

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die Rolle der Adipokine als Verlaufs- und Prognoseparameter bei der *Staphylococcus aureus*
Bakteriämie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Natalie Möllmann

2023

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MARTINA MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Die Rolle der Adipokine als Verlaufs- und Prognoseparameter bei der *Staphylococcus aureus*
Bakteriämie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Natalie Möllmann

2023

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Frank Hanses
2. Berichterstatter:	PD Dr. Markus Zimmermann
Tag der mündlichen Prüfung:	26.07.2023

Für Mamma und die „Kümmerer“

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Staphylococcus aureus	7
1.1.1 Charakteristika	7
1.1.2 Krankheitsspektrum	9
1.1.3 Die <i>Staphylococcus aureus</i> Bakteriämie.....	10
1.2 Sepsis – Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie.....	12
1.3 Adipokine - Mediatoren des Fettgewebes als endokrines Organ.....	13
1.3.1 Adiponektin.....	14
1.3.2 Resistin.....	17
1.3.3 Visfatin.....	18
1.4 Fragestellung	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign und Charakterisierung des Studienkollektivs	21
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Fall-/Kontrollgruppe	22
2.1.2 Matchingkriterien der Fall-Kontroll-Studie	23
2.1.3 Votum der Ethikkommission	23
2.2 Untersuchungsmethoden	23
2.2.1 Klinische Daten	23
2.2.2 Laborchemische Daten.....	24
2.2.3 Scoring-Systeme.....	25
2.2.4 Bestimmung der Adipozytokine.....	28
2.2.5 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Vergleich Fall- und Kontrollgruppe.....	35
3.1.1 Demografische Verteilung und Rahmendaten zum Krankenhausaufenthalt	35
3.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	36
3.1.3 Fazit.....	37
3.2 Charakterisierung des Studienkollektivs.....	38
3.2.1 Klinische Daten.....	38
3.2.2 Laborchemische Daten.....	41
3.2.3 Klinische Scores.....	43
3.2.4 Adipokine.....	45

3.3	Outcome	55
3.3.1	Mögliche Faktoren assoziiert mit Letalität der Bakteriämie	55
3.3.2	Faktoren assoziiert mit Krankheitsschwere.....	57
3.3.3	Zusammenfassende Betrachtung Adipokine	59
4	Diskussion	62
4.1	Studienkollektiv und klinische Daten	62
4.2	Adipokine	64
4.3	Outcome	69
4.4	Limitationen der Studie.....	71
5	Zusammenfassung.....	73
6	Literaturverzeichnis.....	74
7	Anhang	84
	Abbildungsverzeichnis	84
	Tabellenverzeichnis.....	84
8	Appendix	86
	Patientenfragebögen	86
	APACHE-Score	95

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz
ACCP	American College of Chest Physicians
AdipoR1	Adiponektin-Rezeptor 1
AdipoR2	Adiponektin-Rezeptor 2
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrom
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	AMP-activated protein-kinase
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body mass index
BSA	Bovine serum albumin
CCI	Charlson Comorbidity Index
CHL	Gesamtcholesterin
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CSCC	Center for Sepsis Control and Care
CT	Computertomographie
CTRPs	C1q and TNF-related proteins
DAMPs	damage-associated molecular patterns
DNase	Desoxyribonuklease
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Fc	fragment crystallizable
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
gp130	glycoprotein 130
HDL	high density lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMW	high molecular weight
HRP	horseradish peroxidase
i.v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive Care Unit
IL	Interleukin
Johnson-T.	Johnson-Transformation
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KNS	koagulasenegative Staphylokokken
Leukos	Leukozyten
LPS	Lipopolysaccharide
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
MW	Mittelwert
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
Nampt	nicotinamide phosphoribosyl transferase
NF-kappaB	nuclear factor k-light-chain-enhancer of activated B cells

PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK.....	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBP2a.....	penicillin binding protein 2a
PBS.....	Phosphate buffered saline
PCT.....	Procalcitonin
PPAR.....	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
pre-B-cell colony-enhancing factor.....	pre-B-cell colony-enhancing factor
PRRs.....	pattern recognition receptors
qSOFA.....	quick sepsis-related organ failure assessment score
RD.....	reagent diluent
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAB.....	<i>Staphylococcus aureus</i> Bakteriämie
sIL-6R.....	soluble IL-6 receptor
SIRS.....	systemic inflammatory response syndrome
SOFA.....	sepsis-related organ failure assessment score
TGZ.....	Triglyceride
TNF.....	Tumornekrosefaktor
TEE.....	Transösophageale Echokardiografie
TTE.....	Transthorakale Echokardiografie
VHF.....	Vorhofflimmern
Z.n.....	Zustand nach
ZNS.....	Zentrales Nervensystem
ZVK.....	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

Die *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) Bakteriämie (SAB) samt ihren Komplikationen ist eine häufig auftretende Diagnose in nahezu allen medizinischen Disziplinen. Die derzeitige Inzidenz beträgt etwa 1-3 Fälle pro 1000 Krankenhausaufnahmen, womit *S.aureus* mit ca. 20% nach *E.coli* der zweithäufigste Erreger von Bakteriämien ist (1). Zudem beträgt die Letalität der SAB bisherigen Untersuchungen zufolge aktuell mehr als 20%, laut einigen Studien sogar bis über 40% (1–5).

Dies ist ein bedenklich hoher Wert, obwohl die Therapie der Sepsis und von *S. aureus* Infektionen bereits seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver, medizinischer Forschung sind. Aus dieser Tatsache geht hervor, dass weitere Bemühungen notwendig sind, eine frühzeitige Diagnose und effiziente Therapie der SAB zu erarbeiten.

Ein neuer Ansatzpunkt ist die Untersuchung des Zusammenspiels der Immunantwort mit sogenannten Adipokinen, den „Hormonen des Fettgewebes“. Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte über Aufgaben des Fettgewebes ergaben Hinweise auf deren bislang unbekannt immunologische Funktion. Mittlerweile konnte die Beteiligung der Adipokine an zahlreichen Immunprozessen belegt werden. Dabei wird insbesondere ihre Schlüsselrolle zwischen metabolischem System und Entzündungsreaktion zunehmend deutlich (6). Auch eine Beteiligung bei der Entstehung und Bekämpfung von Infektionen wird zunehmend evident.

1.1 *Staphylococcus aureus*

1.1.1 Charakteristika

Im Jahr 1881 untersuchte der schottische Chirurg Alexander Ogston die Entstehung von Abszessen und entdeckte dabei in Haufen angeordnete Bakterien, die er in Anlehnung an die bereits bekannten Streptokokken, Staphylokokken, also „Haufenkokken“, nannte (7). Wenige Jahre später unterteilte der deutsche Chirurg Anton J. Rosenbach diese anhand ihres Aussehens in die Gruppen „*Staphylococcus blaucus*“ und „*Staphylococcus aureus*“ (8). So kam das Bakterium aufgrund seiner charakteristischen, „goldenen“ Farbe zu seinem Namen und war seitdem Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen.

S.aureus ist ein kugelförmiges, meist in Haufen angeordnetes, gram-positives, fakultativ anaerobes Bakterium. Neben der goldenen Farbe, verursacht durch Carotinoide an der Erregeroberfläche, die ihrerseits als Antioxidationsmittel einen Schutz gegen die Immunabwehr darstellen, zeigt das Bakterium jedoch noch weitere außergewöhnliche Eigenschaften, die u.a. seine Pathogenität erklären. (9,10)

So verfügt *S.aureus* über zahlreiche Oberflächenproteine, die als Virulenzfaktoren fungieren. Einige davon ermöglichen die Adhäsion des Erregers an Fremdkörper und Gewebe. So ermöglicht beispielsweise der „clumping factor“ die Bindung an das häufig an Fremdkörpern aufgelagerte Fibrinogen, welches daraufhin zu Fibrin umgewandelt wird und sich untereinander vernetzt. Dadurch kommt es zu der für *S.aureus* typischen Bildung von lokal begrenzten, „abgekapselten“ Läsionen (insbesondere Abszessen).

Von wichtiger Bedeutung ist außerdem die freie Koagulase, deren Vorhandensein das Unterscheidungskriterium zu den übrigen, „koagulasenegativen Staphylokokken“ (KNS) darstellt. Dabei handelt es sich um ein sezerniertes Protein, das unter Bindung an Prothrombin ebenfalls zur Fibrin- und somit zur Abszessbildung beiträgt. (11)

Eine weitere Eigenschaft von *S.aureus* ist die Fähigkeit zur Bildung von Antiphagozytosefaktoren, die es befähigen die Immunabwehr zu umgehen. Das Oberflächenprotein Protein A bindet beispielsweise die Fc-Region von Immunglobulinen und verhindert dadurch die Opsonierung durch sonst an das Fc-Ende bindende Makrophagen. Vom Bakterium sezernierte Leukozidine, haben v.a. durch Membranperforation eine schädigende Wirkung auf Phagozyten. Letztendlich tragen die oben erwähnten Proteine, die die Abszessbildung begünstigen, ebenfalls zur Immunevasion bei. (10)

Bei ungünstigen Wachstumsbedingungen kann das Bakterium auf Fremdmaterial oder beschädigtem Gewebe einen Biofilm produzieren und darin in einer statischen Phase der Immunabwehr und Antibiotika entgehen. Außerdem können einige *S.aureus* Stämme eine Bakterienkapsel ausbilden um beispielsweise ihre Phagozytose zu verhindern. (12)

Weiterhin ist *S.aureus* hitze- sowie kälteresistent und lässt sich auch nach Monaten noch aus getrockneten Materialien bzw. Staub isolieren. Neben der hohen Widerstandsfähigkeit trägt die Fähigkeit zur Invasion maßgeblich zu seiner Pathogenität bei. Sezernierte Enzyme, wie DNAsen, Kollagenasen, Hämolyse, Lipasen und Hyaluronidasen, zerstören das Gewebe und ermöglichen so das Eindringen des Erregers über die Haut in tiefere Gewebeschichten und die Blutbahn. Dies geschieht insbesondere dann, wenn die Immunabwehr beeinträchtigt ist. Das Staphylolysin bewirkt die Auflösung der von der Koagulase gebildeten Abszesskapsel und ermöglicht dadurch deren Vergrößerung und die Ausbreitung des Erregers. (10,12)

Eine weitere Schwierigkeit bei Therapie von Infektionen mit *S.aureus* ist die rasche Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika. Zur Zeit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming im Jahre 1928 waren alle *S.aureus*-Stämme für Penicillin sensitiv. Unter der weltweiten Verwendung des Penicillins gegen Ende des Zweiten Weltkriegs, nahm der Anteil der resistenten Stämme enorm zu. Im Jahre 1969 wurde in einer dänischen Studie

beschrieben, dass 85% bis 90% der nosokomialen *S. aureus* Infektionen durch Penicillinase-resistente Erreger erfolgt waren. (13–15)

Mit der Entwicklung neuer Antibiotika wurde in den folgenden Jahren Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), ein gegen fast alle beta-Laktam Antibiotika resistentes Bakterium, ein zunehmendes Problem. Innerhalb von etwa 25 Jahren nach Einführung des Methicillins 1961 erreichte der Anteil resistenter Stämme in Krankenhäusern bereits 25% mit rasant zunehmender Tendenz. Gegen Ende des 20. Jahrhunderts reichte der Anteil der MRSA Fälle auf US-amerikanischen Intensivstationen an die 50% Marke. (15)

Erst in den letzten Jahren kam es zu einem weltweiten Rückgang der Inzidenz der MRSA-Fälle insgesamt. Zwischen 2011 und 2015 sank der Anteil der MRSA-Fälle in Europa von 18,8% auf 16,8% mit einer großen Varianz zwischen den einzelnen Ländern von 0% bis 57,2%. Die Zahlen schwanken weltweit stark mit einem höheren Anteil in den USA und verhältnismäßig niedrigeren Zahlen in vielen v.a. nordeuropäischen Ländern, a.e. in Folge verschiedener Programme zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen.(16)

1.1.2 Krankheitsspektrum

Aus den Eigenschaften der bereits beschriebenen Virulenzfaktoren lässt sich teilweise schon auf die typischen klinischen Manifestationen einer Infektion mit *S. aureus* schließen. Etwa 20% aller Menschen sind dauerhaft, bis zu 50% vorübergehend mit *S. aureus* besiedelt, bevorzugt im Bereich des Nasenvorhofs und des Perineums. (10)

Entsteht eine Eintrittspforte durch oberflächliche Hautläsionen, kann sich daraus eine Infektion entwickeln. Die Kolonisation mit *S. aureus* ist mit einem höheren Risiko verbunden eine Infektion zu entwickeln, da die Übertragung u.a. per Autoinfektion durch Schmierinfektion erfolgt (17,18).

Entsprechend ist das Bakterium eines der führenden Erreger von lokalen Haut- und Weichteilinfektionen im ambulanten und nosokomialen Bereich, die von oberflächlichen Infektionen wie Follikulitis bis zu tiefen Weichteilinfektionen inklusive Abszessen reichen können. Diese können zu invasiven Infektionen führen und eine SAB verursachen, wodurch es zu einer generalisierten Infektion, z.B. in Form einer Sepsis kommen kann (19).

Zu den weiteren Manifestationen der Infektion mit *S. aureus* zählen u.a. septische Arthritis, Osteomyelitis bzw. Spondylodiszitis, Pneumonie, Empyeme, Endokarditis und Toxinvermittelte Symptome wie das „toxic-shock-syndrom“ oder durch Enterotoxine verursachte Lebensmittelvergiftungen (10). Aufgrund des ausgeprägten Adhäsionsvermögens an Fremdmaterial, spielen Fremdkörper-assoziierte Infektionen, z.B. eines Ports, Schrittmachers oder

Dialysekatheters, aber auch Infektionen von orthopädischen Implantaten und postoperative Infektionen eine große Rolle. Auch Infektionen des Urogenitaltrakts treten (wenn auch selten) auf. Einige Krankheitsbilder (wie z.B. die *S. aureus* Pneumonie) kommen häufiger im nosokomialen Bereich vor. Zu den ambulanten Infektionen zählen dagegen häufiger Haut- und Weichteilinfektionen (19,20).

1.1.3 Die *Staphylococcus aureus* Bakteriämie

Prinzipiell kann jede Form der Infektion mit *S. aureus* zu einer Bakteriämie führen. Intravaskuläre Zugänge gehören neben Haut- bzw. Weichteilinfektionen und postoperativen Wundinfektionen zu den häufigsten Eintrittspforten einer SAB, wobei in ca. 25-30% kein Primärfokus gefunden werden kann (1,21,22). Auch andere Faktoren, die das Immunsystem schwächen oder zu Gefäßverletzungen führen, prädisponieren für eine SAB. Dazu zählen v.a. Diabetes, i.v.-Drogenabusus, Immunsuppression, Vorhandensein zentraler intravenöser Katheter, Hämodialyse, Z.n. Organtransplantation, HIV oder ein malignes Grundleiden. (3,23) Man unterscheidet die primäre Form der Bakteriämie - zu der die Katheter-assoziierten, infolge einer Thrombophlebitis entstandenen oder solche ohne bekannten Fokus zählen - von einer sekundären Form. Sekundäre Bakteriämien entstehen infolge einer Infektion an einer anderen Stelle des Körpers, z.B. bei Pneumonie. Zu den häufigsten Ursachen einer sekundären SAB zählen Infektionen des Haut-/Weichteilgewebes, Osteomyelitiden, postoperative Wundinfekte, Pneumonien, Infektionen des ZNS und Endokarditiden. Ferner sind auch Rezidive und Spätkomplikationen beschrieben. (1) Die Unterscheidung, ob ein betroffenes Organ bzw. Gewebe Primärmanifestation des Infekts mit resultierender SAB ist oder aus einer SAB durch hämatogene Streuung entstanden ist, ist häufig schwer zu treffen (22,24).

