suspected Sepsis [Internet]. In Review; 2021	Erwachsene mit Sepsis	Plasma	Guter Biomarker für Patienten mit Sepsis. Calprotectin war üblicher Biomarkern als Prädiktor für die Notwendigkeit einer Intensivbehandlung überlegen.	(127)
Huang L et al., Serum Calprotectin Expression as a Diagnostic Marker for Sepsis in Postoperative Intensive Care Unit Patients. J Interferon Cytokine Res. 1. Oktober 2016	Postoperative Patienten	Serum	Serum-Calprotectin hat für septische postoperative Patienten prädiktive Werte.	(128)
Jonsson N et al., Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: An exploratory cohort assessment. Crit Care Resusc. Oktober 2017	Erwachsene mit bakteriellen Infektionen	Plasma	Plasma-Calprotectin scheint ein nützlicher Frühmarker für bakterielle Infektionen bei kritisch kranken Patienten zu sein, mit besseren Vorhersageeigenschaften als die Leukozyten und PCT.	(129)
Bartáková E et al., Calprotectin and calgranulin C serum levels in bacterial sepsis. Diagn Microbiol Infect Dis. 1. März 2019	Erwachsene mit bakterieller Sepsis	Serum	Serumspiegel von Calprotectin ist ein zuverlässiger Biomarker für die bakterielle Sepsis.	(136)
Simm et al., Performance of plasma calprotectin as a biomarker of early sepsis: a pilot study. Biomark Med. 14. Juli 2016	Erwachsene mit Sepsis, postoperative Entzündung oder intoxikierte Patienten ohne Entzündung	Plasma	Calprotectin war ein sensitiver Marker für systemische Entzündungen, ist ein potenzieller Sepsismarker und hat sich als Mortalitätsprädiktor gut bewährt.	(130)
Havelka A et al., Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections. Sci Rep. 6. März 2020	Erwachsene mit respiratorischen Infektionen	Serum	Calprotectin war bei Patienten mit bakteriellen Infektionen signifikant erhöht. Calprotectin war PCT überlegen, in dieser Patienten-Gruppe.	(131)

Diskussion

Wollmer M et al., Plasma calprotectin in the emergency department: a potential clinical biomarker for patients with infectious diseases. Scand J Clin Lab Invest. 23. September 2021	Patienten mit Infektionskrankheiten in der Notaufnahme	Plasma	Plasma-Calprotectin identifiziert Infektionskrankheiten bei Patienten mit akuter Dyspnoe.	(132)
Bauer W, Diehl-Wiesenecker E, Ulke J, Galtung N, Havelka A, Hegel JK, u. a. Outcome prediction by serum calprotectin in patients with COVID-19 in the emergency department. J Infect. April 2021	Patienten mit COVID-19	Serum	Calprotectin-Spiegel bei COVID-19-Patienten, die die schwere Krankheitsverläufe entwickeln, sind signifikant erhöht.	(133)
Shi H et al., Neutrophil calprotectin identifies severe pulmonary disease in COVID-19. J Leukoc Biol. 2021	Patienten mit COVID-19	Serum	Calprotectin-Spiegel im Serum korreliert sich mit dem Schweregrad der Erkrankung.	(134)
Chen L et al., Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. September 2020	Patienten mit COVID-19	Serum	S100A8/A9, konnte Patienten, die später auf die Intensivstation aufgenommen wurden oder starben, genau identifizieren.	(135)
Romand X et al., Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. Joint Bone Spine. November 2019	Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen		Guter Biomarker für rheumatologische Erkrankungen.	(137)

6.2.1.1. Calprotectin als potentieller Biomarker für die Differenzierung der Sepsis-Formen

Nach unserem Kenntnisstand gibt es zurzeit keine Daten bezüglich der Kinetik und der Aussagekraft von Serum Calprotectin bei der Differenzierung verschiedener Sepsis-Formen.

In der hier vorgestellten Studie wiesen Patienten mit Sepsis und Pankreatitis besonders hohe Calprotectin-Spiegel auf. Wir schließen daraus, dass Calprotectin einen potentiellen Sepsis-Marker bei einer Pankreatitis darstellt. Zur Diagnose einer Pankreatitis werden routinemäßig Lipase und Amylase im Serum bestimmt. Diese Werte spielen bei der Bestimmung des Schweregrads oder der Prognose einer akuten Pankreatitis jedoch keine maßgebliche Rolle (138–141). CRP und PCT erwiesen sich

als gute Verlaufsmarker für die Pankreatitis (142,143) (144–146), aber beide Proteine sind nicht spezifisch für die Diagnose einer Pankreatitis (143,147) (148,149). In Übereinstimmung mit unseren Daten zeigten Carroccio et al. erhöhte Calprotectin-Spiegel bei Patienten mit Pankreatitis. Jedoch zeigte sich keine Korrelation zum Schweregrad der Erkrankung (150). Unsere Studie hingegen zeigt, dass Calprotectin ein sehr guter Marker für die Einschätzung des Schweregrads einer Pankreatitis ist. Die stark erhöhten Calprotectin- und S100A12-Werte bei zwei Patienten der Kohorte mit nekrotisierende Faszitis, chronische Pankreatitis mit Pankreasnekrosen deuten darüber hinaus auf die Relevanz dieser beiden Marker für nekrotische Prozesse hin.

6.2.1.2. Calprotectin als potentieller Biomarker für eine Blutbahninfektion

Des Weiteren ist eine Sepsis oftmals mit einer Blutbahninfektion, bei der pathogene Erreger in Kultur nachgewiesen werden konnten, assoziiert. Daher wollen wir neue Parameter entwickeln, um eine Bakteriämie, Fungämie oder Virämie frühzeitig erkennen und gezielt behandeln zu können. Der Verlauf der Calprotectin-Spiegel bei Patienten mit Blutbahninfektionen wurde bisher vollständig untersucht. Lipcsey et al. untersuchten Vollblutproben nach *E. coli* und *E. coli*-Endotoxin Exposition auf ihren Calprotectin-Gehalt und beschreiben einen Neutrophilen-abhängigen Anstieg von Calprotectin (151). Vollblut stellt jedoch nicht die Entzündungsreaktion eines ganzen Organismus auf eine Infektion dar. Die Patienten unserer Kohorte mit negativer Blutkultur wiesen höhere Calprotectin Werte im Vergleich zu Patienten mit positiven Blutkulturen auf. In Anlehnung an Donato und Foell könnte diese Beobachtung dadurch erklärt werden, dass S100-Proteine zwar lokal in größeren Mengen an der Infektionsquelle sezerniert werden, diese Veränderung systemisch aber nicht detektierbar ist (152–154).

6.2.1.3. Calprotectin als potentieller Biomarker für Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose

Mit Fokus auf eine Leberzirrhose wurde in unserer Studie untersucht, ob das Serum-Calprotectin im Vergleich zu CRP und PCT einen besseren Marker für die Erkennung von infektiösen Herden bei septischen Patienten mit Leberzirrhose darstellt. Eine Zirrhose beeinträchtigt die homöostatische Rolle der Leber bei einer systemischen Immunantwort (97). Die Leber ist für die Synthese von Proteinen verantwortlich, die an der angeborenen und adaptiven Immunantworten beteiligt sind. Dazu gehören

Komplementkomponenten, die Mehrzahl der Akutphasenproteine (z. B. C-reaktive Proteine, Fibrinogene, Procalcitonine) und viele Rezeptoren, die mit der Erkennung bestimmter Muster verbunden sind (*pattern-recognition receptors*), beispielsweise Toll-like-Rezeptoren (TLR) (155). Die Aktivierung dieser Proteine führt entweder zu Oponisierung (Adhäsion von Partikeln an Krankheitserreger, was deren Phagozytose erleichtert) oder zu entzündlichen Reaktionen (155). Im Falle einer Zirrhose tritt eine Dysregulation der Immunantwort auf. Bei der Entwicklung des CAIDS (*cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome*) spielt die Toleranz von Monozyten gegenüber Endotoxinen und bakteriellen Antigenen eine wichtige Rolle. Eine Toleranz entwickelt sich aufgrund eines Eindringens von Keimen durch die beschädigte Darmbarriere (155,156). Die Leber wirkt auch als Bakterienfilter. Ihr phagozytisches System spielt eine wichtige Rolle bei der Beseitigung von Darmbakterien und Endotoxinen (157). Bei Patienten mit Zirrhose sind die wesentlichen Funktionen des phagozytischen Systems beeinträchtigt und die Anzahl und Effizienz von Kupfer-Browicz-Zellen und Lebermakrophagen ist beeinträchtigt (158,159). Des Weiteren stellt das GALT (*gut associated lymphoid tissue*), d.h. Peyers Plaques und mesenteriale Lymphknoten eine wichtige Abwehrbarriere gegen Darmpathogene dar. Im Falle einer Zirrhose kann es zu einer bakteriellen Translokation durch die Darmwand kommen und dadurch zu einer Aktivierung von GALT-Zellen, der anschließenden Stimulation von Monozyten und der übermäßigen Produktion sowohl von proinflammatorischer als auch antiinflammatorischer Zytokine. Daraufhin wird die defizitäre Funktion der Darmbarriere weiter verstärkt (160,161).

Die bereits verminderte Darmperistaltik begünstigt die Ulzeration des Verdauungssystems und ermöglicht die Translokation der Bakterienflora aus dem Darm in das Peritoneum oder sogar in das Blutkreislaufsystem. Die Anwendung bestimmter Medikamente wie Steroide oder Protonenpumpenhemmer in Verbindung mit Unterernährung führt ebenfalls zu einer indirekten Schwächung des Immunsystems (155).

Die Rekrutierung und Aktivierung von Neutrophilen stellt die erste zelluläre Abwehr gegen mikrobielle Infektionen dar und wird unter anderem durch die lokale Sekretion von IL-8 und IL-17 vermittelt. Nach ihrer Entstehung im Knochenmark erreichen reife Neutrophilen über das Gefäßsystem Entzündungsstellen. Der Austritt von Neutrophilen aus dem Blut, hauptsächlich über postkapilläre Venolen, folgt einem Prozess, der als Rekrutierung von Neutrophilen bezeichnet wird (162–165). Die

Adhäsionskaskade der Neutrophilen ist ein mehrstufiger Prozess, der zur Transmigration der Neutrophilen in das entzündete Gewebe führt. Weiterhin führt die vollständige Aktivierung von Neutrophilen zur Phagozytose und Abtötung von Krankheitserregern (166,167). Neutrophile wandern auf zwei Arten durch die Endothelzellbarriere: (1) Über eine parazelluläre (zwischen Endothelzellen) oder (2) über eine transzelluläre (durch Endothelzellen) Route. Die meiste Transmigration erfolgt über den parazellulären Weg (166). Zirkulierende Neutrophile sind inaktiv. Ihre Aktivierung ist ein mehrstufiger Prozess. Dieser beginnt mit der teilweisen Aktivierung von Neutrophilen, die während des Rekrutierungsprozesses durch das Gefäßendothel wandern. Nach dem Eintritt in die Entzündungsstelle werden Neutrophile als Reaktion auf entzündungsfördernde Stimuli im Gewebe vollständig aktiviert, ein Zustand, der durch die Freisetzung der Granula, den Erwerb phagozytischer Fähigkeiten und die Produktion von NET's (neutrophil extracellular traps) gekennzeichnet ist. Diese Prozesse führen letztendlich zur Eliminierung von Krankheitserregern (166). Der Prozess, durch den Neutrophile eindringende Krankheitserreger abtöten, basiert auf drei Hauptmechanismen: 1) Phagozytose, 2) Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und 3) Degranulation (166).