Eine SAB kann in unterschiedlichen Schweregraden verlaufen, von einer asymptomatischen Form bis hin zum, mit einer hohen Letalität verbundenen, septischen Schock. Entsprechend den Empfehlungen der Infectious Disease Society of America spricht man von einer komplizierten SAB, wenn es zu einem prolongierten Fieber über 72h nach Therapiebeginn bzw. prolongiertem Nachweis des Erregers in Kontrollblutkulturen zwei bis vier Tage nach Erstabnahme kommt, wenn tief-sitzende septische, metastatische Absiedlungen bzw. eine Endokarditis vorliegen oder Fremdmaterial in Form einliegender Prothesen vorhanden ist (25). Der Anteil einer komplizierten SAB variierte in bisherigen Untersuchungen je nach Definition und untersuchter Population zwischen 12-54% (1,26,27).

Zu den typischen Komplikationen einer SAB zählen Endokarditis, Spondylodiszitis, septische Arthritis oder tief sitzende Weichteilabszesse, wie der Psoasabszess. Das Vorhandensein einer

komplizierten SAB hat Einfluss auf das Outcome sowie auf die empfohlene Diagnostik und Therapiedauer. Daher spielt die richtige Einordnung der SAB in eine der beiden Kategorien neben der Fokusidentifizierung und -sanierung und der adäquaten antibiotischen Therapie eine Schlüsselrolle beim Management der SAB (22).

In bisherigen Studien wurden verschiedene Prädiktoren, die mit einer höheren Letalität bei SAB assoziiert sind, identifiziert. Dazu gehören hohes Alter, Immunsuppression, Vorhandensein von Vorerkrankungen, der Infektfokus - mit schlechterem Outcome bei unbekanntem Infektfokus oder der Pneumonie als Primärfokus -, sowie die fehlende Möglichkeit den Infektfokus zu eradizieren (2). Zahlreiche Studien konnten zudem zeigen, dass die Letalität durch das Einbeziehen von Infektiologen reduziert werden konnte. Weitere Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome wie Alkoholismus, Dialyse, septischer Schock, Diabetes, maligne Grunderkrankung, Leberinsuffizienz und inadäquate antibiotische Therapie wurden beschrieben. Auch eine MRSA-Bakteriämie ist mit einem schlechteren Outcome verbunden. Die Letalität wird als doppelt so hoch wie bei MSSA beschrieben. Als Grund hierfür wird jedoch nicht eine höhere Virulenz des Erregers an sich angenommen, sondern Rahmenfaktoren, wie insbesondere der spätere Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie. (20,28,29)

In der präantibiotischen Ära lag die Letalität der SAB bei bis zu 75-85% und nahm mit Entwicklung des Penicillins und Fortschritten im Gesundheitswesen im Laufe des 20. Jahrhunderts zunehmend ab, während die Inzidenz mit Zunahme der Krankenhausaufnahmen und invasiver medizinischer Eingriffe stetig stieg. So beschrieben Benfield et al. einen Rückgang der Letalität im Zeitraum von 1981 bis 2000 von 34.5% auf 21.7% bei einer Zunahme der Inzidenz von 18,2 auf 30,5 Fälle/100.000 Einwohner Dänemarks (30). Eine weitere dänische Studie zeigte einen Anstieg der Inzidenz von 3 zu 20 pro 100.000 Einwohner im Zeitraum 1957 bis 1990 (31). Die Schwankungen innerhalb Europas und weltweit sind jedoch groß. Die aktuellsten Zahlen deuten an, dass die Letalität der SAB derzeit bei ca. 20-30% stagniert, mit Werten um die 22% in Deutschland (1,20).

Auch die Inzidenz der SAB scheint nicht mehr rasant zuzunehmen. Einzelne Studien beschreiben sogar einen Rückgang der SAB, v.a. aufgrund des Rückgangs der ambulant erworbenen MSSA- und der nosokomialen MRSA-Fälle (32,33). Zur Entwicklung von Inzidenz und Letalität in den letzten 10-20 Jahren gibt es jedoch aus den bisherigen prospektiven Studien uneinheitliche Ergebnisse. In den letzten zwei Jahrzehnten gab es zwei eindeutige Trends im Krankheitsspektrum der *S. aureus* Erkrankungen, mit einer Zunahme des Anteils der Gesundheitssystem-assoziierten Infektionen, insbesondere der Endokarditiden und Protheseninfektionen, sowie der Zunahme ambulant erworbener, häufig MRSA-assoziiertes

Haut- und Weichteil-Infektionen, letztere v.a. in den USA. Katheter-assoziierte Infektionen nahmen dagegen in Folge erfolgreicher Maßnahmen zur Infektionsprävention weiter ab. (22,34)

Damit kommt es auch zu Veränderung der Epidemiologie der SAB mit daraus resultierenden neuen Herausforderungen. Aufgrund der weiterhin hohen Inzidenzen und Letalitätsraten bedingt durch die hohe Virulenz des Erregers sind weitere Anstrengungen notwendig, um das Krankheitsmanagement der SAB zu verbessern.

1.2 Sepsis – Definition, Epidemiologie und Pathophysiologie

In Deutschland erkranken laut Daten der CSCC-Inzidenzstudie aus dem Jahr 2011 jährlich ca. 175.000 Menschen an einer Sepsis. Die Inzidenz liegt insgesamt bei ca. 213/100.000 Einwohner. Auch wenn die Letalität in den letzten Jahren abgenommen hat, sterben aufgrund der steigenden Inzidenz jedes Jahr mehr Patienten an den Folgen der Sepsis. Als hierfür ursächlich gelten die Zunahme an älteren, häufig multimorbiden Patienten, sowie die zunehmende Häufigkeit von invasiven, immunsuppressiven und intensivmedizinischen Maßnahmen (35). Die Krankenhaussterblichkeit für septische Erkrankungen bleibt mit derzeit ca. 24,3% weiterhin hoch. (36,37)

Ursache für eine Sepsis ist in der Regel die fehlgeleitete, systemische Reaktion des Körpers auf eine meist bakterielle Infektion (in seltenen Fällen auf virale oder Pilzerreger). Der Begriff Sepsis ist eine klinische Diagnose, die nicht zwingend eines mikrobiologischen Erregernachweises bedarf. Die Bakteriämie lässt sich dagegen rein mikrobiologisch als kultureller Nachweis von Bakterien im Blut definieren und ist möglicher Auslöser der Sepsiskaskade. (36)

Während die Sepsis als Krankheitsentität schon lange bekannt ist, wurden erst 1992 einheitliche, internationale Kriterien zur Definition der Sepsis etabliert und fanden Einzug in die deutsche Sepsisleitlinie. Die sog. SIRS-Kriterien („systemic inflammatory response syndrome“) waren zentraler Bestandteil der Sepsisdefinition. Mindestens zwei der vier Kriterien (Tachykardie, Leukopenie-/zytose, Hyper-/Hypothermie und Tachypnoe), sowie eine vermutete oder nachgewiesene Infektion, wurden als Voraussetzung für die Diagnosestellung gefordert. Bei Nachweis einer Organdysfunktion konnte die Diagnose „schwere Sepsis“, bei therapierefraktärer Hypotension „septischer Schock“ gestellt werden. Die Antwort des Immunsystems auf einen Erreger im Blutstrom mitsamt der Aktivierung einer Zytokinkaskade galt lange als Konzept für die Entstehung der Sepsis.

Neue Studiendaten zur Pathophysiologie der Sepsis, sowie zur geringen Spezifität und Vorhersagekraft der SIRS-Kriterien, führten jedoch in Folge dazu, dass groß angelegte

Forschungsbemühungen unternommen wurden, um neue, besser geeignete Kriterien zu entwickeln. Zum ersten Mal wurde die Definition der Sepsis auf Grundlage empirischer Daten, gewonnen aus der Untersuchung von über 700000 Probanden, eingeführt und als „lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer inadäquaten Wirtsantwort auf Infektionen“ definiert. Die Rolle der zellulären Dysfunktion und metabolischer bzw. Energieversorgungsstörungen als zentralem Kern der Pathogenese der Sepsis, rückte in den Vordergrund. Zudem sollte mit den neuen Kriterien eine im klinischen Alltag besser anwendbare Definition etabliert werden. (38)

Die SIRS-Kriterien wurden durch den SOFA („sequential organ failure assessment“) Score abgelöst, der einen schweren Verlauf mit höherer Wahrscheinlichkeit vorhersagen kann.

Im SOFA-Score werden anhand von sechs Unterpunkten einzelne Organsysteme und deren Dysfunktion abgebildet. Zur Erfassung des Scores sind jedoch verschiedene Parameter notwendig, die nur auf Intensivstationen regelmäßig bestimmt werden. Als Screeningmethode für den klinischen Alltag wurde daher zusätzlich der vereinfachte qSOFA Score eingeführt. Hiermit kann anhand dreier einfacher, an einem großen Patientenkollektiv validierter Kriterien (Tachypnoe, Hypotension und veränderter Bewusstseinszustand), das Risiko ein Organversagen zu entwickeln eingeschätzt werden. (39)

Die neuen Diagnosekriterien sind jedoch nicht unumstritten. Während bei den SIRS-Kriterien eine zu hohe Sensitivität, die dazu führte, dass auch nicht-systemische Infektionen die Kriterien erfüllten, beanstandet wurde, wird bei den SOFA-Kriterien eine verspätete Diagnose mit möglicherweise negativen Auswirkungen auf die Mortalität kritisiert. (40)

Die aktuellen Forschungsergebnisse zur Pathophysiologie der Sepsis ziehen auch ein Weiterdenken bezüglich deren Therapie nach sich. Neue innovative Therapieansätze, wie etwa die Förderung der körpereigenen Zellreparaturmechanismen zur Minimierung der Organdysfunktion, werden bereits erforscht. Als Mediatoren zwischen metabolischen und immunologischen Vorgängen gewinnen Adipokine hierbei weiter an Bedeutung. (41)

1.3 Adipokine - Mediatoren des Fettgewebes als endokrines Organ

Nachdem das Fettgewebe lange Zeit lediglich als Energiereservespeicher des Körpers galt, ist seine Rolle als endokrines Organ mittlerweile weitläufig bekannt. So produziert es eine Vielzahl von Mediatoren, die einen Einfluss auf immunologische, metabolische und inflammatorische Vorgänge haben. (42)

Adipokine spielen dabei eine wichtige Rolle. Nach der vorgeschlagenen Definition von Trayhurn et al. handelt es sich dabei um von Adipozyten produzierte und sezernierte Proteine,

was beispielsweise Transmembranproteine oder von im Fettgewebe ansässigen Makrophagen gebildete Proteine ausschließt. Es existieren jedoch auch weiter gefasste Definitionen, die letztere miteinschließen. (43,44)

Seit der Entdeckung des Leptins im Jahr 1994, konnten mittlerweile über hundert verschiedene Adipokine identifiziert werden (43,45,46). Diese üben, ähnlich wie Zytokine, eine Signalfunktion über endokrine, parakrine oder autokrine Mechanismen aus. Dadurch beeinflussen sie verschiedene physiologische Vorgänge wie die Endothelfunktion, Hunger- und Sättigungsgefühl, Fruchtbarkeit, Zellwachstum und Metabolismus. Zudem fungieren sie als Kommunikationsglied zwischen dem Fettgewebe und den anderen Organsystemen und haben sowohl pro- als auch antiinflammatorische Funktionen. (42)

Ein Ungleichgewicht mit Überwiegen der proinflammatorischen Adipokine, wie bei der Adipositas beschrieben, führt laut heutiger Studienlage zu einem chronischen Entzündungszustand, der seinerseits pathophysiologische Grundlage bei der Entstehung Adipositas-assoziiierter Erkrankungen sein kann. (47)

Dieser niedriggradige Entzündungszustand liegt auch bei vielen chronischen Immunerkrankungen wie Rheumatoider Arthritis vor. Bisherige Forschungen legen nahe, dass auch hierbei Adipokine eine Rolle spielen. (48)

Ferner sind bereits Veränderungen bestimmter Adipokinspiegel bei der Sepsis bekannt (49). Speziell für Infektionen mit *S. aureus* konnte zudem gezeigt werden, dass das Bakterium Adipozyten infiltriert und zu einer Veränderung verschiedener Adipokinspiegel führen kann (50). Im Folgenden werden die in dieser Arbeit behandelten Adipokine und ihre physiologische Funktion mit besonderer Gewichtung auf ihre Rolle bei infektiologischen Erkrankungen betrachtet.

1.3.1 Adiponektin

Adiponektin ist neben Leptin eines der bekanntesten und am besten untersuchten Adipokine. Erstmals 1995/1996 von vier Forscherteams unabhängig voneinander beschrieben, wurde es fortan aufgrund seiner vielversprechenden protektiven Wirkung auf Arteriosklerose und Adipositas-assoziierte Krankheiten intensiv erforscht (51–54).

Adiponektin ist ein fast ausschließlich von reifen Adipozyten sezerniertes Protein mit einer Größe von ca. 30kDa, das mit hohen Serumspiegeln im µg/ml Bereich eine Sonderstellung unter den Adipokinen einnimmt. Seine Konzentration im menschlichen Blut ist deutlich höher als die der meisten anderen Hormone und es hat einen Anteil von 0,01% an allen Plasma-proteinen. Männer weisen nach der Pubertät niedrigere Serumspiegel als Frauen auf, was a.e.

durch den hemmenden Einfluss von Androgenen auf die Produktion des Adiponektins in den Adipozyten vermittelt wird (55).

Aufgrund seiner Strukturähnlichkeit zu Komplementfaktor C1q, gehört es zur Gruppe der CTRPs (C1q and TNF-related proteins). Es besteht aus einem N-terminalen Signalpeptid, einer kurzen variablen Region, einer längeren kollagen-ähnlichen Sequenz sowie einer globulären Domäne am C-Terminus, die in der dreidimensionalen Struktur der TNF-Gruppe ähnelt (56). Im Serum liegt es als Trimer, Hexamer oder „high molecular weight“ (HMW)-Oligomer vor und erinnert aufgrund seiner Form an einen Strauß von Tulpen. Zudem ist eine durch proteolytische Spaltung entstehende globuläre Form beschrieben (57,58). Die einzelnen Formen unterscheiden sich in ihrer Funktion, wobei die HMW-Form die anteilmäßig häufigste und biologisch aktivste Form im Serum darstellt, mit bedeutendstem Einfluss auf Insulinsensitivität und Diabetes mellitus (58,59).

Adiponektin hat stabile Serumspiegel mit geringen tageszeitlichen Schwankungen und wird vorwiegend über die Leber verstoffwechselt, wobei erhöhte Serumspiegel bei hochgradiger Niereninsuffizienz auf eine zusätzliche Ausscheidung über die Niere hinweisen. (60)

Zwei Rezeptoren für Adiponektin (AdipoR1 und AdipoR2) konnten bisher identifiziert werden, wobei es Hinweise auf weitere rezeptor- und nicht-rezeptorvermittelte Signalwege gibt. Über diese Rezeptoren werden entscheidende Effekte auf Fettsäureverbrennung und Glukose-metabolismus vermittelt. (61,62)

Adiponektinserumspiegel sind unter Kalorienrestriktion erhöht und bei Adipositas, Diabetes mellitus Typ II, dem metabolischen Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen unabhängig vom BMI vermindert. Erniedrigte Serumspiegel gehen der Entstehung dieser Erkrankungen voraus und sind z.T. sogar prädiktiv für diese. (63–65)

Die protektive, antiinflammatorische Wirkung des Adiponektins auf metabolische, Adipositas-assoziierte Erkrankungen wurde in den letzten Jahrzehnten ausführlich untersucht und ist mittlerweile gut belegt. Die Effekte werden über verschiedene Mechanismen vermittelt. Adiponektin verbessert zunächst die Insulinsensitivität und wirkt inhibitorisch auf die Produktion von Entzündungsmediatoren wie IL-6, CRP und TNF-alpha, die zu dem chronischen, niedriggradigen Entzündungszustand bei Adipositas beitragen. Zudem wirkt es antiatherogen, indem es zu einer Downregulierung von endothelialen Adhäsionsfaktoren führt und die Umwandlung von Makrophagen zu Schaumzellen, sowie die Bildung glatter Muskelzellen und die Entstehung arteriosklerotischer Plaques hemmt. Darüber hinaus hat es positive Effekte auf Dyslipidämie und Körpergewicht. Adiponektin hat antioxidative Effekte und vermittelt den Abbau von apoptotischen Zellen durch Makrophagen über deren

Opsonierung und Bindung an Calreticulin. (65–68). Weiterhin werden antiangiogene und sogar anticancerogene, sowie lebensverlängernde Effekte beschrieben (61).