Die Zahl an zirkulierenden Neutrophilen ist sowohl bei Patienten mit Alkoholabusus mit schweren bakteriellen Infektionen als auch bei Patienten mit Zirrhose häufig sehr gering und die Neutrophilen weisen nur eine geringere phagozytische Aktivität auf, was eine Entwicklung einer Infektion, eine Organfunktionsstörung und eine erhöhte Mortalität begünstigt (168).

Wie bei allen anderen Patienten werden bei Patienten mit Leberzirrhose und vermuteter Infektion CRP und PCT gemessen. Es ist bekannt, dass die Entzündungsmarker CRP und PCT bei septischen Patienten mit Leberzirrhose nicht mit dem Schweregrad des Krankheitsverlaufs korrelieren. Deutsch et al. untersuchten die Rolle von CRP als diagnostisches Instrument für bakterielle Infektionen bei einer Gruppe von hospitalisierten Patienten mit Zirrhose und zeigten, dass diese Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose geringere CRP-Werte aufweisen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung kann somit die geringste CRP-Erhöhung (5,8 mg / l mit einem Normalwert <5 mg / l) ein Zeichen für eine bakterielle Infektion sein und eine Antibiotika-Gabe erforderlich machen (169).

Pieri et al. zeigten, dass CRP eine schwache Vorhersagekraft bei Patienten mit dekompenzierter / fortgeschrittener Zirrhose hat. Der bei bakteriellen Infektionen

üblicher Anstieg der CRP-Spiegel fällt bei Patienten mit Leberzirrhose mit zunehmendem Schweregrad geringer aus (170).

Die Rolle von PCT als Biomarker zur Erkennung von Infekt-Foci bei Patienten mit Leberzirrhose ist umstritten. Qu et al. identifizierten PCT als hilfreichen Marker zur Identifizierung bakterieller Infektionen bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung (171). Andere Studien belegen jedoch, dass PCT keinen geeigneten Marker für Infektionen bei Patienten mit Leberzirrhose darstellt (189, 190).

Einige Studien untersuchten die Bedeutung von Calprotectin bei Patienten mit Leberzirrhose, jedoch unabhängig von einer Sepsis. Calprotectin im Aszites ist eine zuverlässige Methode zur Diagnose einer spontan bakteriellen Peritonitis bei Patienten mit Leberzirrhose (173) (174) und erwies sich als vielversprechender Marker mit potentiell prognostischen Wert bei primär sklerosierender Cholangitis (175). Zudem weisen Patienten mit Leberzirrhose und Darmentzündungen erhöhte Calprotectin Werte im Stuhl auf (176).

Hinsichtlich Serum-Calprotectin bei Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis liegen bisher nach unserem Wissen keine Studien vor. Aus diesem Grund untersuchten wir Calprotectin als potentiellen Marker für Infektionen bei septischen Patienten mit Leberzirrhose. Ähnlich wie die CRP-Werte bei Patienten mit Leberzirrhose und Infektionen zeigten die Patienten mit Leberzirrhose und Sepsis in unserer Kohorte deutlich geringere Calprotectin Werte im Vergleich zu den Sepsis-Patienten ohne Zirrhose. Daher können wir sagen, dass eine Bestimmung des Serum-Calprotectin im Vergleich zu CRP und PCT keinen deutlichen Vorteil bei der Diagnostik einer Infektion in dieser Patienten-Gruppe bietet.

6.2.1.4. Calprotectin als prognostischer Biomarker einer Sepsis

Zur prognostischen Relevanz von Calprotectin bei Sepsis gibt es einige Studien. So scheinen hohe Calprotectin-Spiegel mit einer erhöhten Mortalität assoziiert zu sein (126,130,177). Diesen Zusammenhang konnte unsere Studie nicht bestätigen, da hier keine Unterschiede zwischen den Calprotectin-Werten von Überlebenden und Verstorbenen beobachtet wurden. Jedoch zeigte sich eine Assoziation in der Leberzirrhose-Gruppe. Die Verstorbenen mit Leberzirrhose hatten höhere Werte im Vergleich zu den Überlebenden mit Leberzirrhose. Nach unserem Wissen liegen bisher keine Daten bezüglich des Zusammenhanges von Calprotectin im Serum und der Prognose des Krankheitsverlaufes bei septischen Patienten mit Leberzirrhose vor.

6.2.1.5. Calprotectin. Resümee der Diskussion.

Wie schon andere Autoren dargestellt haben, zeigte Calprotectin in unserer Studie einige positive Eigenschaften sowohl für die Diagnose einer Sepsis als auch für die Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung. Zusätzlich zeigte Calprotectin in der vorliegenden Studie sehr gute Ergebnisse für die Diagnose einer abdominalen Sepsis, insbesondere bei Pankreatitis als Ursache der Sepsis. Zudem könnte zukünftig in der Klinik Calprotectin auch für die Einschätzung des Schweregrades einer Pankreatitis genutzt werden. Bezüglich der Diagnose einer Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose zeigte das Serum Calprotectin im Vergleich mit CRP oder PCT keine Verbesserung. Für die Prognose septischer Patienten mit Leberzirrhose kann das Protein als Marker hilfreich sein. Für die Erkennung von Blutbahninfektionen scheint Calprotectin eher ungeeignet.

6.2.2. S100A12 und Sepsis.

Ähnlich wie Calprotectin gehört S100A12 zur S100-Familie der Calcium-bindenden Proteine. Die S100A12-Expression ist in Neutrophilen hoch und in Lymphozyten und Monozyten hingegen eher niedrig (178). Das Protein kann während einer akuten und chronischen Infektion hochreguliert und sezerniert werden (178). In Säugetierzellen wird S100A12 eine antiinfektiöse und entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben (179). Aufgrund der erhöhten S100A12-Serumspiegel bei vielen entzündlichen Erkrankungen stellt dieses Protein einen vielversprechenden Biomarker dar (78), z.B. bei Otitis media bei Kindern (180) oder Patienten mit Morbus Behçet, wo die S100A12-Spiegel auch mit der Krankheitsaktivität korrelieren (102). Darüber hinaus wird S100A12 in einigen Tumorentitäten exprimiert und trägt zur Vermittlung verschiedener onkogener Zellfunktionen einschließlich Proliferation, Invasion und Migration bei (178,181).

Es gibt eine Reihe von Studien, in denen die S100A12-Serumkonzentrationen bei der Diagnose verschiedenen Erkrankungen (CED Erkrankungen, Zystische Fibrose, Mittelmeerfieber, Kawasaki Syndrom, papillärer Schilddrüsenkrebs) untersucht wurde (101,178,182–187).

In der aktuellen Studie haben wir die S100A12-Serum-Konzentrationen bei Patienten mit Sepsis mit den Normalwerten (10-75 ng/ml) von Serum-S100A12 verglichen. 75% der Werte lagen im Normalbereich. Interessanter Weise und von klinischer Relevanz war eine Assoziation mit dem Schweregrad der Sepsis zu beobachten. Damit sind unsere Daten deutlich vielversprechender und eindeutiger als viele bisher publizierte Datensätze (188–190).

Wir haben gezeigt, dass die S100A12 Spiegel bei Patienten mit einer abdominellen Sepsis, insbesondere bei Patienten mit einem septischen Krankheitsbild einer Pankreatitis deutlich erhöhte Werte hatten. Diese Situation wird in Kapitel 6.2.2.1. diskutiert.

Die aktuellen Studien bezüglich der diagnostischen Eigenschaften von S100A12 sind in die Tabelle 35 zusammengefasst.

Tabelle 35. Studien bezüglich der diagnostischen Eigenschaften von Serum S100A12 in verschiedene Krankheiten und Sepsis

Studie	Kohorte	Material	Ergebnis	Zitat
Wang X et al., S100A12 is a promising biomarker in papillary thyroid cancer. Sci Rep. 3. Februar 2020	Patienten mit papillärer Schilddrüsenkrebs	Schilddrüsen-gewebe	S100A12 ist ein vielversprechender Biomarker bei papillärem Schilddrüsenkrebs.	(178)
Leach ST et al., Serum and mucosal S100 proteins, calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12, are elevated at diagnosis in children with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. November 2007	Kinder mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)	Serum Kolonmukosa	S100A12 im Serum ist bei Kindern mit CED erhöht und korreliert mit der Krankheitsaktivität.	(182)
Foell D et al., Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. Gut. 1. Juni 2003	Erwachsene mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)	Serum Darmbiopsien	S100A12 wird während chronisch aktiver CED stark hochreguliert. Serum S100A12 kann als Marker für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit CED dienen.	(101)
Foell D, Seeliger S, Vogl T, Koch H-G, Maschek H, Harms E, u. a. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. Thorax. Juli 2003	Patienten mit Mukoviszidose im Endstadium	Serum Lungengewebe	S100A12 ist an lokalen Entzündungsstellen exprimiert. Es ist ein Serummarker für akute infektiöse Exazerbationen.	(184)
Wittkowski H et al., Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. Arthritis Rheum. Dezember 2007	Kinder mit Kawasaki Syndrom und juvenile idiopathische Arthritis	Serum	Der S100A12-Spiegel zeigte sich während eines akuten Schubs des Kawasaki Syndroms erhöht.	(183)
Foell D et al., S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease. Lancet Lond Engl. 12. April 2003	Patienten mit Kawasaki Syndrom	Serum	Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Expression von S100A12 und der Aktivität des Kawasaki-Syndroms.	(185)
Kallinich T et al., Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. April 2010	Kinder und Jugendliche mit familiärem Mittelmeerfieber (FMF)	Serum	S100A12 ist ein wertvoller Biomarker zur Überwachung von Krankheitsaktivität, Entzündung und Ansprechen auf eine Colchicin-Behandlung bei Patienten mit FMF.	(186)

Diskussion

Wittkowski H et al., S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. Arthritis Rheum. Dezember 2008	Kinder und Neugeborene mit juveniler idiopathischer Arthritis, familiärem Mittelmeerfieber, Multisystemerkrankungen, Muckle-Wells Syndrom, akuter lymphatischer und myeloblastischer Leukämie und systemische Infektionen.	Serum	S100A12 ist bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis oder familiärem Mittelmeerfieber stark überexprimiert. S100A12 könnte eine Rolle bei der Evaluation eines Fiebers unklarer Genese (FUO) spielen.	(187)
Dubois C et al., High plasma level of S100A8/S100A9 and S100A12 at admission indicates a higher risk of death in septic shock patients. Sci Rep. 30. Oktober 2019	Septische Patienten	Plasma	Der S100A12-Spiegel bei Nicht-Überlebenden Patienten mit septischem Schock war höher als bei Überlebenden.	(188)
Achouiti A et al., S100A12 and soluble receptor for advanced glycation end products levels during human severe sepsis. Shock Augusta Ga. September 2013	Septische Patienten	Serum	Die Freisetzung von S100A12 erfolgt bei Sepsis unabhängig von der primären Infektionsquelle. Bei Patienten mit schwerer Infektion kann die S100A12-Freisetzung überwiegend an der Infektionsstelle erfolgen.	(189)
Hou F et al., Elevated gene expression of S100A12 is correlated with the predominant clinical inflammatory factors in patients with bacterial pneumonia. Mol Med Rep. Juni 2015	Patienten mit Pneumonie oder andere Infektionen	Blut	S100A12 ist ein potenzieller Biomarker, insbesondere für Patienten mit schweren Infektionen.	(190)
Liu K et al., Clinical significance of serum S100A12 in acute otitis media in young children. Pediatr Infect Dis J. März 2012	Kinder mit akuter Otitis media	Serum	Serum S100A12 könnte eine akute Otitis media bei Kindern diagnostizieren.	(180)

6.2.2.1. S100A12 als potentieller Biomarker für die Differenzierung der Sepsis-Formen

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das S100A12 Protein einen sehr guten Marker für die Diagnose einer Pankreatitis bei septischen Patienten darstellt. Zusätzlich zeigte sich, dass S100A12 ein sehr guter Biomarker für den Verlauf einer Pankreatitis bei

septischen Patienten ist. Daten bezüglich der Relevanz von S100A12 als Marker einer Pankreatitis oder einer abdominalen Sepsis liegen bisher kaum vor. In einer Studie von Zhao et al. wiesen Patienten mit Pankreatitis – aber ohne septische Konstellation - signifikant erhöhte S100A12- und sRAGE-Werte auf (191). Achouiti et al. beobachteten zudem, dass während einer abdominalen Sepsis die Freisetzung von S100A12 wahrscheinlich überwiegend an der Infektionsstelle auftritt. Während der Peritonitis waren die S100A12-Konzentrationen im Aszites mehr als 100-fach höher als in gleichzeitig erhaltenem Plasma (192). Dies kann eine mögliche Erklärung sein, warum in unserer Studie 75% der Fälle die Serum-S100A12-Konzentrationen im Normalbereich lagen.