Die Adiponektinserumspiegel können durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. Insulin, Glukokortikoide, Katecholamine, Schilddrüsen- und Wachstumshormone haben einen hemmenden Einfluss. Auch viele Entzündungsfaktoren und Cytokine, wie insbesondere IL-6 und TNF- α wirken inhibitorisch. Die PPAR γ -Agonisten der Gruppe der Glitazone - wegen ihrer Wirkung auch „Insulin-Sensitizer“ genannt - erhöhen dagegen den Adiponektinserumspiegel. (67,69–71)

Generell gilt Adiponektin als ein anti-inflammatorisches Hormon, was in Bezug auf metabolische Erkrankungen mehrfach bestätigt werden konnte. Im Rahmen anderer, nicht metabolisch induzierter, chronischer Entzündungszustände, insbesondere bei Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Diabetes mellitus Typ 1 und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wurden hingegen erhöhte Adiponektinserumspiegel beobachtet. Unklar ist bisher, inwiefern die erhöhten Serumspiegel als Kompensationsmechanismus zu sehen sind, oder Adiponektin hierbei tatsächlich pro-inflammatorische Effekte vermittelt. (48)

Es gibt Hinweise darauf, dass die ursprüngliche Funktion des Adiponektins dem Überleben in katabolen Zuständen wie Hungerperioden diene, indem es den Energieverbrauch senkte. Auch während einer klassischen Entzündung z.B. bei Autoimmunerkrankungen oder im Infekt, kommt es zu einer katabolen Stoffwechsellage, nicht jedoch bei den Adipositas-assoziierten Entzündungszuständen, bei denen auch die Adiponektinspiegel niedrig sind. Unter dieser Annahme ist es wahrscheinlicher, dass Adiponektin als Folge des Entzündungszustands bei Autoimmunerkrankungen kompensatorisch höhere Plasmaspiegel aufweist. (71,72)

Die Kenntnis um die strukturelle Ähnlichkeit zu C1q und die antiinflammatorischen Effekte dieses Adipokins führte dazu, dass weitere Forschung zu einer möglichen Beteiligung des Adiponektins bei der Pathophysiologie der Sepsis betrieben wurde.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen zum Teil widersprüchliche Verläufe, wobei die Zahl von Studien am Menschen zum Zusammenhang zwischen Sepsis und Adipokinen gering ist. Die meisten Studien konnten einen erniedrigten Adiponektinserumspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu Beginn der Sepsis nachweisen (49,73). Auch zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Adiponektin und CRP während der Sepsis (74). Die zugrundeliegenden, molekularen Mechanismen für diese Veränderungen sind noch nicht hinreichend untersucht. Vermutet werden u.a. Wirkungen über den NF-kappaB Signalweg, TNF- α oder ein direkter Effekt auf Immunzellen. So weiß man, dass monozytäre Abwehrzellen,

wie T-/B-Lymphozyten oder Monozyten, auf ihrer Oberfläche die Adipokinrezeptoren AdipoR1 und AdipoR2 exprimieren. (75,76)

Bisher konnte nicht hinreichend geklärt werden, ob diese Veränderungen eine Folge der Sepsis darstellen oder Patienten mit niedrigen Adiponektinserumspiegeln für die Entwicklung einer Sepsis empfänglicher sind (74). Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass höhere Adiponektinspiegel vor Beginn der Sepsis und deren Abfall im Verlauf mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert sind. (77)

Bei prolongiertem Verlauf der Sepsis wurden ansteigende Spiegel als mögliche adaptive Reaktion des Körpers auf die Erkrankung beobachtet. Zu Krankheitsbeginn konnte eine positive Korrelation zwischen Krankheitsschwere und Adiponektinserumspiegel in den ersten Tagen der Sepsis gezeigt werden. Diese reflektiert a.e. die in diesem Fall dysfunktionale Immunantwort. Niedrige Spiegel kurz nach Beginn der Sepsis scheinen dagegen mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert zu sein. (78–82)

Im Tiermodell konnte durch Erhöhung von Adiponektinspiegeln das Überleben von Mäusen mit einer polymikrobiellen Sepsis deutlich verbessert werden. (83) Diese vielversprechenden Ergebnisse deuten auf einen möglichen Therapieansatz zur Verbesserung des Outcomes der Sepsis durch Erhöhung von Adiponektinserumspiegeln hin.

1.3.2 Resistin

Resistin ist ein 2001 in Adipozyten von Mäusen entdecktes proinflammatorisches Adipokin, das seinen Namen aufgrund einer vermuteten Insulinresistenz-vermittelnden Wirkung bei Adipositas bekommen hat (84). Beim Menschen wird das Hormon vorwiegend von Monozyten und Makrophagen u.a. im Fettgewebe, aber auch in der Milz und im Knochenmark produziert, so dass es streng genommen kein Adipokin ist. Dennoch nimmt es wichtige Funktionen im Glukosemetabolismus, bei Adipositas und Diabetes, sowie immunologischen Vorgängen ein, was es zu einem wichtigen Bindeglied zwischen Metabolismus und Immunsystem macht.

Resistin ist ein 12,5kDa großes, cystein-reiches Peptidhormon, das Teil von und namensgebend für die Familie der „resistin-like molecules“ ist. Beim Menschen kommt es als Trimer oder Oligomer vor, wobei letztere Form v.a. bei höheren Serumkonzentrationen vorliegt und durch Konformationsänderung von alpha-Helix zu beta-Faltblatt zustande kommt. (85)

Resistin trägt zur Pathogenese von Arteriosklerose und endothelialer Dysfunktion bei, indem es die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle, Migration von glatten Muskelzellen und die Bildung von Schaumzellen stimuliert (86). In epidemiologischen Studien konnte gezeigt

werden, dass Serumlevel von Resistin bei Menschen mit Adipositas, Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom höher sind als in der Normalbevölkerung. Die Sekretion von Resistin wird u.a. durch Katecholamine, Wachstumshormone, Lipopolysaccharide (LPS), pro-inflammatorische Zytokine und Dexamethason gefördert. (87–89)

Das menschliche und das bei Mäusen vorkommende Resistin haben nur 59% Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz, was ungewöhnlich niedrig ist. Während bei Mäusen die Insulinresistenz vermittelnde Wirkung bei Adipositas nachgewiesen ist, ist diese beim Menschen zum Teil noch umstritten. Während in einigen Studien eine klare Korrelation zwischen Adipositas, Diabetes und Resistinspiegeln beschrieben wurde, konnte diese in anderen nicht nachgewiesen werden (90–92). Die Resultate aus dem Tiermodell können also nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen werden. Diese widersprüchlichen Ergebnisse und die vorwiegende Produktion in Makrophagen stellte die proinflammatorische Funktion des Resistins ins Zentrum des weiteren Forschungsinteresses. (67,93)

Im Vergleich zu Adiponektin hat Resistin dabei einige entgegengesetzte Funktionen. So stimuliert es die Bildung von IL-6 und TNF- α über den NF-kB Signalweg und trägt damit zur Entstehung systemischer Entzündungsprozesse bei (94). Erhöhte Serumspiegel konnten beispielsweise bei rheumatoider Arthritis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie bei der akuten Pankreatitis nachgewiesen werden und korrelieren mit Entzündungsmarkern wie dem CRP (95,96). Zudem scheint es den Chaperonen ähnliche Eigenschaften zu haben und bei zellulärem Stress Apoptose zu verhindern. (97)

Bei der Sepsis sind anhaltend erhöhte Resistinserumspiegel beschrieben, die mit der Schwere der Erkrankung korrelieren. Die Zahl der Studien zu dem Thema ist jedoch gering (98). Resistin ist auch bei schwerkranken Patienten erhöht, wobei schwerkranke Patienten mit Sepsis nochmals höhere Spiegel aufweisen. Auch ein Zusammenhang zwischen Resistin und der Entwicklung von Insulinresistenz bei schwerkranken Patienten ist beschrieben, was Resistin zu einem potentiellen Mediator der Insulinresistenz bei der Sepsis macht. (99)

1.3.3 Visfatin

Visfatin, auch bekannt als „pre-B-cell colony-enhancing factor“ (PBEF) oder „nicotinamide phosphoribosyltransferase“ (Nampt), wurde 2004 aus Adipozyten des viszeralen Fettgewebes isoliert, wo es sich in besonders hohen Konzentrationen nachweisen ließ, was zur Namensgebung beitrug. Später stellte sich heraus, dass es mit dem bereits 1994 entdeckten PBEF identisch war, der als von Lymphozyten gebildetes Zytokin bekannt war (100). Zudem

existiert eine intrazelluläre Form, bestehend aus identischen Aminosäuren, die 2002 von Rongvaux et al. beschrieben wurde und als entscheidendes Enzym zur NAD-Synthese und der Aufrechterhaltung des Zellmetabolismus beiträgt (101).

Die extrazelluläre Form scheint nach der Sekretion noch einige Modifizierungen zu erfahren und nimmt ein weites Spektrum von parakrinen und endokrinen Funktionen ein, die jedoch noch unzureichend erforscht sind. Neben der Produktion durch Adipozyten, wird es von zahlreichen anderen Zellen sezerniert. Aufgrund seiner immuno-metabolischen Wirkung wurde vorgeschlagen, es als „Metabokin“ zu bezeichnen. (102)

Visfatin ist ein 52kDa schweres, in allen Lebensformen vom Bakterium bis zum Menschen nachweisbares Protein, dessen Fehlen bei Knock-out Mäusen bereits in der Embryogenese zu einem letalen Ausgang führt. (103–105)

Es wurden erhöhte Serumspiegel bei Diabetes mellitus Typ II und viszeraler Adipositas nachgewiesen. Initial wurde auch eine insulinmimetische und Insulinresistenz abschwächende Wirkung postuliert (105). Weitere Studien erbrachten jedoch widersprüchliche Ergebnisse zum Zusammenspiel zwischen Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes und Visfatinserumspiegeln. Aufgrund geringer Reproduzierbarkeit der insulinmimetischen Wirkung, wurde die Ursprungsarbeit von Fukuhara et al. 2007 zurückgezogen. (106–109)

Weitere Forschungen gaben Hinweise auf eine proinflammatorische Wirkung von Visfatin. Sein Einfluss bei zahlreichen akuten und chronischen Entzündungszuständen, sowie bei onkologischen Erkrankungen wurde vielfach beschrieben. (103,110)

Es konnte gezeigt werden, dass Visfatin durch $\text{TNF}\alpha$, IL-6, Wachstumshormone, Glukokortikoide, sowie LPS stimuliert wird, was auf eine Sekretion unter proinflammatorischen Bedingungen hinweist. Jia et al. ordneten es als Vermittler der Entzündungsreaktion in der späten Phase der Sepsis ein. (111,112)

Visfatin fördert die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, $\text{TNF}\alpha$ und IL-1 und die Aktivierung von T-Zellen. Während der Sepsis hemmt es die Apoptose von neutrophilen Granulozyten, wirkt chemotaktisch auf Monozyten und scheint bei beatmeten Patienten mit einem schlechten Outcome zu korrelieren. (104,113,114)

In vitro führt eine Infektion mit *S. aureus* zur erhöhten Visfatinsekretion aus Adipozyten. (50)

1.4 Fragestellung

Sowohl die Sepsis als auch die immunologische Funktion des Fettgewebes stellen aufgrund ihrer Relevanz für den klinischen Alltag und des Bedarfs nach Entwicklung neuer Therapieansätze, wichtige und aktuelle Forschungsschwerpunkte in der Medizin dar. Über den genauen Einfluss der Adipokine als Mediatoren des Fettgewebes bei bakteriellen Infektionen ist jedoch weiterhin wenig bekannt.

Daher ist die Untersuchung der Adipokine als mögliche Biomarker der Sepsis wichtiger Ansatzpunkt für ein verbessertes Verständnis der zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge. *S.aureus* gilt als Paradebeispiel für einen Erreger, der schwere Bakteriämien auslöst und soll daher im Folgenden vordergründig untersucht werden.

Die folgende Arbeit widmet sich speziell folgender Fragestellung:

- 1) Weisen die Adipokine Adiponektin, Visfatin und Resistin sowie IL-6 während und nach der Sepsis veränderte Serumspiegel auf?
- 2) Gibt es einen Unterschied dieser Serumspiegel im Vergleich zur infektfreien Kontrollgruppe?
- 3) Gibt es für die *S.aureus*-Bakteriämie als einem Krankheitsbild mit hoher klinischer Bedeutung im Vergleich zur Gesamtgruppe Besonderheiten in Bezug auf die Adipokinsekretion?
- 4) Korrelieren die Serumspiegel der Adipokine während oder nach der Sepsis mit dem Outcome und haben sie prognostische Relevanz?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Charakterisierung des Studienkollektivs

Die vorliegende Studie ist eine monozentrische, nicht-interventionelle, prospektive, klinische Fall-Kontroll-Studie mit experimentellem Anteil. Sie fand im Zeitraum von 03/2011 bis 06/2014 am Universitätsklinikum Regensburg, einem Haus der Maximalversorgung, statt und schloss eine Fallgruppe von 52 Probanden, sowie eine Kontrollgruppe von ebenfalls 52 Kontrollpatienten ein.

Die Fallgruppe beinhaltete Patienten mit einer Bakteriämie, bei denen zum Zeitpunkt des Infektes (Untergruppe „Bakteriämie“) und nach Abklingen der Beschwerden (Untergruppe „Rekonvaleszenz“) zusätzlich zur Routineentnahme Blutproben (1x EDTA à 5ml, 2 Serumröhrchen à 7,5ml) zur Bestimmung von Adipokinspiegeln abgenommen wurden. Die zweite Blutentnahme erfolgte nach Normalisierung der Entzündungswerte oder schon vorher bei anstehender Entlassung bzw. Verlegung bei bereits deutlich rückläufigen Werten.

Zudem wurden laborchemische und klinische Daten mittels eines Fragebogens gesammelt (siehe 2.2.1 und 2.2.2.). Zum Zeitpunkt der beiden Blutentnahmen während der Bakteriämie bzw. in der Rekonvaleszenz erfolgte aus den gesammelten Daten eine Berechnung von klinischen Scores (siehe 2.2.3.).

Es erfolgte ein Eins-zu-eins-Matching nach den unter 2.1.2 aufgelisteten Kriterien. Auch bei der Kontrollgruppe erfolgte einmalig eine Blutentnahme („Kontrolle“) zur Bestimmung der Adipokinwerte. Zudem wurden klinische und laborchemische Daten gesammelt und u.a. zur Scoreberechnung verwendet.

Als Endpunkt der Beobachtungsdauer für Fall- und Kontrollgruppe wurde die Entlassung aus dem Krankenhaus oder vorzeitiger Tod festgelegt. Nach Möglichkeit wurde bei Verlegung in ein naheliegendes Krankenhaus die zweite Blutentnahme auswärts oder - bei vorzeitiger Entlassung - bei einem ambulanten Nachsorgetermin nachgeholt (n=3).