6.2.2.2. S100A12 als potentieller Biomarker für eine Blutbahninfektion

Hinsichtlich der S100A12-Konzentrationen bei einer Bakteriämie wurde eine ähnliche Situation wie bei Calprotectin beobachtet. Die Patienten ohne Bakteriämie hatten höhere S100A12-Werte als Patienten mit positiven Blutkulturen. Wie oben erwähnt könnte eine mögliche Erklärung sein, dass die Freisetzung von S100A12 überwiegend an der Infektionsstelle auftritt. In der Literatur gibt es keine Daten bezüglich der Aussagekraft von S100A12 bei Patienten mit positiven Blutkulturen. Das S100A12 Protein scheint daher nicht geeignet zu sein, um eine Blutbahninfektion zu diagnostizieren.

6.2.2.3. S100A12 als potentieller Biomarker für eine rheumatologische Erkrankung bei septischen Patienten

Wie oft in der Literatur erwähnt, ist das S100A12-Protein ein guter Marker für rheumatologische Erkrankungen (102,181,193–195). Tabelle 36 zeigte eine Zusammenfassung der Studien bezüglich der diagnostischen Eigenschaft von S100A12 bei rheumatologischen Erkrankungen (ohne Sepsis).

Wir haben überprüft ob auch ein Zusammenhang zwischen Sepsis und rheumatologischen Erkrankungen besteht. Einige Patienten unserer Kohorte hatten rheumatologische Komorbiditäten wie systemischen Lupus erythematoses, Sjögren Syndrom, rheumatoide Arthritis, Gichtarthritis, Morbus Still oder Polymyalgia Rheumatica. Es zeigten sich signifikant erhöhte S100A12-Werte bei den septischen

Patienten mit rheumatologischen Komorbiditäten im Vergleich zu allen anderen SIRS/Sepsis-Gruppen ($p=0,002$, $p=0,011$, $p=0,010$).

Tabelle 36. Studien bezüglich der diagnostischen Eigenschaften von Serum S100A12 bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen

Studie	Kohorte	Material	Ergebnis	Zitat
Han EC et al., Expression of Pro-inflammatory Protein S100A12 (EN-RAGE) in Behçet's Disease and Its Association with Disease Activity: A Pilot Study. Ann Dermatol. August 2011	Erwachsene mit Morbus Behçet	Serum	Die S100A12 Werte korrelieren mit der Krankheitsaktivität.	(102)
Rouleau P et al., The calcium-binding protein S100A12 induces neutrophil adhesion, migration, and release from bone marrow in mouse at concentrations similar to those found in human inflammatory arthritis. Clin Immunol Orlando Fla. April 2003	Mäuse	peripheres Blut	S100A12 stimuliert die Akkumulation von Neutrophilen aus dem Knochenmark im Blut und die Migration an der Entzündungsstelle.	(181)
Foell D, Kane D, Bresnihan B, Vogl T, Nacken W, Sorg C, u. a. Expression of the pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in rheumatoid and psoriatic arthritis. Rheumatol Oxf Engl. November 2003	Erwachsene mit rheumatische und psoriatische Arthritis	Serum Synovialflüssigkeit	Hohe S100A12-Konzentrationen im Serum und Synovialflüssigkeit bei Patienten mit aktiver Arthritis weisen auf einen potentiellen Nutzen als Marker hin.	(195)
Šumová B et al., Circulating S100 proteins effectively discriminate SLE patients from healthy controls: a cross-sectional study. Rheumatol Int. 2019	Erwachsene mit Lupus erythematoses	Plasma	S100-Proteine waren bei Lupus-Patienten signifikant höher.	(193)
Tydén H et al., Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. Lupus. Februar 2017	Erwachsene mit Lupus erythematoses	Serum	S100A12 kann ein Marker für die Krankheitsaktivität bei Lupus erythematoses sein.	(194)

6.2.2.4. S100A12 als potentieller Biomarker für Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose

Aufgrund der Leberschädigung und der Inhibition der Neutrophilen, ist eine Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose oft schwer nachzuweisen.

Da weder CRP noch PCT für die Klinik eindeutig zuverlässige Marker zur Diagnose einer Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose darstellen, wurde in unserer Studie die

Aussagekraft von S100A12 als Marker getestet. Die Bedeutung von Serum S100A12 in septischen Patienten mit Leberzirrhose zeigte sich in unserer Studie nur eingeschränkt, da die S100 Proteine in diesem Fall von Neutrophilen nur schwach sezerniert werden.

6.2.2.5. S100A12 als prognostischer Biomarker einer Sepsis

75% der septischen Patienten in unserer Kohorte hatten normale S100A12 Werte. Wir konnten eine Assoziation zwischen die S100A12 Spiegel und den Schweregrad der Sepsis feststellen, aber es ließen sich keine Rückschlüsse auf die Letalitätsrate ziehen.

Zusätzlich wurden in unserer Studie auch septische Patienten mit einer Leberzirrhose eingeschlossen. In der Zirrhose-Gruppe konnten wir eine Assoziation zwischen S100A12 Konzentrationen und der Mortalität feststellen. Die verstorbenen Patienten mit Leberzirrhose hatten höhere Werte im Vergleich zu den Überlebenden mit Zirrhose. Nach unserem Wissen gibt es bisher keine Daten bezüglich der diagnostischen oder prognostischen Eigenschaft von S100A12 bei septischen Patienten mit Leberzirrhose, was die klinische Relevanz unserer Befunde unterstreicht.

6.2.2.6. S100A12. Resümee der Diskussion.

Unsere Studie konnte einige interessanten Daten mit klinischer Relevanz aufzeigen:

Das S100A12 zeigte sich als ungeeignet für die Diagnose einer generellen Sepsis. Dennoch, für eine abdominelle Sepsis könnte das Protein zukünftig sehr gut zur Vorhersage genutzt werden. Insbesondere für die Diagnose einer Pankreatitis bei septischen Patienten zeigte sich das S100A12-Protein als ein sehr guter Marker. Zudem eignet es sich zur Einschätzung des Schweregrades einer Pankreatitis.

6.2.3. Presepsin und Sepsis.

Presepsin ist ein Protein, dessen Blutkonzentration während einer Sepsis ansteigt. Seit seiner Beschreibung als Sepsis-Marker im Jahr 2002 wurde Presepsin detailliert charakterisiert (82,83,114,196). Im Gegensatz zu Procalcitonin, das üblicherweise zur Diagnose einer Sepsis verwendet wird, reagiert Presepsin sehr schwach auf Entzündungen wie Trauma und Verbrennungen, gilt aber als hochspezifisch für bakterielle Infektionen (197–199).

In unserer Kohorte wurde in fast 99% der Fälle eine erhöhte Serum-Presepsin-Konzentration gemessen.

Presepsin wurde schon als Marker einer Sepsis untersucht. Unsere Ergebnisse bestätigen diese Daten:

Eine Studie von Jereb *et al.* aus dem Jahr 2019 untersuchte die Rolle von Serum Presepsin als Biomarker bei septischen Patienten. Die Presepsin-Spiegel waren bei Patienten mit septischem Schock höher als bei Patienten mit Sepsis. Die Konzentrationen waren auch höher bei Verstorbenen als bei Überlebenden (200).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2019 zeigte die Überlegenheit von Presepsin gegenüber PCT als Diagnose-Werkzeug bei einer Sepsis. Presepsin hatte hier bei gleicher Sensitivität eine deutlich bessere Spezifität als PCT und war ein besserer Indikator für die 28-Tage-Mortalität (201).

Des Weiteren untersuchte eine Studie von Ulla *et al.* aus dem Jahr 2013 den diagnostischen und prognostischen Wert von Presepsin im Vergleich zu PCT bei Patienten mit Sepsis in der Notaufnahme. Bei septischen Patienten wurden im Vergleich zu Kontrollpatienten erhöhte Konzentrationen von Presepsin beobachtet. Hier wurde ebenfalls eine Korrelation mit der Mortalität beobachtet (202).

Eine interessante Studie wurde von Koizumi *et al.* durchgeführt: Die Autoren untersuchten die Serum Presepsin-Konzentrationen bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und schwerer fieberhafter Neutropenie (FN). Es wurde gezeigt, dass der Serum-Presepsinspiegel ein zuverlässiger Marker für FN ist, selbst bei einer schweren Leukopenie. Diese Studie ist eine der ersten, die die Dynamik der Serum-Presepsinspiegel in FN-Fällen zeigt (203). In Übereinstimmung damit wies auch der Patient mit Promyelozytenleukämie und neutropenischem Fieber unserer Studie deutlich erhöhte Presepsin-Konzentrationen auf. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, sind weitere Untersuchungen nötig. Studien bezüglich der

diagnostischen Eigenschaften von Presepsin in Sepsis sind in Tabelle 37 zusammengefasst.

Tabelle 37. Studien bezüglich der diagnostischen Eigenschaften von Serum Presepsin in Sepsis

Studie	Kohorte	Material	Ergebnis	Zitat
Jereb M et al., Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice. J Infect Dev Ctries. 30. November 2019	Septische Patienten	Serum	Presepsin kann als diagnostischer Marker für systemische bakterielle Infektionen verwendet werden und kann den Schweregrad und das Outcome einer Sepsis vorhersagen.	(200)
Koizumi Y et al., Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. BMC Infect Dis. 5. Januar 2017	Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Neutropenie	Plasma	Der Plasma-Presepsin-Spiegel ist ein zuverlässiger Marker für neutropenisches Fieber auch bei intensiver Chemotherapie mit sehr niedrigen Leukozytenzahlen.	(203)
Venugopalan DP et al., Diagnostic Value and Prognostic Use of Presepsin Versus Procalcitonin in Sepsis. Cureus, Juli 2019	Septische Patienten	Blut	Presepsin hat eine viel bessere Spezifität und eine ähnliche Sensitivität als Procalcitonin und ist ein besserer Indikator für die 28-Tage-Mortalität.	(201)
Ulla M et al., Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. Crit Care. 2013	Septische Patienten	Blut	Presepsin kann frühzeitig Infektionen diagnostizieren. Die initiale Werte konnten die Mortalität prognostizieren.	(202)
Hou Y et al., Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Systemic Inflammatory Response Syndrome in Patients with Nephrolithiasis. BioMed Res Int 2015	Patienten mit Nephrolithiasis	Plasma	Presepsin war ein hochsensibler Prädiktor und ein Verlaufsparmater von SIRS bei Patienten mit Nephrolithiasis.	(204)
Imai Y et al., Diagnostic accuracy of presepsin in predicting bacteraemia in elderly patients admitted to the emergency department: prospective study in Japan. BMJ Open. 15 2019	Septische Patienten	Blut	Presepsin könnte ein guter Biomarker sein, um eine Bakteriämie bei Patienten mit Sepsis vorherzusagen.	(205)
Kostic I et al., Comparison of Presepsin, Procalcitonin, Interleukin-8 and C-Reactive Protein in Predicting Bacteraemia in Febrile Neutropenic Adult Patients with Haematological	Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Neutropenie	Blut	PCT hat eine höhere Genauigkeit als Presepsin bei der Diagnose einer Bakteriämie bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Neutropenie.	(206)

Malignancies. Mediterr J Hematol Infect Dis 1. September 2019				
Fukui Y, Okamura Y. Clinical performance of a point-of-care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia. Crit Care. 2013	Septische Patienten	Blut	Die Presepsin-Spiegel spiegelten die Blutkultur und den Schweregrad der Sepsis stärker wider als andere Biomarker.	(207)
Romualdo LG de G et al., Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. Clin Biochem. Mai 2014	Patienten mit SIRS	Blut	Die Presepsin-Werte waren in der SIRS-Gruppe mit Bakteriämie im Vergleich zur SIRS-Gruppe ohne Bakteriämie signifikant höher.	(84)
Papp M et al., Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. World J Gastroenterol. 7. November 2016	Patienten mit Leberzirrhose	Plasma	Presepsin ist ein wertvoller neuer Biomarker zur Diagnose schwerer Infektionen bei Leberzirrhose, dennoch ist er kein guter Marker, um die Mortalität in dieser Patienten-Gruppe zu prognostizieren.	(208)
Wen M-Y et al., Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria. Ther Clin Risk Manag. 13. Juni 2019	Septische Patienten	Blut	Presepsin ist ein prognostischer Biomarker bei Patienten mit Sepsis.	(209)
Masson S et al., Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit Care. 2014	Septische Patienten	Plasma	Presepsin kann die Prognose bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock einschätzen helfen.	(210)

6.2.3.1. Presepsin als potentieller Biomarker für die Differenzierung der Sepsis-Formen

Als nächsten Schritt haben wir uns auf das Potenzial von Presepsin zur Diagnose des Infekt-Triggers der Sepsis fokussiert. Diese Fragestellung wurde bis jetzt noch nie untersucht. In unserer Kohorte zeigte sich Presepsin als ein sehr guter Marker für die Diagnose einer Urosepsis. Im Vergleich mit den anderen Sepsis-Formen hatten die Patienten mit einer Urosepsis signifikant höhere Presepsin Werte.

Ähnlicherweise untersuchte Hou et al. im Jahr 2015 die diagnostische Rolle von Presepsin bei Patienten mit Sepsis und Nephrolithiasis. Die Studie zeigte, dass die Presepsin-Konzentration ein hochempfindlicher Prädiktor und ein nützlicher

Überwachungsmarker im Frühstadium einer Sepsis bei Patienten mit Nephrolithiasis war. Zudem zeigte sich Presepsin als ein hochempfindlicher und spezifischer diagnostischer Marker im Vergleich zu PCT, CRP oder Leukozyten (204). Diese Daten zeigen, dass Presepsin ein guter Marker für die Diagnose einer Urosepsis ist.

6.2.3.2. Presepsin als potentieller Biomarker für eine Blutbahninfektion

Ein weiteres wichtiges Thema meiner Arbeit war die Evaluierung eines diagnostischen Serummarkers zur Früherkennung einer Blutbahninfektion.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen in Einklang mit den bestehenden Studien aus der aktuellen Literatur (84,205,207). Die septischen Patienten mit positiven Blutkulturen hatten signifikant höhere Presepsin-Werte im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis von Blutkeimen. Der Presepsin-Wert eines Patienten mit Neutropenie unserer Studie lag mit 91,23 ng/ml oberhalb des Normalbereichs und die beiden untersuchten S100-Proteine waren interessanterweise deutlich unterhalb des Normwerts. Presepsin könnte daher einen guten Sepsis-Marker für Patienten mit Neutropenie darstellen. Um diese Hypothese zu bestätigen, werden weitere Studien benötigt.

6.2.3.3. Presepsin als potentieller Biomarker für Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose

Hinsichtlich der Vorhersagekraft von Presepsin bei septischen Patienten mit Leberzirrhose liegen bisher wenig Daten vor.

In unserer Kohorte waren die Presepsin Werte bei septischen Patienten mit Leberzirrhose niedriger als bei den Patienten ohne Leberzirrhose. Jedoch lagen alle Werte in der Leberzirrhose-Gruppe oberhalb des Referenzbereichs, so dass Presepsin ein hoffnungsvoller Parameter für diese Patienten sein könnte. Dies wird unterstützt durch die Studie von Papp et al. aus dem Jahr 2016.

In diese Studie erwies sich Presepsin als geeigneter Marker zur Diagnostik einer Sepsis bei Patienten mit Leberzirrhose. Die diagnostische Genauigkeit von Presepsin nahm jedoch im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit oder bei Vorhandensein eines Nierenversagens ab (208).

6.2.3.4. Presepsin als prognostischer Biomarker einer Sepsis

Mit dem Zusammenhang zwischen Serum-Presepsin und der Mortalität haben sich mehrere Studien beschäftigt. Unsere Ergebnisse zeigen eine Assoziation zwischen den Presepsin-Werten und der Mortalität. Die verstorbenen Patienten hatten höhere Werte als die Überlebenden. In der Leberzirrhose-Gruppe war eine ähnliche Situation festzustellen. Die Studien von Wen und Masson bestätigen unsere Resultate. Presepsin erwies sich hier als vielversprechender Marker zur Prognoseeinschätzung einer Sepsis. Die Verstorbenen wiesen erhöhte Presepsin-Werte auf (209,210).

6.2.3.5. Presepsin. Resümee der Diskussion.

Zusammenfassend zeigte Presepsin sehr gute diagnostische Eigenschaften, um eine Sepsis zu erkennen. Insbesondere für eine Urosepsis könnte Presepsin zukünftig in der Klinik als diagnostischer Marker eingesetzt werden. Ebenfalls erwies sich Presepsin als sehr guter Biomarker für die Früherkennung einer Blutbahninfektion. Die Eigenschaft des Presepsins, schneller eine Bakteriämie, Fungämie oder Virämie zu erkennen als die mikrobiologische Untersuchung ist von besonderer klinischer Relevanz, da in der Folge wesentlich schneller eine geeignete antibiotische Therapie veranlasst werden kann.

7. Zusammenfassung

Sepsis ist eine schwerwiegende Erkrankung, bei der das Immunsystem eine massive Überreaktion auf ein Pathogen auslöst. Bei dem Pathogen kann es sich um Pilze, Bakterien, Viren oder auch um molekulare Bestandteile dieser Krankheitserreger handeln. Aufgrund multipler in sich verzahnter Reaktionskaskaden ist das Fortschreiten einer Sepsis oft unvorhersehbar und schnell. Trotz erheblicher Fortschritte in der modernen Medizin, bleibt die Diagnose und Therapie einer Sepsis eine Herausforderung für Ärzte. Die Infektionsdiagnostik stützte sich traditionell auf Gram-Färbung und Mikroorganismenkultur. Die Ausbeute ist gering und oft vergehen mehrere Tage, bevor ein Organismus identifiziert, spezifiziert und sein Antibiotikaresistenz bestimmt werden kann. Für die Diagnostik einer Sepsis sind derzeitige Biomarker wie C-reaktives Protein und Procalcitonin im Gebrauch. Diese sind im Allgemeinen sehr empfindlich, aber zu unspezifisch, um eine Infektion als Entzündungsursache genau zu diagnostizieren.

Das Ziel dieser Arbeit war, die Bedeutung der Calprotectin-, Presepsin- und S100A12-Konzentration im Serum in Bezug auf die diagnostischen Möglichkeiten bei septischen Patienten zu untersuchen.

Im Rahmen der aktuellen Studie wurden zwischen August 2018 und Januar 2020 79 Patienten nach Erfüllung der SIRS/Sepsiskriterien in die Studie aufgenommen. Die Probenentnahme erfolgte innerhalb von 24h nach Aufnahme auf die Intensivstation. Die Bestimmung von Calprotectin, S100A12 und Presepsin im Serum erfolgte mittels ELISA.

Calprotectin, S100A2 und Presepsin eignen sich nicht zur Einschätzung der Prognose einer Sepsis. Von großer klinischer Relevanz ist jedoch, dass eine Erhöhung von Calprotectin und S100A2 auf einen abdominalen Fokus einer Sepsis hinweisen kann. Insbesondere sollte man hier eine Pankreatitis ausschließen. Hier zeigt sich eine Erhöhung vor allem bei nekrotisierenden Verläufen. Weitere Studien sind erforderlich, um die Kinetik während einer Pankreatitis zu untersuchen. Möglicherweise könnten Calprotectin und S100A2 bereits vor der Bildgebung einen nekrotisierenden Verlauf einer Pankreatitis vorhersagen.

Weiterhin zeigt Presepsin deutliche Erhöhungen bei einer Urosepsis. Zudem ist Presepsin ein Indikator für eine Bakteriämie. Die Rolle von Presepsin sollte daher in weiterführenden Studien insbesondere bei Endokarditiden untersucht werden.

Zeigt sich eine massive Erhöhung von S100A2 kann dies Hinweis auf eine möglicherweise noch undiagnostizierte rheumatologische Grunderkrankung sein. Im Vergleich zu SIRS/Sepsispatienten ohne rheumatologische Grunderkrankung sind bei diesem SIRS/Sepsiskollektiv die Werte um ein Vielfaches erhöht.

Presepsin zeigt geringe Erhöhungen im SIRS/septischen Leberzirrhose-Kollektiv. Der Marker sollte im Vergleich zu nicht-septischen Leberzirrhose-Patienten untersucht werden. Presepsin könnte daher bei der Diagnose einer Sepsis hilfreich bei Patienten mit Leberzirrhose hilfreich sein.

Tabelle 33. Die wichtigsten diagnostischen Eigenschaften der drei untersuchten potentiellen Sepsis-Parameter

➤ Calprotectin	➤ S100A12	➤ Presepsin
✓ Pankreatitis	✓ Pankreatitis ✓ Schweregrad einer Pankreatitis ✓ Rheumatologische Erkrankungen	✓ Urosepsis ✓ Blutbahninfektion ✓ Sepsis in Patienten mit Leberzirrhose

8. Literaturverzeichnis

1. Sepsis History [Internet]. News-Medical.net. 2018 [zitiert 24. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.news-medical.net/health/Sepsis-History.aspx>
2. Sepsis-3 [Internet]. springermedizin.de. [zitiert 24. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/sepsis/antimikrobielle-und-antivirale-chemotherapie/sepsis-3/15144660>
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, u. a. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. Juni 1992;101(6):1644–55.
4. Bone RC. Let's agree on terminology: definitions of sepsis. Crit Care Med. Juli 1991;19(7):973–6.
5. Deutsche Sepsis-Gesellschaft: Sepsisdefinition [Internet]. [zitiert 24. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.sepsis-gesellschaft.de/sepsisdefinition/>
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, u. a. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23. Februar 2016;315(8):801–10.
7. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, u. a. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. November 1998;26(11):1793–800.
8. Orange Regional Medical Center (ORMC), Krishna MG. Sepsis: Epidemiology, Pathophysiology, Classification, Biomarkers and Management. Emerg Med Trauma Surg Care. 30. April 2016;3(1):1–7.
9. RKI - Startseite [Internet]. [zitiert 13. Februar 2021]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html
10. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, u. a. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1. Juli 1996;22(7):707–10.
11. Sepsis [Internet]. [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.nigms.nih.gov/education/fact-sheets/Pages/sepsis.aspx>
12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, u. a. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23. Februar 2016;315(8):775–87.
13. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, u. a. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23. Februar 2016;315(8):762–74.
14. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, u. a. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 1. November 2021;47(11):1181–247.

15. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, u. a. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1. Februar 2016;193(3):259–72.
16. Engel C, Brunkhorst FM, Bone H-G, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, u. a. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* April 2007;33(4):606–18.
17. Hand Hygiene Day: It's in your hands – prevent sepsis in health care [Internet]. World Health Organization; 2018 [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/health-workforce/news/news/2018/5/hand-hygiene-day-its-in-your-hands-prevent-sepsis-in-health-care>
18. What is sepsis? - Septomics [Internet]. [zitiert 30. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.septomics.de/en/what-is-sepsis.html>
19. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223–30.
20. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, u. a. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* Juni 2014;2(6):e323-333.
21. Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, Herausgeber. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2) [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2016 [zitiert 22. November 2019]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361907/>
22. Stoller J, Halpin L, Weis M, Aplin B, Qu W, Georgescu C, u. a. Epidemiology of severe sepsis: 2008-2012. *J Crit Care.* Februar 2016;31(1):58–62.
23. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 10. Juni 2010;362(23):2155–65.
24. Cancer Statistics [Internet]. SEER. [zitiert 22. November 2019]. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statistics/index.html>
25. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [zitiert 22. November 2019]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>
26. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus [Internet]. Deutsches Ärzteblatt. 2016 [zitiert 22. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/175205/Fallzahlen-und-Sterblichkeitsraten-von-Sepsis-Patienten-im-Krankenhaus>
27. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 1. Januar 2014;5(1):4–11.
28. Mendu ML, Zager S, Gibbons FK, Christopher KB. Relationship between neighborhood poverty rate and bloodstream infections in the critically ill. *Crit Care Med.* Mai 2012;40(5):1427–36.

29. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 24. März 1988;318(12):727–32.
30. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. September 2003;31(9):2332–8.
31. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. Februar 2007;35(2):410–5.
32. Katzmarzyk PT, Reeder BA, Elliott S, Joffres MR, Pahwa P, Raine KD, u. a. Body mass index and risk of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. April 2012;103(2):147–51.
33. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*. Juli 2006;6(7):438–46.
34. Arabi YM, Dara SI, Tamim HM, Rishu AH, Bouchama A, Khedr MK, u. a. Clinical characteristics, sepsis interventions and outcomes in the obese patients with septic shock: an international multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 17. April 2013;17(2):R72.
35. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, u. a. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 18. März 2013;17(2):R50.
36. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. Juli 2001;29(7):1303–10.
37. Barnato AE, Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Februar 2008;177(3):279–84.
38. Dombrovskiy V, Martin AA, Sunderram J. Occurrence and outcomes of sepsis: Influence of race (*Critical Care Medicine* (2007) 35 (763-768)). 1. Mai 2008;36:1699–700.
39. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol Insights [Internet]*. 27. Januar 2019 [zitiert 22. November 2019];12. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350122/>
40. Evans T. Diagnosis and management of sepsis. *Clin Med Lond Engl*. 2018;18(2):146–9.
41. Wiersinga WJ, Seymour CW, Herausgeber. *Handbook of Sepsis [Internet]*. Springer International Publishing; 2018 [zitiert 22. November 2019]. Verfügbar unter: <https://www.springer.com/gp/book/9783319735054>
42. Pinto AK, Ramos HJ, Wu X, Aggarwal S, Shrestha B, Gorman M, u. a. Deficient IFN Signaling by Myeloid Cells Leads to MAVS-Dependent Virus-Induced Sepsis. *PLOS Pathog*. 17. April 2014;10(4):e1004086.
43. Kelly-Scumpia KM, Scumpia PO, Delano MJ, Weinstein JS, Cuenca AG, Wynn JL, u. a. Type I interferon signaling in hematopoietic cells is required for survival in mouse polymicrobial sepsis by regulating CXCL10. *J Exp Med*. 15. Februar 2010;207(2):319–26.
44. Levy DE, García-Sastre A. The virus battles: IFN induction of the antiviral state and mechanisms of viral evasion. *Cytokine Growth Factor Rev*. September 2001;12(2–3):143–56.

45. Baccala R, Welch MJ, Gonzalez-Quintal R, Walsh KB, Teijaro JR, Nguyen A, u. a. Type I interferon is a therapeutic target for virus-induced lethal vascular damage. *Proc Natl Acad Sci.* 17. Juni 2014;111(24):8925–30.
46. Florescu DF, Kalil AC. The complex link between influenza and severe sepsis. *Virulence.* 1. Januar 2014;5(1):137–42.
47. Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral Res.* Januar 2012;93(1):2–15.
48. Kilani RA. Respiratory syncytial virus (RSV) outbreak in the NICU: description of eight cases. *J Trop Pediatr.* 2002;48(2):118–22.
49. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence.* 1. Januar 2014;5(1):161–9.
50. Huang J, Meng S, Hong S, Lin X, Jin W, Dong C. IL-17C is required for lethal inflammation during systemic fungal infection. *Cell Mol Immunol.* 2016;13(4):474–83.
51. Upperman JS, Potoka DA, Zhang X-R, Wong K, Zamora R, Ford HR. Mechanism of intestinal-derived fungal sepsis by gliotoxin, a fungal metabolite. *J Pediatr Surg.* Juni 2003;38(6):966–70.
52. Netea MG, Joosten LAB, van der Meer JWM, Kullberg B-J, van de Veerdonk FL. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol.* Oktober 2015;15(10):630–42.
53. Taylor PR, Roy S, Leal SM, Sun Y, Howell SJ, Cobb BA, u. a. Activation of neutrophils by autocrine IL-17A-IL-17RC interactions during fungal infection is regulated by IL-6, IL-23, ROR γ t and dectin-2. *Nat Immunol.* Februar 2014;15(2):143–51.
54. Denning DW, Perlin DS, Muldoon EG, Colombo AL, Chakrabarti A, Richardson MD, u. a. Delivering on Antimicrobial Resistance Agenda Not Possible without Improving Fungal Diagnostic Capabilities. *Emerg Infect Dis.* Februar 2017;23(2):177–83.
55. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* Juli 2005;33(7):1538–48.
56. Rhee C, Murphy MV, Li L, Platt R, Klompas M, Centers for Disease Control and Prevention Prevention Epicenters Program. Lactate Testing in Suspected Sepsis: Trends and Predictors of Failure to Measure Levels. *Crit Care Med.* August 2015;43(8):1669–76.
57. Davila C. CAMELIA CRISTINA DIACONU^{1,2*}, ALICE BĂLĂŢEANU^{1,3}, ELENA MOROŞAN^{1,4}. 2015;63:5.
58. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* Juni 2003;111(12):1805–12.
59. Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol.* Juli 1991;44(7):596–9.
60. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, u. a. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva.* November 2012;36(8):556–62.

61. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complementary to C-reactive protein or redundant? *PLoS One*. 2011;6(8):e23615.
62. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*. Februar 2011;26(1):54–64.
63. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S57-61.
64. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl*. 27. Februar 1993;341(8844):515–8.
65. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. Oktober 2012;25(4):609–34.
66. Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect*. Dezember 2013;14(6):489–511.
67. de Azevedo JRA, Torres OJM, Beraldi RA, Ribas CAPM, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Δ Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*. Februar 2015;30(1):219.e9-12.
68. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock Augusta Ga*. November 2013;40(5):358–65.
69. Burri E, Beglinger C, Biedermann L, Michetti P, Nydegger A, Schoepfer AM, u. a. Diagnostischer Nutzen von Calprotectin im klinischen Alltag. In 2016.
70. Decembrino L, De Amici M, Pozzi M, De Silvestri A, Stronati M. Serum Calprotectin: A Potential Biomarker for Neonatal Sepsis. *J Immunol Res*. 2015;2015:147973.
71. Pietzsch J, Hoppmann S. Human S100A12: a novel key player in inflammation? *Amino Acids*. März 2009;36(3):381–9.
72. Guignard F, Mauël J, Markert M. Identification and characterization of a novel human neutrophil protein related to the S100 family. *Biochem J*. 1. August 1995;309 (Pt 2):395–401.
73. Heilmann RM, Suchodolski JS, Steiner JM. Purification and partial characterization of canine S100A12. *Biochimie*. Dezember 2010;92(12):1914–22.
74. Chen H, Cheng L, Yang S, Liu X, Liu Y, Tang J, u. a. Molecular characterization, induced expression, and transcriptional regulation of porcine S100A12 gene. *Mol Immunol*. April 2010;47(7–8):1601–7.
75. Yamashita K, Oyama Y, Shishibori T, Matsushita O, Okabe A, Kobayashi R. Purification of bovine S100A12 from recombinant *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif*. Juni 1999;16(1):47–52.
76. Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Georgoulas P, Tzavara C, Valotassiou V, Kapsoritaki A, u. a. Moderate performance of serum S100A12, in distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 14. Oktober 2010;10(1):118.
77. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*. 9. Juni 1965;19(6):739–44.

78. Meijer B, Gearry RB, Day AS. The role of S100A12 as a systemic marker of inflammation. *Int J Inflamm.* 2012;2012:907078.
79. Yang Z, Yan WX, Cai H, Tedla N, Armishaw C, Di Girolamo N, u. a. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* Januar 2007;119(1):106–14.
80. Yilmaz Y, Yonal O, Eren F, Atug O, Over Hamzaoglu H. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts (sRAGE) are higher in ulcerative colitis and correlate with disease activity. *J Crohns Colitis.* 1. Oktober 2011;5(5):402–6.
81. Oesterle A, Hofmann Bowman MA. S100A12 and the S100/Calgranulins - Emerging Biomarkers for Atherosclerosis and Possibly Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dezember 2015;35(12):2496–507.
82. Zou Q, Wen W, Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med.* 2014;5(1):16–9.
83. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 1. März 2019;111:649–56.
84. de Gadiana Romualdo LG, Torrella PE, Acebes SR, Otón MDA, Sánchez RJ, Holgado AH, u. a. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* Januar 2017;464:6–11.
85. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, u. a. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* August 2014;42(8):1749–55.
86. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, u. a. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* Juni 2006;34(6):1589–96.
87. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 29. August 2013;369(9):840–51.
88. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Januar 2012;185(2):133–9.
89. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, u. a. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* März 2017;43(3):304–77.
90. Dissertation.pdf [Internet]. [zitiert 25. November 2019]. Verfügbar unter: <https://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2017/8891/pdf/Dissertation.pdf>
91. Phua J, Ngerng WJ, See KC, Tay CK, Kiong T, Lim HF, u. a. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care.* 12. September 2013;17(5):R202.
92. Vincent J-L. The Clinical Challenge of Sepsis Identification and Monitoring. *PLoS Med* [Internet]. 17. Mai 2016 [zitiert 31. Mai 2020];13(5). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871479/>
93. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay | *RadioGraphics* [Internet]. [zitiert 31. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2016150097>

94. Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 28. März 2017;5(1):50–8.
95. Wilde B, Katsounas A. Immune Dysfunction and Albumin-Related Immunity in Liver Cirrhosis. *Mediators Inflamm* [Internet]. 25. Februar 2019 [zitiert 14. Februar 2020];2019. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410448/>
96. Liaskou E, Hirschfield GM. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Novel insights in impaired adaptive immunity. *EBioMedicine*. 1. Dezember 2019;50:3–4.
97. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. Dezember 2014;61(6):1385–96.
98. Infektionen bei Leberzirrhose – von bakterieller Translokation über spontan-bakterielle Peritonitis und Pneumonie zum akut-auf-chronischen Leberversagen [Internet]. *springermedizin.de*. [zitiert 20. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.springermedizin.de/leberzirrhose/pneumonie/infektionen-bei-leberzirrhose-von-bakterieller-translokation-ueb/17879032>
99. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 5. Januar 2018 [zitiert 31. Mai 2020];8. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770888/>
100. Orczyk K, Smolewska E. A Granulocyte-Specific Protein S100A12 as a Potential Prognostic Factor Affecting Aggressiveness of Therapy in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis [Internet]. Bd. 2018, *Journal of Immunology Research*. Hindawi; 2018 [zitiert 31. Mai 2020]. S. e5349837. Verfügbar unter: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2018/5349837/>
101. Foell D, Kucharzik T, Kraft M, Vogl T, Sorg C, Domschke W, u. a. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut*. 1. Juni 2003;52(6):847–53.
102. Han EC, Cho SB, Ahn KJ, Oh SH, Kim J, Kim DS, u. a. Expression of Pro-inflammatory Protein S100A12 (EN-RAGE) in Behçet's Disease and Its Association with Disease Activity: A Pilot Study. *Ann Dermatol*. August 2011;23(3):313–20.
103. Foell D, Wittkowski H, Kessel C, Lüken A, Weinhage T, Varga G, u. a. Proinflammatory S100A12 Can Activate Human Monocytes via Toll-like Receptor 4. *Am J Respir Crit Care Med*. 23. April 2013;187(12):1324–34.
104. Shiotsu Y, Mori Y, Nishimura M, Sakoda C, Tokoro T, Hatta T, u. a. Plasma S100A12 Level Is Associated with Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1. April 2011;6(4):718–23.
105. Taylor NJ, Vijay GKM, Abeles RD, Auzinger G, Bernal W, Ma Y, u. a. The severity of circulating neutrophil dysfunction in patients with cirrhosis is associated with 90-day and 1-year mortality. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):705–15.
106. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GAK, Hodges SJ, Davies NA, u. a. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007;46(3):831–40.
107. Nordal HH, Hammer HB, Fagerhol MK, Halse AK, Jonsson R, Brun JG. THU0158 The Inflammatory Marker S100A12 is Highly Associated with a Comprehensive 78-Joints Ultrasonographic Synovitis Score in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Adalimumab. *Ann Rheum Dis*. 1. Juni 2013;72(Suppl 3):A216–7.

108. [S100A8, S100A9 and S100A12 proteins in rheumatoid arthritis]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [zitiert 14. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://europepmc.org/article/med/20398973>
109. Oleszowsky M, Föll D, Seidel MF. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and S100A12 reflect disease activity in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept versus disease-modifying anti-rheumatic drugs. In German Medical Science GMS Publishing House; 2016. S. DocRA.51.
110. Nordal HH, Brun JG, Hordvik M, Eidsheim M, Jonsson R, Halse A-K. Calprotectin (S100A8/A9) and S100A12 are associated with measures of disease activity in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Scand J Rheumatol.* 3. Juli 2016;45(4):274–81.
111. Chenevier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H, Poyart C, Borderie D, Claessens Y-E. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Ann Biol Clin (Paris).* Februar 2016;74(1):93–7.
112. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik.* Springer-Verlag; 2019. 2560 S.
113. Giavarina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem Medica.* 15. Februar 2015;25(1):64–8.
114. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Endo S, Okamura Y. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 1. Januar 2011;17(6):764–9.
115. Fedorko S, Walter J, Younsi A, Zweckberger K, Unterberg A, Beynon C. Point-of-care assessment of inflammation in patients undergoing surgical evacuation of chronic subdural haematoma. In German Medical Science GMS Publishing House; 2019. S. DocP220.
116. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N, Kocamaz N, Kasapoglu P, Gedikbasi A, u. a. Serum Presepsin Levels Are Not Elevated in Patients with Controlled Hypertension [Internet]. *International Journal of Hypertension.* 2018 [zitiert 5. Januar 2020]. Verfügbar unter: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2018/8954718/>
117. Presepsin values as markers of severity of sepsis - *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. [zitiert 1. Juni 2020]. Verfügbar unter: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30190-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30190-9/fulltext)
118. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med.* Dezember 2016;42(12):1980–9.
119. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M, u. a. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1826–35.
120. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, u. a. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet.* 18. Januar 2020;395(10219):200–11.
121. Online GL. Globale Sepsisinzidenz und -mortalität 1990-2017 | Gelbe Liste [Internet]. [zitiert 15. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/immunologie/globale-sepsisinzidenz-mortalitaet>

122. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, u. a. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1. Dezember 2018 [zitiert 14. Februar 2020];5(12). Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/ofid/article/5/12/ofy313/5193171>
123. About Calprotectin [Internet]. Calprotectin. [zitiert 11. August 2021]. Verfügbar unter: <https://www.calprotectin.co.uk/about-calprotectin/>
124. Universimed Portal - View Fachthemen [Internet]. [zitiert 3. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://ch.universimed.com/fachthemen/7753>
125. Abdel-Maaboud M, El-Mazary A-AM, Osman AM. Serum calprotectin as a diagnostic marker of late onset sepsis in full-term neonates. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 1. Januar 2012 [zitiert 15. Februar 2020];10(1). Verfügbar unter: <https://www.ajol.info/index.php/ejpai/article/view/108273>
126. Larsson A, Tydén J, Johansson J, Lipcsey M, Bergquist M, Kultima K, u. a. Calprotectin is superior to procalcitonin as a sepsis marker and predictor of 30-day mortality in intensive care patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 14. Dezember 2019;0(0):1–6.
127. Parke AE, Unge C, Yu D, Sunden-Cullberg J, Stralin K. Plasma-Calprotectin as an Indicator for Immediate Need of Intensive Care Treatment in Suspected Sepsis [Internet]. In Review; 2021 März [zitiert 11. Oktober 2021]. Verfügbar unter: <https://www.researchsquare.com/article/rs-213752/v1>
128. Huang L, Li J, Han Y, Zhao S, Zheng Y, Sui F, u. a. Serum Calprotectin Expression as a Diagnostic Marker for Sepsis in Postoperative Intensive Care Unit Patients. *J Interferon Cytokine Res*. 1. Oktober 2016;36(10):607–16.
129. Jonsson N, Nilsen T, Gille-Johnson P, Bell M, Martling C-R, Larsson A, u. a. Calprotectin as an early biomarker of bacterial infections in critically ill patients: An exploratory cohort assessment. *Crit Care Resusc*. Oktober 2017;19(3):205.
130. Simm M, Söderberg E, Larsson A, Castegren M, Nilsen T, Eriksson M, u. a. Performance of plasma calprotectin as a biomarker of early sepsis: a pilot study. *Biomark Med*. 14. Juli 2016;10(8):811–8.
131. Havelka A, Sejersen K, Venge P, Pauksens K, Larsson A. Calprotectin, a new biomarker for diagnosis of acute respiratory infections. *Sci Rep*. 6. März 2020;10(1):4208.
132. Wollmer M, Wändell P, Rosenqvist M, Larsson A, Melander O, Wessman T, u. a. Plasma calprotectin in the emergency department: a potential clinical biomarker for patients with infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest*. 23. September 2021;0(0):1–5.
133. Bauer W, Diehl-Wiesenecker E, Ulke J, Galtung N, Havelka A, Hegel JK, u. a. Outcome prediction by serum calprotectin in patients with COVID-19 in the emergency department. *J Infect*. April 2021;82(4):84–123.
134. Shi H, Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, Madison JA, u. a. Neutrophil calprotectin identifies severe pulmonary disease in COVID-19. *J Leukoc Biol*. 2021;109(1):67–72.
135. Chen L, Long X, Xu Q, Tan J, Wang G, Cao Y, u. a. Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. September 2020;17(9):992–4.
136. Bartáková E, Štefan M, Stráníková A, Pospíšilová L, Arientová S, Beran O, u. a. Calprotectin and calgranulin C serum levels in bacterial sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1. März 2019;93(3):219–26.

137. Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, u. a. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. November 2019;86(6):691–8.
138. A critical evaluation of serum lipase and amylase as diagnostic tests for acute pancreatitis. *Integr Mol Med [Internet]*. 2015 [zitiert 15. Februar 2020];2(3). Verfügbar unter: <http://oatext.com/A-critical-evaluation-of-serum-lipase-and-amylase-as-diagnostic-tests-for-acute-pancreatitis.php>
139. Pezzilli R, Billi P, Miglioli M, Gullo L. Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in assessment of etiology and severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1. Juli 1993;38(7):1265–9.
140. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*. September 1982;77(9):633–8.
141. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. Dezember 1984;25(12):1340–6.
142. Associate Professor, Department of Pharmacology, Govt. Medical College, Kollam, India, R. R. Predictive power of Serum C-reactive protein in the Prognostication of Acute Pancreatitis. *J Med Sci Clin Res [Internet]*. 16. August 2019 [zitiert 15. Februar 2020];7(8). Verfügbar unter: <http://jmscr.igmpublication.org/v7-i8/80%20jmscr.pdf>
143. What is the role of C-reactive protein (CRP) testing in the diagnosis of acute pancreatitis? [Internet]. [zitiert 15. Februar 2020]. Verfügbar unter: <https://www.medscape.com/answers/181364-14327/what-is-the-role-of-c-reactive-protein-crp-testing-in-the-diagnosis-of-acute-pancreatitis>
144. Trape MA, Alberti P, Dopazo C, Pando E, Vidal L, Hidalgo JN, u. a. Are procalcitonin levels on admission related to acute pancreatitis severity and local complications? *HPB*. 1. September 2018;20:S521.
145. Madhu CP, Reddy DV. Procalcitonin as an Early Predictor of Severity in Acute Pancreatitis. *IJSS J Surg*. 2017;3(1):5.
146. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut*. 1997;41(6):832–40.
147. Jarnagin WR. *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract E-Book: Expert Consult - Online*. Elsevier Health Sciences; 2012. 2324 S.
148. Rodrigo L. *Pancreatitis: Treatment and Complications*. BoD – Books on Demand; 2012. 228 S.
149. Garg PK. *Acute Pancreatitis - ECAB*. Elsevier Health Sciences; 2013. 282 S.
150. Carroccio A, Rocco P, Rabitti PG, Di Prima L, Forte GB, Cefalù AB, u. a. Plasma calprotectin levels in patients suffering from acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. Oktober 2006;51(10):1749–53.
151. Lipcsey M, Hanslin K, Ståhlberg J, Smekal D, Larsson A. The time course of calprotectin liberation from human neutrophil granulocytes after *Escherichia coli* and endotoxin challenge. *Innate Immun*. 1. August 2019;25(6):369–73.
152. Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. Juni 2004;344(1–2):37–51.

153. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a „DAMP“ view of inflammatory arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. Juli 2007;3(7):382–90.
154. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, u. a. Functions of S100 Proteins. *Curr Mol Med*. Januar 2013;13(1):24–57.
155. Tuchendler E, Tuchendler PK, Madej G. Immunodeficiency caused by cirrhosis. *Clin Exp Hepatol*. September 2018;4(3):158–64.
156. Biswas SK, Lopez-Collazo E. Endotoxin tolerance: new mechanisms, molecules and clinical significance. *Trends Immunol*. Oktober 2009;30(10):475–87.
157. Gao B, Jeong W-I, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. Februar 2008;47(2):729–36.
158. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Píera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology*. Februar 1984;4(1):53–8.
159. Manifold IH, Triger DR, Underwood JC. Kupffer-cell depletion in chronic liver disease: implications for hepatic carcinogenesis. *Lancet Lond Engl*. 20. August 1983;2(8347):431–3.
160. Muñoz L, José Borrero M, Ubeda M, Lario M, Díaz D, Francés R, u. a. Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology*. November 2012;56(5):1861–9.
161. Muñoz L, Albillos A, Nieto M, Reyes E, Lledó L, Monserrat J, u. a. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology*. August 2005;42(2):411–9.
162. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. September 2007;7(9):678–89.
163. Sundd P, Pospieszalska MK, Ley K. Neutrophil rolling at high shear: flattening, catch bond behavior, tethers and slings. *Mol Immunol*. August 2013;55(1):59–69.
164. Schmidt S, Moser M, Sperandio M. The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Mol Immunol*. August 2013;55(1):49–58.
165. Muller WA. Getting leukocytes to the site of inflammation. *Vet Pathol*. Januar 2013;50(1):7–22.
166. Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:181–218.
167. 2.1 Die Adhäsionskaskade der Leukozyten im Prozess der Entzündung MAC-1 - PDF Free Download [Internet]. [zitiert 15. November 2020]. Verfügbar unter: <http://docplayer.org/79984368-2-1-die-adhaesionskaskade-der-leukozyten-im-prozess-der-entzuendung-mac-1.html>
168. Martínez-Esparza M, Tristán-Manzano M, Ruiz-Alcaraz AJ, García-Peñarrubia P. Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 7. November 2015;21(41):11522–41.
169. Deutsch M, Manolakopoulos S, Andreadis I, Giannaris M, Kontos G, Kranidioti H, u. a. Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: clinical characteristics and the role of C-reactive protein. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(1):77–83.

170. Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2014;27(2):113–20.
171. Qu J, Feng P, Luo Y, Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 29. Juli 2016 [zitiert 22. Februar 2020];95(30). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265836/>
172. Hakim H. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein in Prediction of Spontaneous Bacterial Peritonitis. 2017;4.
173. Fernandes SR, Santos P, Fatela N, Baldaia C, Tato Marinho R, Proença H, u. a. Ascitic Calprotectin is a Novel and Accurate Marker for Spontaneous Bacterial Peritonitis. *J Clin Lab Anal.* November 2016;30(6):1139–45.
174. Weil D, Heurgue-Berlot A, Monnet E, Chassagne S, Cervoni J-P, Feron T, u. a. Accuracy of calprotectin using the Quantum Blue Reader for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol.* Januar 2019;49(1):72–81.
175. Voigtländer T, Wlecke J, Negm AA, Lenzen H, Manns MP, Lankisch TO. Calprotectin in bile: a disease severity marker in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* Dezember 2014;48(10):866–9.
176. Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, Schirin-Sokhan R, Koch A, Winograd R, u. a. [Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 8. September 2006;131(36):1930–4.
177. Wirtz TH, Buendgens L, Weiskirchen R, Loosen SH, Haehnsen N, Puengel T, u. a. Association of Serum Calprotectin Concentrations with Mortality in Critically Ill and Septic Patients. *Diagnostics.* November 2020;10(11):990.
178. Wang X, Sun Z, Tian W, Piao C, Xie X, Zang J, u. a. S100A12 is a promising biomarker in papillary thyroid cancer. *Sci Rep.* 3. Februar 2020;10(1):1724.
179. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, u. a. ANTI-INFECTIVE PROTECTIVE PROPERTIES OF S100 CALGRANULINS. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem.* 4. Dezember 2009;8(4):290–305.
180. Liu K, Pichichero ME. Clinical significance of serum S100A12 in acute otitis media in young children. *Pediatr Infect Dis J.* März 2012;31(3):e56-58.
181. Rouleau P, Vandal K, Ryckman C, Poubelle PE, Boivin A, Talbot M, u. a. The calcium-binding protein S100A12 induces neutrophil adhesion, migration, and release from bone marrow in mouse at concentrations similar to those found in human inflammatory arthritis. *Clin Immunol Orlando Fla.* April 2003;107(1):46–54.
182. Leach ST, Yang Z, Messina I, Song C, Geczy CL, Cunningham AM, u. a. Serum and mucosal S100 proteins, calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12, are elevated at diagnosis in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* November 2007;42(11):1321–31.
183. Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, Vogl T, Ye F, Yanlin X, u. a. Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum.* Dezember 2007;56(12):4174–81.
184. Foell D, Seeliger S, Vogl T, Koch H-G, Maschek H, Harms E, u. a. Expression of S100A12 (EN-RAGE) in cystic fibrosis. *Thorax.* Juli 2003;58(7):613–7.

185. Foell D, Ichida F, Vogl T, Yu X, Chen R, Miyawaki T, u. a. S100A12 (EN-RAGE) in monitoring Kawasaki disease. *Lancet Lond Engl.* 12. April 2003;361(9365):1270–2.
186. Kallinich T, Wittkowski H, Keitzer R, Roth J, Foell D. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis.* April 2010;69(4):677–82.
187. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, u. a. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum.* Dezember 2008;58(12):3924–31.
188. Dubois C, Marcé D, Faivre V, Lukaszewicz A-C, Junot C, Fenaille F, u. a. High plasma level of S100A8/S100A9 and S100A12 at admission indicates a higher risk of death in septic shock patients. *Sci Rep.* 30. Oktober 2019;9(1):1–7.
189. Achouiti A, Föll D, Vogl T, van Till JWO, Laterre P-F, Dugernier T, u. a. S100A12 and soluble receptor for advanced glycation end products levels during human severe sepsis. *Shock Augusta Ga.* September 2013;40(3):188–94.
190. Hou F, Wang L, Wang H, Gu J, Li M, Zhang J, u. a. Elevated gene expression of S100A12 is correlated with the predominant clinical inflammatory factors in patients with bacterial pneumonia. *Mol Med Rep.* Juni 2015;11(6):4345–52.
191. Zhao B, Chen Y, Sun WW, Chen WW, Ma L, Yang ZT, u. a. Effect of S100A12 and soluble receptor for advanced glycation end products on the occurrence of severe acute pancreatitis. *J Dig Dis.* Juli 2016;17(7):475–82.
192. Achouiti A, Föll D, van Till O, Laterre P, Dugernier T, Wittebole X, u. a. S100A12 and Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Levels During Human Severe Sepsis. *Shock Augusta Ga.* 10. Juli 2013;40.
193. Šumová B, Cerezo LA, Szczuková L, Nekvindová L, Uher M, Hulejová H, u. a. Circulating S100 proteins effectively discriminate SLE patients from healthy controls: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2019;39(3):469–78.
194. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsen A, Ivars F, Leanderson T, u. a. Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* Februar 2017;26(2):139–49.
195. Foell D, Kane D, Bresnihan B, Vogl T, Nacken W, Sorg C, u. a. Expression of the pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* November 2003;42(11):1383–9.
196. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, Ikegame A, Nakao T, Kishi S, u. a. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS ONE [Internet].* 6. September 2019 [zitiert 25. Februar 2020];14(9). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6730850/>
197. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:547818.
198. Dupuy A-M, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles P-E, Chalumeau M, u. a. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care.* 9. Juli 2013;3(1):22.

199. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care Lond Engl*. August 2004;8(4):R234-242.
200. Jereb M, Mavric M, Skvarc M, Drobnic A, Dolenc S, Strunjas NP, u. a. Usefulness of presepsin as diagnostic and prognostic marker of sepsis in daily clinical practice. *J Infect Dev Ctries*. 30. November 2019;13(11):1038–44.
201. Venugopalan DP, Pillai G, Krishnan S. Diagnostic Value and Prognostic Use of Presepsin Versus Procalcitonin in Sepsis. *Cureus [Internet]*. [zitiert 25. Februar 2020];11(7). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6741385/>
202. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, u. a. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(4):R168.
203. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M, Okuno T, Minamiguchi H, Kito K, u. a. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis [Internet]*. 5. Januar 2017 [zitiert 25. Februar 2020];17. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5217328/>
204. Hou Y, Wang H, Chen H, Wu L, Lu L, He Y. Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Systemic Inflammatory Response Syndrome in Patients with Nephrolithiasis. *BioMed Res Int [Internet]*. 2015 [zitiert 29. Februar 2020];2015. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334618/>
205. Imai Y, Taniguchi K, Iida R, Nitta M, Uchiyama K, Takasu A. Diagnostic accuracy of presepsin in predicting bacteraemia in elderly patients admitted to the emergency department: prospective study in Japan. *BMJ Open*. 15 2019;9(12):e030421.
206. Kostic I, Gurrieri C, Piva E, Semenzato G, Plebani M, Caputo I, u. a. Comparison of Presepsin, Procalcitonin, Interleukin-8 and C-Reactive Protein in Predicting Bacteraemia in Febrile Neutropenic Adult Patients with Haematological Malignancies. *Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]*. 1. September 2019 [zitiert 29. Februar 2020];11(1). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736337/>
207. Fukui Y, Okamura Y. Clinical performance of a point-of-care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia. *Crit Care*. 2013;17(Suppl 4):P58.
208. Papp M, Tornai T, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Dinya T, u. a. Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 7. November 2016;22(41):9172–85.
209. Wen M-Y, Huang L-Q, Yang F, Ye J-K, Cai G-X, Li X-S, u. a. Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria. *Ther Clin Risk Manag*. 13. Juni 2019;15:733–9.
210. Masson S, Caironi P, Spanuth E, Thomae R, Panigada M, Sangiorgi G, u. a. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014;18(1):R6.
211. Park WB, Lee K-D, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee H-S, u. a. Production of C-reactive protein in Escherichia coli-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. April 2005;51(4):227–30.
212. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, u. a. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. April 2012;32(4):603–11.

9.Selbstständigkeitserklärung

Ich, Vlad Pavel, geboren am 01.07.1986 in Constanța, Rumänien, 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 Quellen gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift

10. Danksagung

Nach vielen Jahren intensiver Arbeit liegt sie nun vor Ihnen: meine Dissertation. Damit ist es an der Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich in dieser herausfordernden, aber auch ungemein lohnenden Phase meiner akademischen Laufbahn begleitet haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Martina Müller-Schilling für die freundliche Überlassung dieses äußerst spannenden Themas und die Möglichkeit in ihrem Labor zu arbeiten. Ihre kompetenten Ratschläge sowie ihre erfahrene und wertvolle Unterstützung haben sehr wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen. Ausdrücklich erwähnen möchte ich, dass Frau Prof. Müller-Schilling meine Teilnahme an zahlreichen nationalen und internationalen klinischen und Grundlagen-orientierten Kongressen jederzeit ermutigte und ermöglichte. Hierdurch konnte ich meine eigenen Ergebnisse mit (inter)nationalen Wissenschaftlern und Ärzten diskutieren und hilfreiches Feedback für die Gestaltung meines Forschungsprojektes gewinnen.

Großer Dank auch an PD Dr. Claudia Kunst und PD Dr. Karsten Gülow für die zahlreichen Gespräche und für die Themenvorschläge während der Anfertigung meiner Doktorarbeit. Ohne Eure konstruktive Hilfe und offenes Ohr für Fragen wäre diese Arbeit nicht gelungen. Ich habe unsere Dialoge stets als Ermutigung und Motivation empfunden.

Ein großer Dank gilt an Herrn Dr. Stephan Schmid für die wertvollen Ratschläge und Unterstützung während meiner Zeit auf die Intensivstation. Vielen Dank für die Erlaubnis, die Studie auf Ihre Intensivstation durchzuführen. Vielen Dank an das gesamte Pflegeteam der Intensivstation 92 des Universitätsklinikums Regensburg für die Unterstützung bei der Probenentnahme. Auch ein besonderer Dank geht an den teilnehmenden Patienten.