Abschließend erfolgte aus den Abnahmen „Bakteriämie“, „Rekonvaleszenz“ und „Kontrolle“ die Bestimmung der Adipokine mittels ELISA (siehe 2.2.3). Mit Hilfe der ermittelten Daten wurde ein doppelter Vergleich hinsichtlich klinischer Daten, Laborwerte, Scores und Adipokinspiegel durchgeführt. Dieser erfolgte zum einen innerhalb der Fallgruppe zwischen den Werten während der Bakteriämie und in der Rekonvaleszenz, zum anderen zwischen Fall- und Kontrollgruppe.

Alle Patienten wurden vor Einschluss in die Studie über deren Ablauf aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme nicht einwilligungsfähig waren, wurde eine Einwilligung durch den gesetzlichen Betreuer eingeholt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für Fall-/Kontrollgruppe

In die Studie wurden stationäre Patienten über 18 Jahre aller Stationen des Universitätsklinikums Regensburg aufgenommen, bei denen durch mindestens eine positive Blutkultur eine Bakteriämie nachgewiesen werden konnte und die zusätzlich eine klinische und laborchemische Entzündungskonstellation zeigten. Als klinische Zeichen wurden analog zu den SIRS-Kriterien Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$), anders nicht zu erklärende Tachykardie ($>90/\text{s}$) und/ oder Tachypnoe ($>20/\text{min}$) gewertet. Als laborchemische Zeichen wurden eine Leukozytose bzw. Leukopenie sowie ein erhöhtes CRP gewertet. Auf eine nachträgliche Implementierung des SOFA Scores, der nach Ende der Datenerfassung etabliert wurde, wurde zu Gunsten einer besseren Vergleichbarkeit mit bisherigen Studiendaten und Vermeidung eines durch nachträgliche Berechnung entstehenden Bias verzichtet.

Der Schwerpunkt der Untersuchung lag auf *S. aureus*-Bakteriämien, die initial isoliert untersucht werden sollten. Aufgrund einer verzögerten Rekrutierung von Probanden erfolgte im Verlauf auch der Einschluss anderer Bakteriämieerreger. Bei letzteren, insbesondere bei Auftreten von Koagulase-negativen Staphylokokken in der Blutkultur, wurde als Voraussetzung für den Einschluss insbesondere darauf geachtet, dass es keine alternative Erklärung für die Entzündungskonstellation gab und eine Verunreinigung als Ursache für die positive Blutkultur mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte.

Der Zeitraum zwischen Blutkulturabnahme und der ersten Blutentnahme „Bakteriämie“ sollte nicht mehr als 6 Tage betragen. Bei schwerer, eindeutig auf die Bakteriämie zurückgehender Entzündungskonstellation, wurde dieser Zeitraum im Einzelfall überschritten ($n=4$).

Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren das Vorhandensein von akuten klinischen und/oder laborchemischen Entzündungszeichen, sowie der Nachweis einer akuten Bakteriämie. Der cut-off Wert für CRP wurde auf $<25\text{ mg/l}$ gesetzt. Einzelne Ausnahmen wurden bei Patienten gemacht, die aufgrund chronischer oder maligner Vorerkrankungen dauerhaft erhöhte Entzündungswerte zeigten.

2.1.2 Matchingkriterien der Fall-Kontroll-Studie

Als Matching-Kriterien wurden gleiches Geschlecht und Alter mit einer Varianz von ± 10 Jahren festgelegt. Zusätzlich erfolgte die Auswahl nach ähnlichen Vorerkrankungen, wobei vor allem solche berücksichtigt wurden, die einen Effekt auf den Stoffwechsel und somit potenziell auch auf die Adipokinspiegel haben, wie beispielsweise Adipositas, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Immunsuppression oder maligne Erkrankungen. In vier Fällen musste aufgrund von seltenen Vorerkrankungen der Altersunterschied auf über 10 Jahre ausgedehnt werden, da sonst kein passendes Matching gefunden werden konnte.

2.1.3 Votum der Ethikkommission

Zur Untersuchung von Adipozytokinspiegeln bei Patienten mit Bakteriämie wurde im Januar 2011 ein Antrag zur Beurteilung ethischer und rechtlicher Fragen eines medizinischen Forschungsvorhabens am Menschen gestellt, welcher durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg genehmigt wurde (Geschäftszeichen 11-101-0005).

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Klinische Daten

Folgende klinische Daten wurden mittels Fragebogen durch Gespräch mit den behandelnden ärztlichen Kollegen, Recherche in den Patientenakten oder durch Befragung der Probanden erhoben (Fragebogen siehe Anhang):

- Demografische Daten: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
- Aufnahmezustand, -station, Aufnahme von zu Hause, dem Pflegeheim oder externem Krankenhaus
- Potenzielle Risikofaktoren für Bakteriämie (z.B. Immunsuppression)
- Maschinelle Beatmung
- Vorhandensein von Fremdkörpern (z.B. ZVK)
- Vorerkrankungen
- Vitalparameter am Tag der Blutentnahme (mit Varianz von ± 1 Tag):
 - o Blutdruck in mmHg
 - o Temperatur in °C
 - o Herzfrequenz pro min
 - o Atemfrequenz pro min
- Urinmenge/Tag in ml am Tag der Blutentnahme
- Gabe anderer Medikamente mit potentielltem Einfluss auf Adipozytokinlevel

- Krankenhausliegedauer, Verlegung nach Hause/ in eine Rehabilitationsklinik
- Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU)
- Tod des Patienten, ggf. assoziiert mit Bakteriämie

In der Fallgruppe wurden zudem dokumentiert:

- Name und Herkunft des Erregers (nosokomial, community acquired, unbekannt)
- Art der Bakteriämie (primär oder sekundär)
- Art des Fokus, seine Entfernbarekeit und durchgeführte Entfernung
- Vitalparameter am Tag der Blutkulturentnahme
- Zeitraum zwischen Blutkulturentnahme und Abnahme „Bakteriämie“, sowie Zeitraum zwischen Abnahme „Bakteriämie“ und Abnahme „Rekonvaleszenz“ in Tagen
- Erfüllung der SIRS Kriterien und ggf. Organkomplikationen
- Schwere der Bakteriämie: Bakteriämie, Sepsis, Schwere Sepsis und Septischer Schock
- Infektiologische Befunde (z.B. Endokarditis)
- Durchgeführte Diagnostik zur Fokussuche
- Gabe von Vasopressoren
- Kalkulierte und gezielte Antibiose (Verabreichungsform, Dosis, Dauer)
- Infektassoziierte Letalität

2.2.2 Laborchemische Daten

Folgende laborchemische Daten wurden aus dem Routinelabor entnommen:

- Entzündungsparameter: CRP in mg/l, PCT in ug/l
- Blutbild: Leukozyten (Leukos) in Tsd./ μ l, Hämatokrit in %
- Elektrolyte: Na⁺ in mmol/l, K⁺ in mmol/l
- Leberwerte: Bilirubin in mg/dl, GOT in U/l, Albumin in g/l
- Nierenwerte: Kreatinin in mg/dl, Harnstoff in mg/dl
- Gerinnung: Quick in %
- Lipidstatus: HDL in mg/dl, LDL in mg/dl, Gesamtcholesterin (CHL) in mg/dl, Triglyceride (TGZ) in mg/dl

Die Werte wurden, sofern nicht anders angegeben, in den oben angegebenen Einheiten zur statistischen Analyse verwendet. In Klammern ist die Verwendung der Kürzel dargestellt, die bei der Analyse für die jeweiligen Laborwerte stehen. Der Zusatz „Bakteriämie“ steht dabei für den Wert zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme während der Bakteriämie, der Zusatz „Rekonvaleszenz“ für die Abnahme nach der Bakteriämie und „Kontrolle“ für die Blutentnahme in der Kontrollgruppe.

2.2.3 Scoring-Systeme

Mittels der ermittelten klinischen Daten und Laborwerte erfolgte die Berechnung von vier unterschiedlichen Scores zur Einschätzung der Krankheitsschwere und Komorbidität der Fall- und Kontrollgruppe. Allen Scores ist gemeinsam, dass hohe Werte mit zunehmender Krankheitsschwere einhergehen.

Pitt Bacteremia Score

Der Pitt Bacteremia Score ist ein Score zur Bestimmung der Schwere einer Bakteriämie und kann Werte zwischen 0 und 14 annehmen. Er wurde am Tag der Blutkulturentnahme innerhalb der Fallgruppe bestimmt (115). Folgende Parameter gingen in den Score ein (

Tabelle 1):

Tabelle 1: Pitt Bacteremia Score

Kriterien	Punkte
Fieber (orale Messung)	
- $\leq 35^{\circ}\text{C}$ oder $\geq 40^{\circ}\text{C}$	2
- $35,1-36,0^{\circ}\text{C}$ oder $39,0-39,9$	1
- $36,1-38,9^{\circ}\text{C}$	0
Hypotension	2
- Akute Hypotension mit syst. Druckabfall >30 mmHg und diast. Abfall >20 mmHG oder	
- Notwendigkeit zur Gabe von i.v.-Vasopressoren oder	
- Syst. Blutdruck <90 mmHg	
Mechanische Beatmung	2
Herzstillstand	4
Bewusstseinszustand	
- Wach	0
- Desorientiert	1
- Stuporös	2
- Komatös	4

SAPS II Score

Der SAPS II Score ist ein häufig verwendeter Score zur Einschätzung des physiologischen Zustands von Patienten und ist gut geeignet zum Vergleich verschiedener Gruppen hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere in klinischen Studien, da er eigens hierfür entwickelt wurde. Weiterhin kann er zur Einschätzung des Krankheitsverlaufs während der Behandlung eingesetzt werden und hilft bei großer Fallzahl bei der Einschätzung des Letalitätsrisikos. Es erfolgte eine Bestimmung des Scores zum Zeitpunkt Blutentnahme in Fallgruppe (SAPS II „Bakteriämie“/„Rekonvaleszenz“) und Kontrollgruppe (SAPS II „Kontrolle“). (116)

Folgende Parameter gingen in die Berechnung ein (Tabelle 2):

Tabelle 2: SAPS II Score

Variablen	Punkte												
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz (1/min)	70 - 119		40- 69		120- 159			≥ 160					<40
Syst. Blutdruck (mmHg)	100- 199		≥200			70- 99							<70
Temperatur (°C)	<39			≥39									
PaO ₂ /FiO ₂ * (mmHg)							≥ 200		100 - < 200		<100		
Ausfuhr Urin (l/d)	≥1,0				0,5- <1,0								<0,5
Harnstoff Serum (g/l)	<0,6						0,6- <1,8			≥1,8			
Leukozyten (10 ³ /mm ³)	1,0- >20			≥20									<1
Kalium Serum (mmol/l)	3,0- <5,0			≥5,0- <3,0									
Natrium Serum (mmol/l)	125- <145	≥145					<125						
Bicarbonat Serum (mmol/l)	≥20			15- <20			<15						
Bilirubin Serum (µmol/l)	<68,4				68,4 - <10 2,6				≥10 2,6				

*Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Variablen	Punkte					
	0	6	8	9	10	17
Chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämatolog. Neoplasie	AIDS*
Aufnahme-status**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht geplant Chirurgisch			

* Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen

** geplant chirurgisch: Operationstermin mindestens 24 Stunden vorher geplant; nicht-geplant chirurgisch: Operationstermin erst in den letzten 24 Stunden geplant; medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert

Variablen	Punkte							
	0	5	7	12	13	15	16	18
Alter des Patienten	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥80

APACHE II Score

Ähnlich dem SAPS II Score ist der APACHE II Score ein häufig angewandter Score für die Einschätzung der Krankheitsschwere und des Sterberisikos. Er wird jedoch fast ausschließlich auf Intensivstationen verwendet, da die Bestimmung aufwändiger ist und die in die Berechnung eingehenden Parameter auf Normalstationen nicht zur Routinediagnostik gehören. (117)

In den Score gingen ein (genaue Berechnung siehe Anhang):

- Körpertemperatur
- Arterieller Mitteldruck in mmHg
- Herzfrequenz
- Atemfrequenz
- Arterielle BGA: Oxygenierung (paO₂ oder AaDO₂ in mmHg), pH
- Na⁺
- K⁺
- Kreatinin
- Hämatokrit
- Leukozyten
- Glasgow Coma Scale (GCS)
- Alter
- Organinsuffizienz oder Immunschwäche in der Vorgeschichte
- Aufnahmestatus

Charlson Comorbidity Index (CCI)

Zur Einschätzung der Schwere der bestehenden Vorerkrankungen der Patienten wurde in Fall- und Kontrollgruppe der CCI bestimmt. Dieser basiert auf den Diagnosen des ICD-10-Kataloges und dient der Einschätzung der Komorbidität, ohne wie die bisher aufgelisteten Scores den Einfluss akuter Faktoren zu berücksichtigen. Er kann einen maximalen Punktwert von 39 annehmen (118). Folgende Werte gingen in die Berechnung ein (Tabelle 3):

Tabelle 3. Charlson Comorbidity Index

Erkrankung	Punkte
Alter	
- <40	0
- 41-50	1
- 51-60	2
- 61-70	3
- 71-80	4
Herzinfarkt	1
Herzinsuffizienz	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	1
Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Kollagenose	1
Ulkuskrankheit	1
Leichte/ mäßig schwere bis schwere Lebererkrankung	1/ 3
Diabetes mellitus ohne/ mit Organschäden	1/ 2
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Tumorerkrankung	2
Leukämie	2
Lymphom	2
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6

2.2.4 Bestimmung der Adipozytokine

Aus den Proben aus Fall- und Kontrollgruppe wurden mittels ELISA die Konzentrationen der Adipokine Adiponektin, Visfatin, Resistin sowie IL-6 bestimmt. Die hierzu verwendeten Geräte und Materialien, sowie der Versuchsablauf werden im Folgenden beschrieben.

Geräte und Verbrauchsmaterialien

Geräte	Hersteller
Analysenwaage PT-1200	Sartorius
Eismaschine AF 20	Scotsman
ELISA-Reader VMAX	Molecular Devices
Magnetrührer MF 2002	Heidolph
PIPETBOY acu	IBS
Pipettensatz (Reference, Multipipette®, 8-Kanal-Pipette)	Eppendorf
Schüttler KS 260 basic	IKA Labortechnik
Tischzentrifuge Multifuge 3S-R	Thermo scientific
Vortex Genie 2 G560-E	Scientific Industries, Inc.

Material	Hersteller
Auslaufpipetten (5 ml, 10 ml)	Sterilin
Combi Tips (1 ml, 5 ml, 10 ml)	Eppendorf
Cups (1,5 ml, 2 ml)	Sarstedt
CryoTube Vials (1,8 ml)	Thermo Scientific/Nunc
Konische Röhrchen (50 ml)	BD Falcon
Mikrotiterplatten für ELISA (96 wells)	Nunc
Pipettenspitzen (10 µl, 200 µl, 1000 µl)	Eppendorf
Serologische Einwegpipetten (10 ml)	Sarstedt
Plate Sealer	Thermo Scientific
Steriflip® (50 ml, 0,22 µm Porengröße)	Millipore

Chemikalien	Hersteller
Bovine Serum Albumin (BSA)	Roche
Phosphate Buffered Saline (PBS)	Sigma Life Science
3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) Liquid Substrat System	Sigma Life Science

Puffer und Lösungen

Folgende Puffer/ Lösungen wurden für die Versuche selbst hergestellt:

Tabelle 4: Puffer/Lösungen

Reagent Diluent (RD) für Adiponektin/ Resistin/ IL-6	2 g BSA in 200 ml PBS, 0,2 µm filtrieren mit Steriflip®
Waschpuffer für Adiponektin/ Resistin/ IL-6	1ml Tween® 20 in 2 l PBS (1x)
Coating Buffer für IL-6	8,4g NaHCO ₃ , 3,5g Na ₂ CO ₃ , auffüllen mit Aqua dest. auf 1l, titrieren auf ph 9,5
Stopplösung für Adiponektin/ Resistin/ IL-6	54ml 96% H ₂ SO ₄ mit 946ml Aqua dest.

Kits

Zur Durchführung der ELISA wurden folgende Kits verwendet:

ELISA	Name	Hersteller
Human Adiponektin ELISA	DuoSet® ELISA Human Adiponectin, Lot: 1316058	R&D Systems
Human Visfatin ELISA	ELISA Kit for Visfatin, Lot: L140702052	Uscn life Science Inc.
Human Resistin ELISA	DuoSet® ELISA Human Resistin, Lot: 1256388	R&D Systems
Human IL-6 ELISA	ELISA MAX™ Standard Set, Lot: B185186	BioLegend®

Die ELISA Kits für Adiponektin und Resistin enthielten folgende Materialien: Capture Antibody, Detection Antibody, Standard, Streptavidin-HRP.

Das ELISA Kit für IL-6 enthielt folgende Reagenzien: Capture Antibody, Detection Antibody, Standard, Avidin-HRP.

Das ELISA Kit für Visfatin enthielt folgende Reagenzien: gecoatete Mikrotiterplatte, Standard, Standard Diluent, Detection Reagent A/B, Assay Diluent A/B, TMB Substrat, Wash Buffer, Stop Solution.

Die Verdünnungen der mitgelieferten Reagenzien erfolgten nach Protokoll, während der Inkubationsphasen wurden die Platten mit einer Klebefolie (Plate Sealer) bedeckt. Vor Verwendung erfolgte die Erwärmung der Reagenzien auf Raumtemperatur. Im Vorversuch erfolgte die Bestimmung der passenden Verdünnung der Proben.

Patientenserum

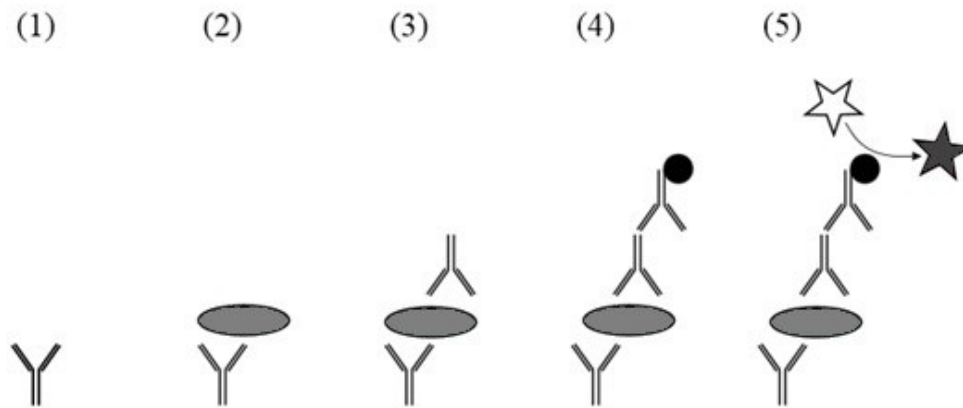
Die abgenommenen Serumröhrchen wurden nach Abnahme bei 4000 U/min zentrifugiert, der Überstand mit einer sterilen Serumpipette abgenommen und in CryoTube Vials bei -80°C bis zur Versuchsdurchführung aufbewahrt.

ELISA Prinzip

Der ELISA ist ein immunologisches Nachweisverfahren, das auf dem Prinzip der Antigen-Antikörperbindung beruht und zum Nachweis von Proteinen und anderen Stoffen verwendet wird. Im Folgenden wurde der Sandwich-ELISA verwendet. Er basiert auf folgenden Schritten (Abb. 1):

Zunächst erfolgt die Beschichtung der Vertiefungen (Wells) der Mikrotiterplatte mit einem für das nachzuweisende Protein spezifischen, primären Antikörper (1). Nach Zugabe und Bindung wird ein weiterer Antikörper hinzugefügt (2), der an einer anderen Stelle des Proteins bindet und somit eine Art „Sandwich“ mit dem Protein und dem primären Antikörper bildet. Überschüssige Antikörper werden jeweils durch mehrmaliges Waschen entfernt. Ein dritter, enzymgekoppelter Antikörper wird hinzugefügt (3). Nach Zugabe eines durch das Enzym abzubauenen Substrates (5), erfolgt ein Farbumschlag, der proportional zur Konzentration des nachzuweisenden Proteins ist. Die Reaktion wird nach einer bestimmten Zeit mittels Stopplösung beendet. Mit einem Photometer erfolgt die Bestimmung der optischen Dichte der Proben bei einer geeigneten Wellenlänge, woraus mit Hilfe einer Verdünnungsreihe von Standards mit bekannten Konzentrationen, die Konzentration des nachzuweisenden Stoffes berechnet wird.

Abbildung 1: Prinzip des ELISA*



* Erstellt von Jeffrey M. Vinocur, CC BY-SA 3.0

Die im Folgenden aufgelistete Durchführung der einzelnen ELISA erfolgte genau nach Herstellerprotokoll.

Durchführung Adiponektin/ Resistin ELISA

- Coaten der Mikrotiterplatte am Vortag mit 100µl Capture Antibody je Well, verdünnt in PBS, Inkubation über Nacht bei Raumtemperatur
- Aspiration der Flüssigkeit und dreimaliges Waschen der Platte mit Waschpuffer
- Blocken potentieller Bindungsstellen mit 300µl je Well, verdünnt mit RD, Inkubation bei Raumtemperatur für 1h
- Auftauen der Proben auf Raumtemperatur, Vortexen, Verdünnung der Proben 1:5000 (Adiponektin) und 1:20 (Resistin) mit RD (für einzelne Proben von Resistin erfolgte im Nachversuch eine höhere Verdünnung von 1:100 und 1:200)
- Herstellen einer Verdünnungsreihe des Standards für Resistin (2000pg/ml, 1000pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62,5pg/ml, 31,25pg/ml, 0pg/ml) und für Adiponektin (4000pg/ml, 2000pg/ml, 100pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62,5pg/ml, 0pg/ml) mit RD
- Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von 100µl Proben und Standard in je zwei Wells zur Doppelbestimmung, Inkubation für 2h bei Raumtemperatur
- Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von 100µl Detection Antibody je Well, verdünnt mit RD, Inkubation bei Raumtemperatur für 2h

- Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von Streptavidin-HRP 100µl je Well, verdünnt in RD, Inkubation für 20min bei Raumtemperatur ohne direkten Lichteinfluss
- Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von 100µl TMB Substrat je Well, Inkubation für 20min bei Raumtemperatur ohne direkten Lichteinfluss
- Hinzufügen von 50µl Stopplösung je Well ohne vorheriges Waschen
- Sofortiges Messen des Farbumschlags mit dem Photometer bei 450nm und zusätzlich bei 540nm zur Wellenlängenkorrektur

Durchführung Visfatin ELISA

- Mikrotiterplatte bereits gecoatet und geblockt geliefert
- Auftauen der Proben auf Raumtemperatur und Verdünnung mit PBS auf 1:200
- Herstellen einer Verdünnungsreihe für Visfatin Standard (1000pg/ml, 500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62,5pg/ml, 31,25pg/ml, 15,625pg/ml, 0pg/ml) Verdünnung mit Standard Diluent
- Hinzufügen von 100µl Proben und Standard in je zwei Wells zur Doppelbestimmung, Inkubation für 2h bei 37°C
- Aspiration der Flüssigkeit aus allen Wells
- Hinzufügen von 100µl Detection Reagent A je Well, verdünnt in Assay Diluent A, Inkubation bei 37°C für 1h
- Aspiration der Flüssigkeit, Waschvorgang mit mitgeliefertem, verdünntem Waschpuffer, Wirken lassen für 1-2min, insgesamt 3 Waschvorgänge, anschließend vollständiges Entfernen der Flüssigkeit durch Klopfen der Platte gegen absorbierendes Papier
- Hinzufügen von 100µl Detection Reagent B je Well, verdünnt in Assay Diluent B, Inkubation bei 37°C für 30min
- Fünfmaliger Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von 90µl der mitgelieferten Substrat Solution je Well, für 15-25 min ohne direkten Lichteinfluss bei 37°C
- Hinzufügen von 50µl der mitgelieferten Stopplösung je Well
- Sofortiges Messen des Farbumschlags mit dem Photometer bei 450nm

Durchführung IL-6 ELISA

- Coaten der Mikrotiterplatte am Vortag mit 100µl Capture Antibody je Well, verdünnt in Coating Puffer für IL-6, Inkubation über Nacht bei 2°C
- Aspiration der Flüssigkeit und viermaliges Waschen der Platte mit Waschpuffer
- Blocken potentieller Bindungsstellen mit 200µl je Well, verdünnt mit RD, Inkubation bei Raumtemperatur für 1h auf dem Schüttler
- Auftauen der Proben auf Raumtemperatur, Vortexen, Verdünnung der Proben nicht nötig (für einzelne Proben von IL-6 erfolgte im Nachversuch eine höhere Verdünnung von 1:10 und 1:100)
- Herstellen einer Verdünnungsreihe des Standards für IL-6 (500pg/ml, 250pg/ml, 125pg/ml, 62,5pg/ml, 31,25pg/ml, 15,625pg/ml, 7,8125pg/ml, 0pg/ml)
- Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von 100µl Proben und Standard in je zwei Wells zur Doppelbestimmung, Inkubation für 2h bei Raumtemperatur auf dem Schüttler
- Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von 100µl Detection Antibody je Well, verdünnt mit RD, Inkubation bei Raumtemperatur für 1h
- Waschvorgang, wie oben beschrieben
- Hinzufügen von Avidin-HRP 100µl je Well, verdünnt in RD, Inkubation für 30min bei Raumtemperatur auf dem Schüttler
- Waschvorgang mit fünfmaligem Wiederholen, Waschpuffer jeweils 30sec in den Wells wirken lassen
- Hinzufügen von 100µl TMB Substrat je Well, Inkubation für 20min bei Raumtemperatur ohne direkten Lichteinfluss
- Hinzufügen von 100µl Stopplösung je Well ohne vorheriges Waschen
- Sofortiges Messen des Farbumschlags mit dem Photometer bei 450nm

2.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Softwareprogramme Excel 2007-20 (Microsoft), SPSS 20-25 (IBM) und R Version 4.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria). Folgende Berechnungen wurden durchgeführt:

- Test auf Normalverteilung nach Shapiro Wilk
- Mann-Whitney-U- Test für unabhängige Stichproben
- Wilcoxon Rangsummentest für gepaarte Stichproben
- T-Test bei normalverteilten Stichproben (für gepaarte/ ungepaarte Stichproben)
- Chi-Quadrat-Test
- Fisher-Yates-Test
- Verwendung der Bonferroni Korrektur bei multiplem Testen entsprechend der Formel $\alpha' = \frac{\alpha}{n}$, wobei n die Anzahl der Tests und α bzw. α' das ursprüngliche (5%) bzw. angepasste Signifikanzniveau beschreibt
- Korrelation nach Spearman, Part. Korrelationsanalyse nach Pearson
- Multiple, lineare Regressionsanalyse
- Tests zur Durchführung der Regressionsanalyse:
 - o Betrachtung der Hebelwerte, der Cook-Distanzen und der studentisierten ausgeschlossenen Residuen zur Ausreißeranalyse
 - o Durbin-Watson-Statistik zur Prüfung Autokorrelation
 - o Prüfung der Multikollinearität durch Berechnung von Toleranz/ VIF (variance influence factor)
 - o Histogramm und Shapiro-Wilk-Test zur Überprüfung der Normalverteilung der Residuen
 - o Transformation der Residuen zur Annäherung an Normalverteilung mittels Johnson Transformation, Berechnung auf:

<https://statistikguru.de/rechner/johnson-transformation-berechnen.html>

Ein $p \leq 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Werte mit $p \leq 0,01$ wurden als hoch signifikant bezeichnet. Die 95%-Konfidenzintervalle für Prozentangaben wurden mittels Bootstrapping (mit 1000 bootstrap samples) ermittelt. Hierbei wurde mit Hilfe der SPSS Software mittels des Verfahrens des Resampling anhand 1000 zufälliger Stichproben eine fiktive Verteilung erstellt, anhand derer das Konfidenzintervall berechnet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Vergleich Fall- und Kontrollgruppe

Im Folgenden werden zunächst die Eigenschaften der Fall- und Kontrollgruppe, die jeweils eine Fallzahl von n=52 umfassen, gegenübergestellt, um zu überprüfen, ob diese ähnliche Charakteristika aufweisen und somit vergleichbar sind.

3.1.1 Demografische Verteilung und Rahmendaten zum Krankenhausaufenthalt

Die Fall- und Kontrollgruppe zeigten jeweils eine vergleichbare Altersverteilung. In der Fallgruppe, also der Gruppe mit Auftreten einer Bakteriämie, lag der Altersmittelwert bei 62 Jahren (von 26 bis 88 Jahre). In der bakteriämiefreien Kontrollgruppe lag dieser bei 61 Jahren (von 23 bis 86 Jahre). In beiden Gruppen überwog die Zahl der Männer mit einem Anteil von jeweils 63,5% (Anteil der Frauen entsprechend 36,5%). Das Alter der Fall- und Kontrollgruppe war für beide Geschlechter gleichverteilt und nach Shapiro-Wilk auf dem 0,05%-Niveau normalverteilt.

Auch die Rahmendaten zum Krankenhausaufenthalt wurden verglichen (Tabelle 5). Hier zeigte sich, dass der Aufnahmezustand mit Unterscheidung zwischen „chirurgisch“ und „medizinisch“, in beiden Gruppen eine vergleichbare Mehrheit medizinischer Fälle aufwies. Beim Vergleich der internistischen Unterabteilungen, zeigte sich, dass der Anteil der Patienten, die zuerst in einer Abteilung mit Schwerpunkt für Pulmonologie, Nephrologie und Kardiologie behandelt wurden, in der Kontrollgruppe mit 51,9% (KI 38,5–65,4 %), im Vergleich zu 21,2% (KI 11,5–32,7%) in der Fallgruppe, signifikant höher war ($p=0,000$).

Während mehr als die Hälfte der Patienten aus der Fallgruppe aus einem externen Krankenhaus zuverlegt wurden, bestand die Mehrheit der Kontrollgruppe aus Patienten, die von zu Hause aufgenommen wurden. Auch der Anteil der Patienten, die während ihres Aufenthalts auf einer Intensivstation (ICU) behandelt wurden, war in der Fallgruppe signifikant höher (Tabelle 5).

Tabelle 5: Rahmendaten Krankenhausaufenthalt*

		Anzahl Fälle in % (95%-KI)	Anzahl Kontrollen in % (95%-KI)	p**
Aufnahmestatus	chirurgisch	25,0 (13,5–36,5)	23,1 (11,5–34,6)	1,0
	medizinisch	75,0 (63,5–86,5)	76,9 (65,4–88,5)	
Herkunft	von zu Hause	42,3 (28,9–55,8)	90,4 (82,7–98,1)	0,000
	aus externem KH/ Pflegeheim/Reha-Klinik	57,7 (44,3–71,1)	9,6 (1,9–17,3)	
Aufenthalt ICU		63,5 (50,0–76,9)	21,2 (11,5–32,7)	0,000

*. Signifikante Unterschiede hervorgehoben, Signifikanzniveau $<0,05$

** . Chi-Quadrat Test nach Yates

Die Krankenhausliegedauer war in der Fallgruppe mit im Mittel 59 Tagen (von 4 bis 488 Tage, Median 34 Tage) signifikant länger ($p=0,000$) als in der Kontrollgruppe mit 13 Tagen (von 2 bis 83 Tage, Median 8 Tage).

3.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Im Folgenden wurden potentiell prädisponierende Risikofaktoren für eine Bakteriämie verglichen (Tabelle 6). Hier zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Hyperlipidämie und metabolischem Syndrom, sowie ein niedrigerer Anteil mit postoperativem Zustand. Die weiteren Risikofaktoren waren ähnlich verteilt.