Großer Dank gebührt auch das gesamte Laborteam für das freundliche Arbeitsklima und für die kollegiale Zusammenarbeit. Hier möchte ich mich besonders bei Lisa Aschenbrenner für die großartige Hilfe im Labor bedanken. Vielen Dank für deine Geduld und unermüdliche Hilfsbereitschaft. Ein weiterer besonderer Dank geht an Marika Haderer, die mich sowohl im Labor als auch bei der statistischen Auswertung meiner Daten geholfen hat.

Danksagung

Ein ganz besonderer Dank geht an meiner Frau, Patricia, die immer auf meiner Seite stand und mich mit großem Engagement unterstützte. Danke für deine innovativen Ideen, Geduld und vielen konstruktiven Gespräche.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei meinen Eltern, Mircea und Sanda. Danke für all die Jahre Eures Lebens, die Ihr in mich investiert habt. Danke für die Liebe und Geduld, mit der Ihr mich erzogen habt, und die kontinuierliche Unterstützung, die Ihr mir zuteilwerden lasst. Ohne Euch wäre ich nicht der Mensch, der ich heute bin. Vielen Dank noch an meine Oma, Eufrosina, die mich immer motiviert hat, Arzt zu werden.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei allen Professoren und Mentoren, die mich während meines Studiums und meiner Weiterbildung inspiriert haben, ganz herzlich bedanken.

11. Lebenslauf

<p>Vlad Pavel</p> <p>wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Gastroenterologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Infektiologie Universitätsklinikum Regensburg Franz-Josef-Straus-Allee 11, 93053 Regensburg Tel: + 49 941 944-17135 E-Mail: vlad.pavel@ukr.de</p>		
<p>Beruflicher Werdegang</p>	<p>Okt. 2021- Zurzeit</p>	<p>Universitätsklinikum Regensburg Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Chefärztin: Prof. M. Müller-Schilling Funktion: Funktionsoberarzt</p>
	<p>Nov. 2020- Sept. 2021</p>	<p>Universitätsklinikum Regensburg Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Chefärztin: Prof. Dr. M. Müller-Schilling Funktion: Facharzt für Innere Medizin</p>
	<p>April 2015- Okt. 2020</p>	<p>Universitätsklinikum Regensburg Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I Chefärztin: Prof. Dr. M. Müller-Schilling Funktion: Assistenzarzt für Innere Medizin</p>
	<p>Juni 2014- Dez. 2014</p>	<p>Herzzentrum Leipzig Klinik für Herzchirurgie Chefarzt Prof. Dr. F.-W. Mohr Funktion: Assistenzarzt für Herzchirurgie</p>
	<p>Mai 2012- Mai 2014</p>	<p>Herzzentrum Cottbus Klinik für Herzchirurgie / Intensivmedizin Chefarzt Prof. Dr. Dirk Fritzsche Funktion: Assistenzarzt für Herzchirurgie</p>
<p>Qualifikationen</p>	<p>2020</p>	<p>Facharzt für Innere Medizin Bayerische Landesärztekammer</p>
	<p>2019</p>	<p>Leitender Notarzt Qualifikation Ärztekammer Schleswig-Holstein</p>
	<p>2018</p>	<p>Intensivtransportkurs gemäß dem Curriculum der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Murnau</p>
	<p>2016</p>	<p>Kurs für Prüfer und Mitglieder der Prüfgruppe nach dem Arzneimittelgesetz (AMG), Universitätsklinikum, Regensburg</p>

Lebenslauf

	2016	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin Bayerische Landesärztekammer
Studium	2005-2011	Studium der Humanmedizin Fakultät für Medizin und Pharmazie Universität „Ovidius“ Constanța, Rumänien
	2008-2009	Faculté de Médecine et Sciences de la Santé Université de Bretagne Occidentale Brest, Frankreich
Titel Dissertation	2021	Evaluierung serologischer Marker zur Diagnostik und Charakterisierung einer Sepsis
Titel Lizenzarbeit	2011	Beiträge zu neuen Influenza-Fällen
Auslands- aufenthalte	Nov.- Dez. 2018	Hasharon Hospital, Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel European Federation of Internal Medicine
	2008-2009	Erasmus Stipendium Faculté de Médecine et Sciences de la Santé, Université de Bretagne Occidentale Brest, Frankreich;
Preise/ Stipendien	2020	Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
	2019	Akademie für Führungskräfte in der Inneren Medizin Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
	2019	Posterpreis im Rahmen der 47. Jahrestagung Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, Passau
	2019	Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
	2018	Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
	2018	Stipendium der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin European Federation of Internal Medicine Summer-School, Ede, Holland
	2008- 2009	Erasmus Stipendium Faculté de Médecine et Sciences de la Santé Université de Bretagne Occidentale Brest, Frankreich

Sprachkenntnisse	Rumänisch	Muttersprache
	Deutsch	B2-Zertifikat FIDES Fremdsprachenzentrum, Bukarest
	Französisch	B2-Zertifikat, Französische Allianz, Constanța
	Englisch	Cambridge First Certificate in English, B2-Niveau, München

Publikationen/Veröffentlichungen

V. Pavel, P. Mester, K. Gülow, C. Kunst, E. Aschenbrenner, M. Müller-Schilling, S. Schmid (2021). S100A12 and Calprotectin are potential biomarkers of pancreatitis in septic patients. ICMx 2021. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00415-6> (2021).

M. Haderer, P. Neubert, E. Rinner, A. Scholtis, L. Broncy, H. Gschwendtner, A. Kandulski, **V. Pavel**, A. Mehrl, C. Brochhausen, S. Schlosser, K. Gülow, C. Kunst, M. Müller (2021). Novel pathomechanism for spontaneous bacterial peritonitis: disruption of cell junctions by cellular and bacterial proteases. Gut 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321663 (2021).

V. Pavel, P. Mester, K. Gülow, C. Kunst, L. Aschenbrenner, M. Müller-Schilling, S. Schmid (2021). Biomarkers for Diagnosis of Sepsis in Patients with Liver Cirrhosis. Zeitschrift für Gastroenterologie 2021. 59(01): e24 DOI: 10.1055/s-0040-1722007 (2021).

Dr. P. Mester, **V. Pavel**, S. Schlosser, M. Haimerl, K. Utpatel, C. Kunst, K. Gülow, M. Müller-Schilling, S. Schmid (2020). Eine seltene fokale Raumforderung parenchymatöser Oberbauchorgane. Der Gastroenterologe 2020. DOI:10.1007/s11377-020-00492-1 (2020).

V. Pavel, H Gößmann, P. Mester, C. Kunst, K. Gülow, M. Müller-Schilling, S. Schmid (2020). Partielle Milzembolisation als Rescue-Behandlungsoption bei Varizenblutung - monozentrische Erfahrung über drei Jahre. Zeitschrift für Gastroenterologie 2020. 58(08): e186, DOI: 10.1055/s-0040-1716232 (2020).

Vlad Pavel (2019), EFIM-Exchange Program im Hasharon Hospital, Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel.

https://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Nachwuchsfoerderung/Junge_Internisten_der_DGIM/EFIM_YI_Berichte/EFIM2018_Israel.pdf

Vlad Pavel, Magdalena Grzesiek, Esther Leenen (2018), ESIM Summer School in Ede, Niederlande, 24.-30.06.2018. *Internist* 59, 946–960 (2018)

Wissenschaftliche Posterbeiträge und Vorträge

- UEG Week Virtual 2020

V. Pavel, A. Kandulski, P. Mester, C. Kunst, K. Gülow, S. Schmid, M. Müller-Schilling. (2020). Black esophagus – a case report (Poster)

Vlad Pavel, Holger Gößmann, Patricia Mester, Karsten Gülow, Claudia Kunst, Martina Müller, Stephan A. Schmid. (2020). Partial splenic embolization used for rescue treatment for variceal bleeding - monocentric experience over three years (Poster)

- 27th United European Week, Barcelona (2019)

Pavel V., Kandulski A., Schmid S., Müller-Schilling M. (2019). Transcolonic necrosectomy – the next step in endoscopic treatment of necrotizing pancreatitis? (Poster)

- 47. Jahrestagung Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, Passau (2019)

V. Pavel, Schmid S., Müller-Schilling M. (2019), Zöliakie: eine ungewöhnliche Darstellung der glutensensitiven Enteropathie. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2019; 57(06)

- 6th German-Romanian Symposium on Gastroenterology, Regensburg (2019)

Pavel V., Schmid S., Müller-Schilling M. (2019), Celiac disease: an unusual case of gluten-sensitive enteropathy. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 28(Suppl 1)

- 125. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V., Wiesbaden (2019)

Pavel V., Atypische Erstdarstellung einer seltenen Krankheit, <https://www.dgim-onlinekongress.de/2019/referenten/referent/dr/vlad-pavel/> (Vortrag)

- 4. JUGA Summer School 2019 der AG Junge Gastroenterologie

Pavel V., Evaluierung serologischer Marker zur Früherkennung einer Sepsis (Vortrag)

- 26th United European Week, Wien (2018)

Pavel V., Gößmann H., Müller M., Schmid S. (2018), Partial splenic embolization used for rescue treatment of esophageal varices.

<https://www.ueg.eu/education/document/transcolonic-necrosectomy-the-next-step-in-endoscopic-treatment-of-necrotizing-pancreatitis/210144/> (Poster)

- 5th German-Romanian Symposium on Gastroenterology, Sibiu, Rumänien (2018)

Pavel V., Müller-Schilling M., Schmid S. (2018), Intentional Ingestion of Sharp Foreign Objects: A Case Report and Management Recommendation. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, (Suppl 1/2018)*

- 124. Jahrestagung Der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Mannheim (2018)

Pavel V., Gößmann H., Zimmermann C., Müller M., Schmid S. (2018), Partielle Milzembolisation als Rescue-Behandlungsoption bei Varizen. *Internist 2018 (Suppl 1)*

- 12. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft Interdisziplinäre Notfall- und Akutmedizin (DGINA), Stuttgart (2017)

Pavel V., Wohlgemuth W., Zimmermann C., Müller M., Schmid S. (2017), Partielle Milzembolisation als notfall- und intensivmedizinisch relevantes Rescue-Behandlungsverfahren bei der varikösen GI-Blutung. (Poster)

- 45. Jahrestagung Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, Würzburg (2017)

Pavel V., Wohlgemuth W., Zimmermann C., Müller M., Schmid S. (2017), Partielle Milzembolisation als Rescue-Behandlungsoption bei Varizen. *Zeitschrift für Gastroenterologie 2017 55(05)*

- 72. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie (2017)

Schmid S., Mair R., Demirci C. N., **Pavel V.**, Dechant F.-X., Mueller M. (2017), Lebensbedrohliche thrombotische/thromboembolische Komplikationen bei jungen Patienten mit CED. *Zeitschrift für Gastroenterologie 2017 55(08)*

Lebenslauf

- 4th German-Romanian Symposium on Gastroenterology, Stuttgart (2017)

Lidia Cosma, Walter Wohlgemuth, Martina Müller, **Vlad Pavel**, Stephan Schmid (2017), Budd-Chiari Syndrome induced by oral contraception in a patient with previously unknown JAK2 mutation, treated with transjugular intrahepatic portocaval shunt: a case report, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, (Suppl 2/2017)

Vlad Pavel, Holger Gößmann, Lidia Cosma, Martina Müller, Stephan A. Schmid (2017), Partial splenic embolization used for rescue treatment of esophageal varices. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, (Suppl 2/2017)