Tabelle 6: Risikofaktoren Fall- (n=50)/ Kontrollgruppe (n=48)*

	Anzahl Fälle in % (95%-KI)	Anzahl Kontrollen in % (95%-KI)	p**
Alkoholabusus	15,4 (6,0–24,0)	7,7 (2,0–16,0)	0,357
Nikotinabusus	9,6 (2,0–18,0)	19,2 (8,0–30,0)	0,264
Adipositas	19,6 (8,0–28,0)	32,0 (20,8–45,8)	0,231
Hyperlipidämie	11,5 (4,0–22,0)	42,3 (33,3–60,4)	0,001
Metabolisches Syndrom	1,9 (0,0–6,0)	13,7 (6,3–25,0)	0,028
Diabetes mellitus	30,8 (20,0–46,0)	32,7 (18,8–43,8)	1,00
Postoperativer Zustand	17,6 (8,0–30,0)	2,0 (0,0–5,9)	0,016
Z.n. Trauma	7,8 (2,0–16,0)	2,0 (0,0–5,9)	0,362
Immunsuppression	28,8 (16,0–40,0)	27,5 (16,7–41,7)	1,000

*. Signifikante Unterschiede hervorgehoben, Signifikanzniveau $<0,05$

** . Chi-Quadrat Test nach Yates mit Ausnahme von „Metabolisches Syndrom“, hier Exakter Test nach Fisher, da erwartete Häufigkeit <5

Der mittlere BMI in der Fallgruppe lag bei 26,8 kg/m² (KI 20,0-34,3kg/m²), vergleichbar mit dem Wert in der Kontrollgruppe von 28,2 kg/m² (KI 19,5-39,18kg/m²).

Hinsichtlich der Vorerkrankungen (Tabelle 7) unterschieden sich die beiden Gruppen durch einen signifikant höheren Anteil an Probanden aus der Fallgruppe, die bereits früher eine Sepsis erlitten hatten. Die Zahl an kardiovaskulären Vorerkrankungen, war in der Kontrollgruppe nicht signifikant höher.

Der Charlson Comorbidity Index (CCI) als Vergleichswert für Komorbidität betrug in der Fallgruppe im Mittel 5,17 (KI 4,43-5,91), in der Kontrollgruppe 4,58 (KI 3,92 – 5,23). Im paarweisen Vergleich (t-Test) zeigte sich ein signifikant höherer Wert in der Fallgruppe ($p=0,044$). Auch die Gabe von Medikamenten, die den Adipokinspiegel durch Einfluss auf den Stoffwechsel potentiell beeinflussen, wurde in der Fall- und Kontrollgruppe untersucht (Tabelle 8). Die Anzahl an Patienten, die Statine einnahmen, war in der Kontrollgruppe nicht signifikant höher. Auch die anderen Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 7: Vorerkrankungen Fall-/ Kontrollgruppe (n=52)*

	Anzahl der Fälle in % (95%-KI)	Anzahl der Kontrollen in % (95%-KI)	p**
Kardiovaskuläre Erkrankungen	69,2 (55,8 – 80,8)	78,8 (69,2–88,5)	0,371
- Arterielle Hypertonie	55,8 (42,3 – 69,2)	69,2 (57,7–80,8)	0,224
- KHK	26,9 (15,4 – 40,4)	34,6 (21,2–48,1)	0,524
- pAVK	11,5 (3,8 – 21,2)	5,8 (0,0–13,5)	0,485
- VHF	26,9 (15,4 – 40,4)	21,6 (11,5–32,7)	0,646
- Z.n. Myokardinfarkt	11,5 (3,8 – 21,2)	23,1 (11,5–34,6)	0,195
- Herzinsuffizienz	11,5 (3,8 – 21,2)	17,3 (7,7–28,8)	0,577
Chronische Lungenerkrankungen	26,9 (15,4 – 40,4)	17,3 (7,7–26,9)	0,345
- COPD	11,5 (3,8–21,2)	7,7 (1,9–15,4)	0,739
- Asthma	5,8 (0,0–13,5)	3,8 (0,0–9,6)	1,000
Chronische Niereninsuffizienz	42,3 (30,8 – 55,8)	34,6 (21,2–48,1)	0,545
- terminal	7,7 (1,9 – 15,4)	6,0 (0,0–13,5)	1,000
Z.n. Nierentransplantation	3,8 (0,0– 9,6)	3,8 (0,0–9,6)	1,000
Leberzirrhose	17,3 (7,7 – 26,9)	15,4 (5,8– 25,0)	1,000
Z.n. Lebertransplantation	5,8 (0,0 – 13,5)	5,8 (0,0–13,5)	1,000
Autoimmunerkrankungen	19,2 (7,7 – 30,8)	13,5 (5,8 – 23,1)	0,596
Hypothyreose	5,8 (0,0 – 11,5)	7,7 (1,9 – 15,4)	1,000
Malignom	11,5 (3,8 – 19,2)	9,6 (1,9 – 17,3)	1,000
Z.n. Sepsis	17,3 (7,7 – 28,8)	1,9 (0,0 – 7,6)	0,020
keine Vorerkrankungen	3,8 (0,0 – 9,6)	1,9 (0,0 – 5,8)	1,000

*. Signifikante Unterschiede hervorgehoben

**.. Im Chi-Quadrat Test nach Yates (außer „Terminale Niereninsuffizienz“, „Z.n. Nierentransplantation“, „Z.n. Lebertransplantation“, „Hypothyreose“; hier Exakter Test nach Fisher, da erwartete Häufigkeit <5)

Tabelle 8: Potentiell relevante Medikamente Fall-/Kontrollgruppe (n=52)*

	Anzahl Fälle in % (95%-KI)	Anzahl Kontrollen in % (95%-KI)	p**
Statine	26,9 (15,4-40,4)	38,5 (26,9-51,9)	0,296
Marcumar	23,5 (11,5-34,6)	19,2 (9,6-30,8)	0,810
Orale Antidiabetika/ Insulin	26,9 (15,4-38,5)	23,1 (11,5-34,6)	0,821
Steroide/ Immunsuppressiva	25,0 (13,5-36,5)	25,0 (13,5-36,5)	1,000

*. Signifikante Unterschiede hervorgehoben

**.. Chi-Quadrat Test nach Yates

3.2 Fazit

Die beiden Gruppen erscheinen aufgrund der ähnlichen Verteilung der wichtigsten Matching-faktoren wie Alter, Geschlecht und den meisten Vorerkrankungen gut vergleichbar. Die Unterschiede bei den Faktoren Hyperlipidämie, metabolisches Syndrom und Z.n. Sepsis bzw. Operation, sowie der höhere CCI der Fallgruppe müssen bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch berücksichtigt werden.

3.3 Charakterisierung des Studienkollektivs

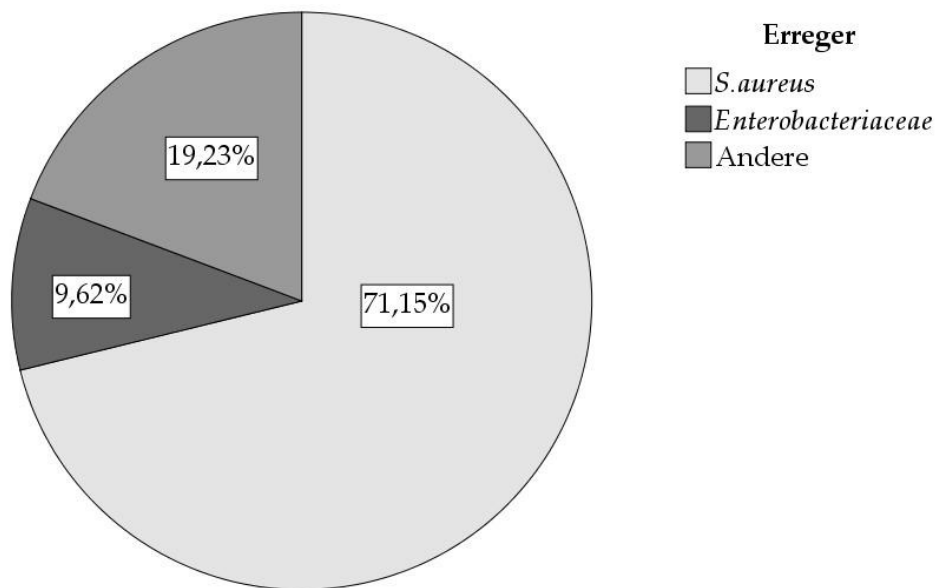
3.3.1 Klinische Daten

Von den 52 Probanden der Fallgruppe konnte bei 35 eine zweite Blutentnahme (Gruppe Rekonvaleszenz) erfolgen. Von den übrigen 17 verstarben 9 Patienten, die restlichen 8 Probanden galten als „lost to follow up“ aufgrund einer vorzeitigen Verlegung oder Entlassung. Ein weiterer Patient ist nach der zweiten Blutentnahme verstorben, so dass insgesamt 10 Probanden im Untersuchungszeitraum verstorben sind, 9 davon in Folge der Bakteriämie. Innerhalb der Kontrollgruppe kam es während des Beobachtungszeitraums zu zwei Todesfällen. Daraus ergab sich in der Fallgruppe eine Gesamtletalität von 19,2% (KI 9,6-28,8%). Diese war signifikant höher ($p=0,032$; im Chi-Quadrat Test nach Yates) als in der Kontrollgruppe mit 3,8% (KI 0,0-9,6%).

Das Erregerspektrum der nachgewiesenen Bakterien in der Fallgruppe ist in Abbildung 2 dargestellt. Zur Gruppe „Enterobakterien“ bzw. „Enterobacteriaceae“ wurden die Erreger *Citrobacter freundii* und *Escherichia coli* ($n=4$) zugeordnet. Die Gruppe „Andere“ beinhaltete die Erreger *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus epidermidis* ($n=2$), *Streptococcus gallolyticus*, *Staphylococcus hämolyticus* und *Pseudomonas aeruginosa* ($n=2$). Von den 34 Probanden mit *S. aureus*-Bakteriämie hatten zwei (5,9%) eine Bakteriämie mit MRSA. Bei einem Probanden konnte eine Polybakteriämie mit MSSA und *Stenotrophomonas maltophilia* in der Blutkultur nachgewiesen werden.

Bei mehr als der Hälfte der Probanden (53,8%) handelte es sich bei der Bakteriämie um einen nosokomialen Infekt, 38,5% wurden als ambulant erworben, 7,7% als unbekannt eingeordnet. Der nosokomiale Infekt wurde definiert als Auftreten von Krankheitszeichen mehr als 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme. Dazu wurden auch Infektionen gerechnet, die in Pflege- und Altenheimen erworben worden waren ($n=2$). Diese werden üblicherweise als „healthcare-associated“ eingeordnet, weisen jedoch große Ähnlichkeiten zu den nosokomialen Infektionen auf und wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht als eigene Gruppe betrachtet. Als ambulant erworben wurde ein Infekt definiert, wenn Krankheitszeichen zum ersten Mal innerhalb von 48 Stunden nach oder bereits vor Aufnahme auftraten.

Abbildung 2: Erregerspektrum Bakteriämie



Von allen Patienten mit Bakteriämie hatten 20 Probanden (38,5%) eine primäre Bakteriämie und 32 (61,5%) eine sekundäre Bakteriämie. Bei 21,2% aller Probanden handelte es sich um eine Katheter-assoziierte Bakteriämie, bei 11,5% war der Primärfokus unbekannt. Beide letztgenannten Kategorien wurden als primäre Bakteriämien eingeordnet.

Bei den Patienten mit SAB handelte es sich in 16 Fällen (43,2%) um eine primäre Bakteriämie. Von diesen hatten 27,0% eine Katheter-assoziierte und 10,8% eine Bakteriämie mit unbekanntem Primärfokus. Bei 32 (62,7%) aller Probanden der Fallgruppe war der Primärfokus potenziell entfernbare. Bei 25 dieser Probanden (78,1%) wurde der Primärfokus auch tatsächlich komplett entfernt. Unter letzteren konnte bei 18 Probanden (72%) die Entfernung aller bekannten Foki erreicht werden.

Der Großteil der Probanden (57,7%) hatte nach den SIRS-Kriterien eine Sepsis, 18,9% erfüllten nur die Kriterien einer Bakteriämie, 9,6% entfielen auf die Kategorie „Schwere Sepsis“ und 19,2% auf „Septischer Schock“ (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich Schwere des Infekts/Erreger

	Erreger		Gesamt
	<i>S. aureus</i>	Andere	
	Anzahl (in %)	Anzahl (in %)	Anzahl (in %)
Bakteriämie	3 (8,3)	4 (25,0)	7 (18,9)
Sepsis	21 (58,3)	9 (56,3)	30 (57,7)
Schwere Sepsis	5 (13,9)	0 (0,0)	5 (9,6)
Septischer Schock	7 (19,4)	3 (18,8)	10 (19,2)
Gesamt (in %)	36 (69,2)	16 (30,8)	52 (100)

Aufgrund der geringen Fallzahl in den Untergruppen wurden im Folgenden die Gruppen „Enterobakterien“ und „Andere“ zur Gruppe „Nicht-*S. aureus*“ zusammengefasst um mit der Gruppe „*S. aureus*“ verglichen zu werden. Es zeigte sich, dass der Anteil der Bakteriämien ohne Sepsis in der Gruppe „Nicht-*S. aureus*“ höher war (25,0% vs. 8,3%) und der Anteil an schwerer Sepsis (0,0% vs. 13,9%) niedriger. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte zwischen den Gruppen jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,211$). Nur etwa ein Drittel der Probanden zeigten eine Bakteriämie ohne weitere klinische Manifestationen (Tabelle 10). Die häufigste Komplikation im Rahmen der SAB waren die tief sitzenden Abszesse, wie z.B. Psoas-, Leber- und Lungenabszesse.

Tabelle 10: Komplikationen im Rahmen der SAB

	Anzahl	Anzahl in %
Tief sitzende Abszesse	19	36,5%
Pneumonie	15	28,8%
Endokarditis	13	25,0%
Arthritis	7	13,5%
Spondylodiszitis	6	11,8%
Meningitis	3	5,9%
Sonstige	13	25,0%
Keine	18	34,6%

Die häufigste diagnostische Maßnahme im Rahmen der Fokussuche nach Diagnose einer Bakteriämie war die Untersuchung des Thorax mit Röntgen oder Computertomographie (Tabelle 11). In den meisten Fällen (78,8%) wurden die Patienten entweder direkt auf einer infektiologischen Abteilung behandelt oder durch einen infektiologischen Konsiliararzt mitbetreut (Tabelle 11).

Tabelle 11: Diagnostische Maßnahmen (n=52)

	Anzahl in %
Röntgen bzw. Computertomographie (CT) des Thorax	86,5%
Infektiologie-Konsil / Behandlung in der Abteilung für Infektiologie	78,8%
Transthorakale Echokardiografie (TTE)	77,1%
Sonografie bzw. CT des Abdomens	70,6%
Transösophageale Echokardiografie (TEE)	46,0%
CT des Schädels	34,6%
Konsil der Augenheilkunde	23,1%
Konsil der HNO	19,2%

3.3.2 Laborchemische Daten

Im Folgenden erfolgte die Analyse der erhobenen Laborwerte. Die Gruppe mit *S. aureus*-Bakteriämie wurde dabei auch separat betrachtet und mit der Gruppe Nicht-*S. aureus* verglichen, um mögliche Besonderheiten zu erkennen.

Entzündungswerte

Der CRP-Wert in der Bakteriämiegruppe war mit einem Mittelwert von 141,3mg/l (von 22,3 bis 385,0mg/l) signifikant höher als der CRP-Wert in der Rekonvaleszenzgruppe mit 30,4mg/l (von 2,9 bis 135mg/l). Letzterer war nicht mehr signifikant höher als der CRP-Wert in der Kontrollgruppe mit 10,6mg/l (von 2,9 bis 25,1mg/l) (Abbildung 3)

Auch die Leukozyten waren während der Bakteriämie mit einem Mittelwert von 12,33 Tsd./ μ l (von 1,47 bis 87,43) signifikant höher als in der Rekonvaleszenzgruppe mit 7,48 Tsd./ μ l (von 2,38 bis 22,03). Die Leukozytenwerte in der Rekonvaleszenzgruppe unterschieden sich jedoch nicht von den Werten der Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 7,46 Tsd./ μ l (von 2,08 bis 16,12). (Abbildung 4)

Vergleich Entzündungswerte/Erreger

Nach Shapiro-Wilk zeigten sich die CRP- und Leukozytenwerte nicht normalverteilt, so dass im Folgenden nicht parametrische Tests verwendet wurden.

Mittels Mann-Whitney-U-Test konnten signifikant höhere CRP-Werte während der Bakteriämie in der *S. aureus*-Gruppe nachgewiesen werden ($p=0,006$), auch in der Rekonvaleszenzgruppe waren die CRP-Werte signifikant höher, als in der Nicht-*S. aureus*-Gruppe ($p=0,049$). Auch für die Verteilung der Leukozytenwerte während der Bakteriämie zeigte sich in der Fallgruppe im Mann-Whitney-U-Test ein deutlicher Unterschied mit signifikant höheren Werten in der *S. aureus*-Gruppe ($p=0,012$). Der Leukozytenwert in der Rekonvaleszenzgruppe tendierte lediglich für *S. aureus* mit einem $p=0,053$ zu höheren Werten.

Abbildung 3: Mittelwerte CRP in Fall-/Kontrollgruppe (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)

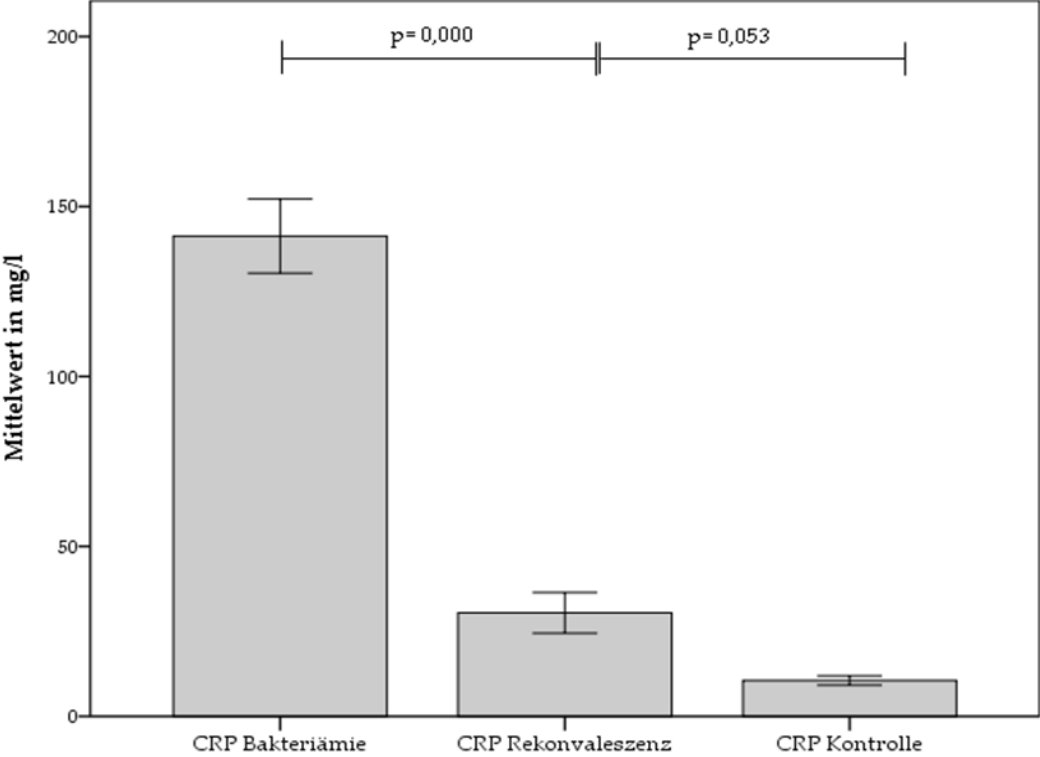
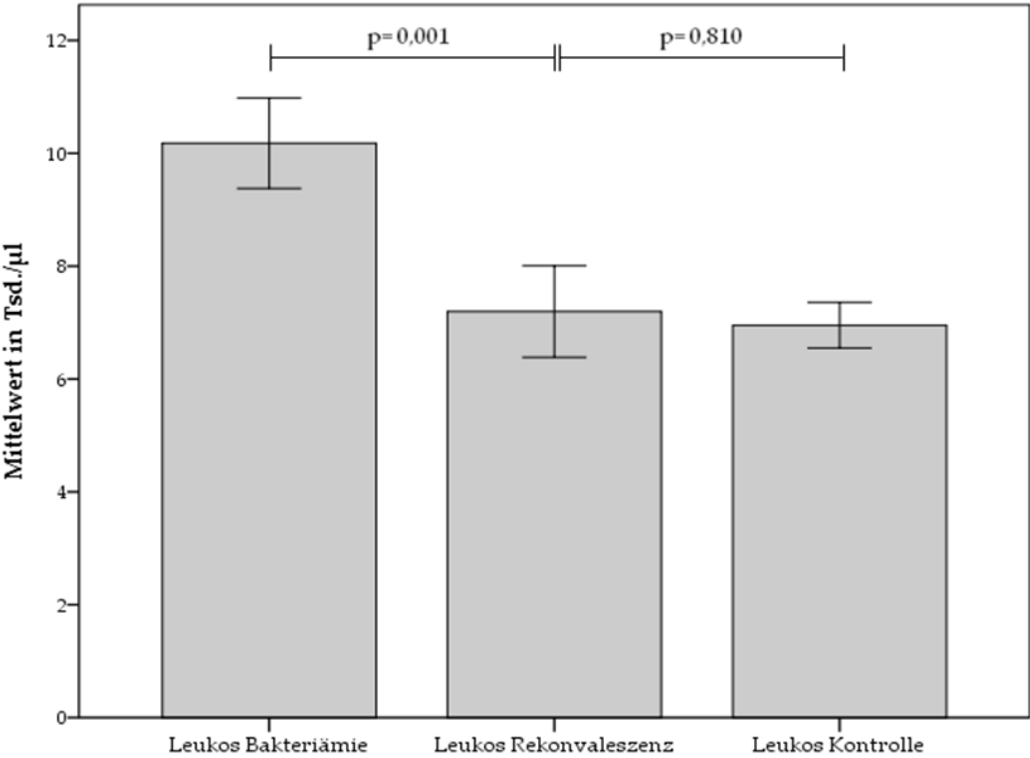


Abbildung 4: Leukozytenwerte in Fall-/ Kontrollgruppe (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)



Lipidwerte

Bei vermutetem Zusammenhang zwischen Lipidstoffwechsel und Adipozytokinen erfolgte die Untersuchung der Lipidwerte, sofern diese bei den jeweiligen Probanden während des Aufenthaltes bestimmt wurden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Nüchternheit der Patienten bei der Blutentnahme nicht überprüft wurde. Da die Abnahme jedoch routinemäßig morgens vor dem Frühstück erfolgte, ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten bei der Abnahme nüchtern war. Ferner sollte bei der Interpretation der Werte die niedrige Fallzahl berücksichtigt werden, da der Lipidstatus nicht standardmäßig bei jedem Probanden bestimmt wurde.

Die Lipidwerte zeigten sich als nach Shapiro-Wilk auf dem 0,05%-Niveau normalverteilt. Die Mittelwerte in der Kontrollgruppe lagen im Normbereich. Die Mittelwerte für die Triglyceride und LDL-Cholesterin in der Fallgruppe waren jeweils erhöht (Tabelle 12, Werte außerhalb der Norm hervorgehoben).

Tabelle 12: Lipidwerte in Fall-/Kontrollgruppe (in mg/dl)

	<i>n</i>	Mittelwert	Norm	Spannweite
TGZ FG	16	197,0	<150	61 - 421
TGZ KG	16	147,4	<150	38 - 335
CHL FG	9	165,0	<200	117 - 245
CHL KG	11	155,3	<200	70 - 248
LDL FG	8	102,4	<100	56 - 148
LDL KG	16	99,1	<100	21 - 196
HDL FG	9	40,2	40-60	22 - 53
HDL KG	16	51,1	40-60	17 - 135

FG= Fallgruppe, KG= Kontrollgruppe, CHL=Gesamtcholesterin. TGZ=Triglyceride

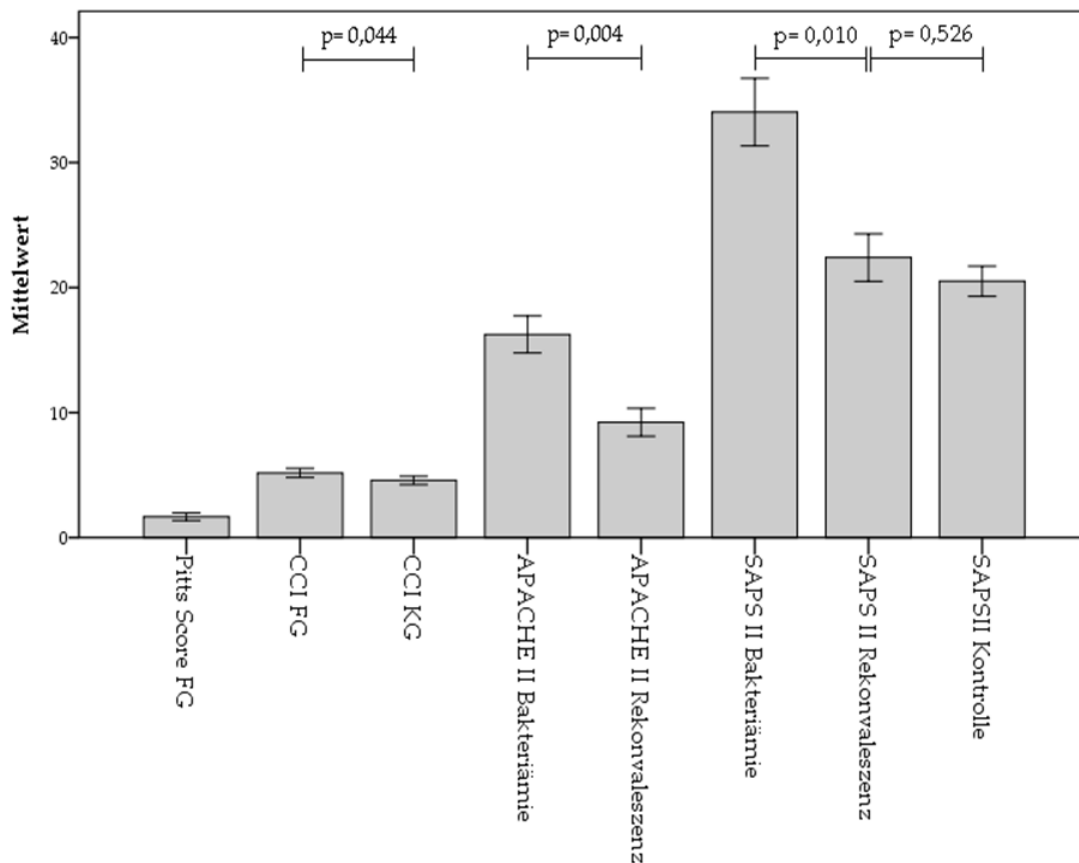
Im gepaarten t-Test zeigte sich für die Verteilung Triglyceridwerte in Fall- und Kontrollgruppe, deren Mittelwerte bei Betrachtung der Lipidwerte am meisten voneinander abwichen, kein signifikanter Unterschied ($p=0,279$). Sowohl der Gesamtcholesterin- als auch der Triglyceridwert waren in der Fallgruppe tendentiell höher, obwohl die Vordiagnose Hyperlipidämie in der Kontrollgruppe signifikant öfter beschrieben war.

3.3.3 Klinische Scores

Aus den ermittelten Daten erfolgte die Berechnung der Krankheitsschwerescores. Da der APACHE II Score nur bei Patienten auf einer Intensivstation bestimmt wurde, wurde dieser bei den Kontrollpatienten, bei denen allesamt die Abnahme auf Normalstation erfolgte, nicht berechnet. Für die Berechnung des SAPS II/APACHE II Scores wurden nur die Fälle und

Kontrollen in die Auswertung eingeschlossen, bei denen ≤ 5 Faktoren fehlten, um die Validität der Scores zu sichern. Daraus ergab sich eine Differenz aus Fallzahl und Anzahl der berechneten Score-Werte. Die Scores zeigten sich bis auf den Pitt Bacteremia Score alle nach Shapiro-Wilk normalverteilt. Der Pitt Bacteremia Score, entwickelt um die Schwere einer Infektion in Folge einer Bakteriämie zu beurteilen, wurde einmalig zum Zeitpunkt der Bakteriämie für die Fallgruppe bestimmt und zeigte bei $n=52$ einen Mittelwert von 1,67 mit einer Spannweite von 0 bis 8. Der SAPS II Score während der Bakteriämie ($n=47$, $MW=33,6$, Spannweite von 7 bis 78) war hoch signifikant größer als in der Rekonvaleszenz- ($n=30$, $MW=22,4$, Spannweite von 6 bis 50) und in der Kontrollgruppe ($n=49$, $MW=20,5$, Spannweite von 6 bis 46). Der APACHE II Score zeigte ebenfalls höhere Werte während der Bakteriämie ($n=32$, $MW=16,3$, Spannweite von 3 bis 37) als in der Rekonvaleszenzgruppe ($n=18$, $MW=9,2$, Spannweite von 3 bis 20). Der Charlson Comorbidity Index (CCI) zeigte in der Fallgruppe ($n=52$, $MW=5,2$, von 0 bis 11) signifikant höhere Werte als in der Kontrollgruppe ($n=52$, $MW=4,58$, von 0 bis 9). Insgesamt hatten die Probanden der Fallgruppe, wie in Kapitel 3.1.2. dargestellt, zwar nicht signifikant mehr Vorerkrankungen als die in der Kontrollgruppe, im paarweisen Vergleich konnte jedoch ein signifikant höherer CCI für die Probanden der Fallgruppe gezeigt werden. (Abbildung 5)

Abbildung 5: Vergleich Scores*



* Signifikanzen berechnet mittels t-Test bei verbundenen Stichproben

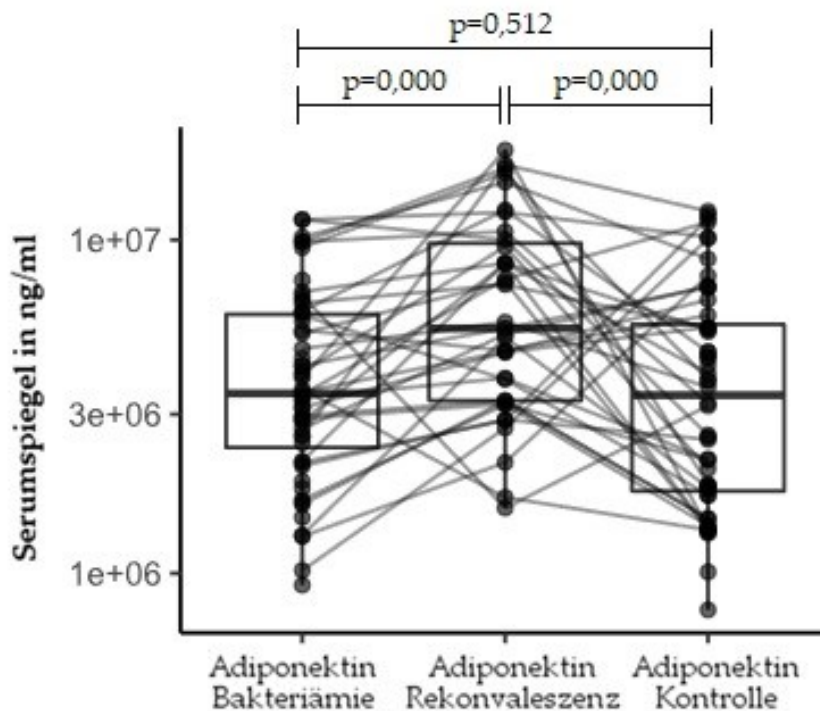
3.3.4 Adipokine

Adiponektin

Mittels Shapiro-Wilk-Test zeigten sich die Adiponektinspiegel in der Fall- und Kontrollgruppe nicht normalverteilt. Für die Berechnung der Korrelationen und der Signifikanztests wurden daher die logarithmierten Werte verwendet. Nach dekadischer Logarithmierung zeigten sich die Adiponektinwerte während der Bakteriämie und in der Rekonvaleszenz normalverteilt, die Werte in der Kontrollgruppe zeigten sich weiterhin linkssteil. Als einheitliche Methode zur Untersuchung der Gruppen wurde daher der nicht-parametrische Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für gepaarte Stichproben verwendet. Demzufolge war der Mittelwert für Adiponektin während der Bakteriämie mit 4368 ng/ml (von 922 bis 11500 ng/ml) hoch signifikant niedriger als während der Rekonvaleszenz mit einem Mittelwert von 7287 ng/ml (von 1570 bis 18600 ng/ml), unterschied sich jedoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 4317ng/ml (von 777 bis 12200 ng/ml) (Abbildung 6). Die Rekonvaleszenzgruppe unterschied sich zusätzlich hoch signifikant von der Kontrollgruppe. Der Adiponektinwert während der Bakteriämie korrelierte zudem hoch signifikant mit dem Wert in der Rekonvaleszenz (n=35, Korr.=0,555). Die übrigen Paare korrelierten nicht signifikant miteinander.

Die Mittelwerte in der *S. aureus*-Gruppe (n=36) waren nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Gesamtgruppe. Für die *S. aureus*-Gruppe ergab sich wie in der Gesamtgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem Wert während der Bakteriämie mit einem Mittelwert von 3771 ng/ml (Spannweite von 922 bis 11500 ng/ml) und dem in der Rekonvaleszenz mit einem Mittelwert von 6870 ng/ml (n=24, Spannweite von 1690 bis 16800ng/ml) (Abbildung 7). Letzterer zeigte im Vergleich zu dem Mittelwert in der Kontrollgruppe von 4859 ng/ml (n=36, Spannweite von 777 bis 12200 ng/ml) lediglich einen nicht signifikanten Trend zu höheren Werten. Der Vergleich zwischen Bakteriämie- und Kontrollgruppe zeigte wie in der Gesamtgruppe keinen signifikanten Unterschied.

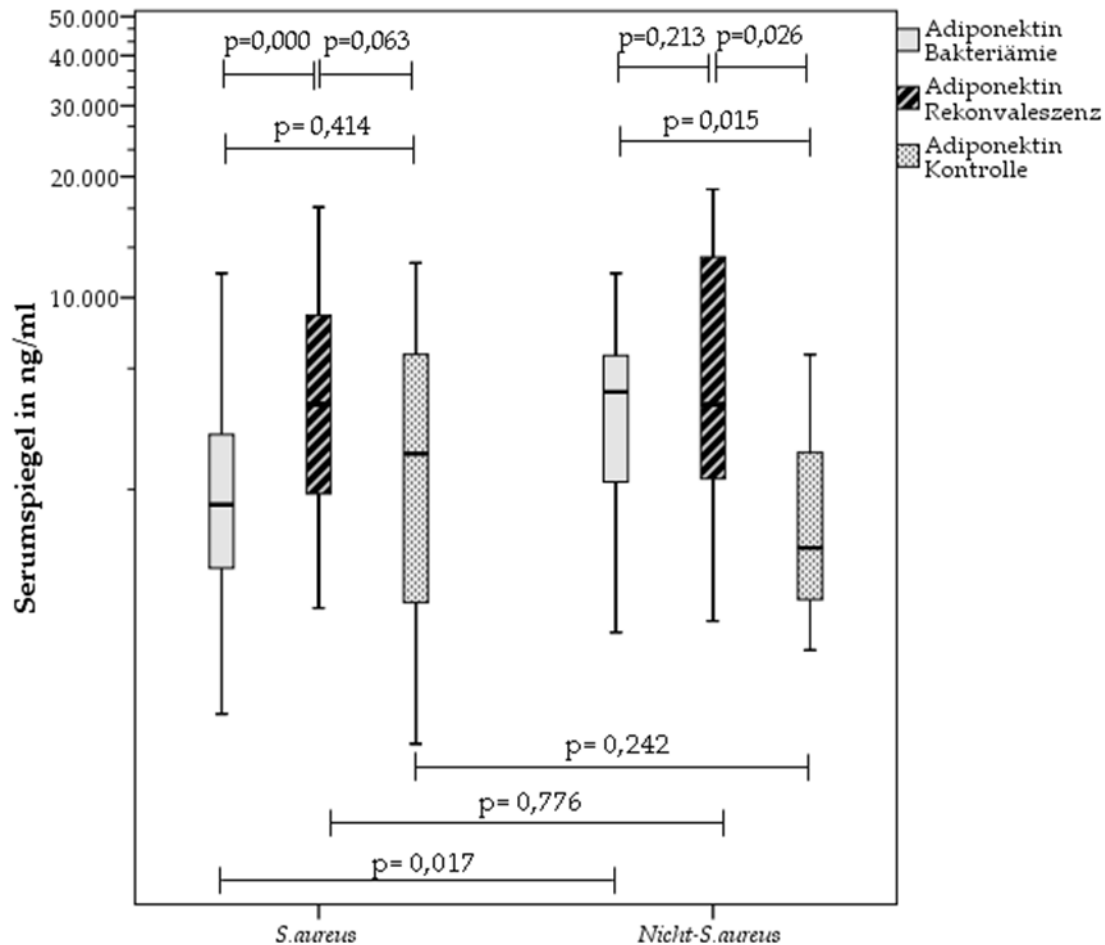
Abbildung 6: Verteilung Adiponektine (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)



In der Nicht-*S. aureus*-Gruppe (n=16) zeigten sich andere signifikante Ergebnisse, als in der Gesamtgruppe (Abbildung 7). Hier ließ sich vor allem ein signifikanter Unterschied zwischen der Bakteriämiegruppe mit einem Mittelwert von 5711 ng/ml (n=16, Spannweite 1470 bis 11500 ng/ml) und sowohl der Rekonvaleszenzgruppe mit einem Mittelwert von 8197 ng/ml (n=24, Spannweite von 1570 bis 18600ng/ml), als auch der Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 3096 ng/ml (n=16, Spannweite von 1330 bis 7220 ng/ml) nachweisen. Die Werte für Bakteriämie- und Rekonvaleszenzgruppe unterschieden sich nicht signifikant.

Im Vergleich der Gruppen *S. aureus* und Nicht-*S. aureus* ließ sich im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten während der Bakteriämie nachweisen (Abbildung 7). Die Adiponektinmittelwerte in der Rekonvaleszenz- und in der Kontrollgruppe waren im Vergleich von *S. aureus* mit Nicht *S. aureus* nicht signifikant unterschiedlich.

Abbildung 7: Vergleich Adiponektinserumspiegel (log) *S. aureus*/ Nicht *S. aureus**



*. p-Werte über Boxplots aus Wilcoxon-Vorzeichenrangtest, p-Werte unter Boxplots aus Mann-Whitney-U-Test

Vergleich Adiponektin/Entzündungswerte

Die Untersuchung der Adipokine und Entzündungswerte (CRP, Leukozyten) auf signifikante Korrelationen ergab unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (vier berechnete Korrelationen, Signifikanzniveau von 0,0125) für Fall- und Kontrollgruppe kein signifikantes Ergebnis. Für Adiponektin während der Bakteriämie zeigte sich im Vergleich zu den Leukozyten eine Tendenz zur Signifikanz mit einer negativen Korrelation (Korr.=-0,315; p=0,023).

Vergleich Adiponektin/Lipidstatus

Beim Vergleich der Adiponektine mit den Lipidwerten zeigte sich unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (bei zwei Korrelationen Alpha-Niveau von 0,025) für Fall- und

Kontrollgruppe kein signifikantes Ergebnis. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden lediglich die Triglyceride berücksichtigt. Auch in der *S.aureus*-Gruppe zeigte sich keine Signifikanz.

Vergleich Adiponektine/Klinische Werte

Das Alter der Fallgruppe zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Adiponektinwert in der Rekonvaleszenz (n=35, Korr.=0,356). Zudem zeigte sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen Adiponektin in der Rekonvaleszenz- und Alter in der Kontrollgruppe (n=35, Korr.=0,435), wobei das Alter in Fall- und Kontrollgruppe, als eines der Matchingkriterien, eine sehr hohe Korrelation aufwies (n=52, Korr.0,883). Nach Herausparsialisieren des Faktors Alter der Fallgruppe, war der oben beschriebene Zusammenhang entsprechend nicht mehr signifikant.

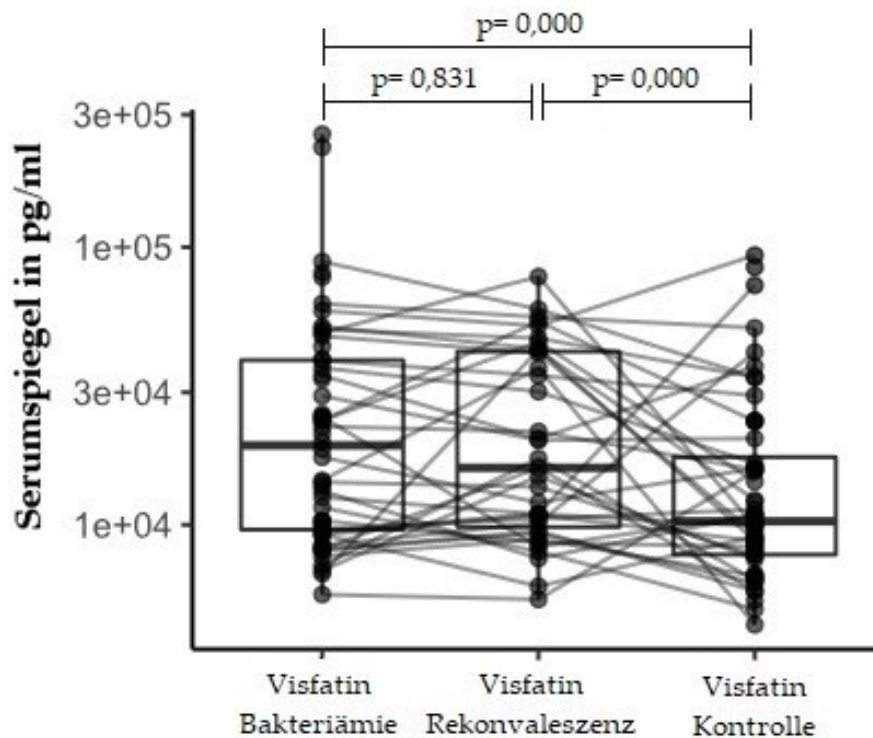
Eine orientierende Untersuchung von Adiponektin im Hinblick auf potentielle Risikofaktoren für eine Sepsis (Tabelle 6), kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Tabelle 7), das Vorhandensein infektiologischer Begleiterkrankungen (Tabelle 10) und durchgeführte Diagnosemaßnahmen (Tabelle 11) in Fall- und Kontrollgruppe zeigte unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede.

Visfatin

Mittels Shapiro-Wilk-Test zeigten sich die Visfatinspiegel in der Fall- und Kontrollgruppe nicht normalverteilt. Auch nach Logarithmieren ließ sich für alle drei Werte weiterhin keine Normalverteilung nachweisen, so dass nicht-parametrische Tests verwendet wurden. Für die Berechnung der Korrelationen und der Signifikanztests wurden zugunsten einer einheitlichen Darstellung und besseren Vergleichbarkeit die logarithmierten Werte verwendet. Den höchsten Mittelwert hatte Visfatin in der Bakteriämiegruppe mit 33930 pg/ml (von 5612 bis 255000 pg/ml). Der Wert in der Rekonvaleszenzgruppe war mit 25226 pg/ml (von 5390 bis 78329 pg/ml) etwas niedriger und der Mittelwert in der Kontrollgruppe von 18088 pg/ml (von 4369 bis 93477 pg/ml) am niedrigsten. Im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für gepaarte Stichproben ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Visfatin in der Bakteriämie- und der Kontrollgruppe, sowie zwischen der Rekonvaleszenz- und der Kontrollgruppe (Abbildung 8). Der Visfatinwert während der Bakteriämie korrelierte signifikant sowohl mit der Rekonvaleszenzgruppe (n=35, Korr.=0,673) als auch mit der Kontrollgruppe (n=52, Korr.= 0,364). Die Werte von Rekonvaleszenz- und Kontrollgruppe korrelierten ebenfalls signifikant miteinander (n=35, Korr.=0,403).

Die Mittelwerte in der *S. aureus*-Gruppe waren nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Gesamtgruppe. Die Mittelwerte in der Rekonvaleszenz- und Kontrollgruppe, bezogen auf die *S. aureus*-Gruppe, zeigten keinen signifikanten Unterschied untereinander ($p=0,081$). Der Vergleich zwischen Bakteriämie- und Kontrollgruppe ($p=0,003$), sowie zwischen Bakteriämie- und Rekonvaleszenzgruppe ($p=0,819$) ergab in der *S. aureus*-Gruppe die gleichen Signifikanzen wie in der Gesamtgruppe. Zwischen den Gruppen *S. aureus* und Nicht-*S. aureus* gab es für die Höhe der Visfatin-Spiegel keinen signifikanten Unterschied.

Abbildung 8: Verteilung Visfatine (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)



Vergleich Visfatin/ Entzündungswerte

Beim Vergleich der Entzündungswerte mit Visfatin zeigte sich unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (vier berechnete Korrelationen, Signifikanzniveau von 0,0125) keine signifikante Korrelation.

Vergleich Visfatin/ Lipidstatus

Beim Vergleich der Triglyceridwerte mit den Visfatinwerten zeigte sich unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (bei zwei Korrelationen Alpha-Niveau von 0,025) in der Fallgruppe eine signifikante Korrelation zwischen Visfatin und den Triglyceriden während der Bakteriämie ($n=16$, $\text{Korr.}=0,685$, $p=0,003$) (Abbildung 9).

Abbildung 9: Streudiagramm Visfatin Bakteriämie/ Triglyceride in der Fallgruppe

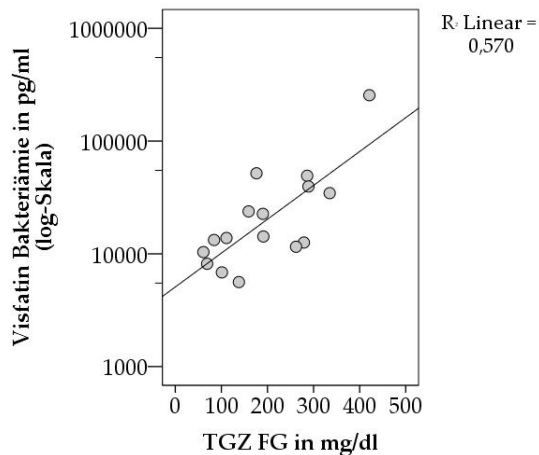
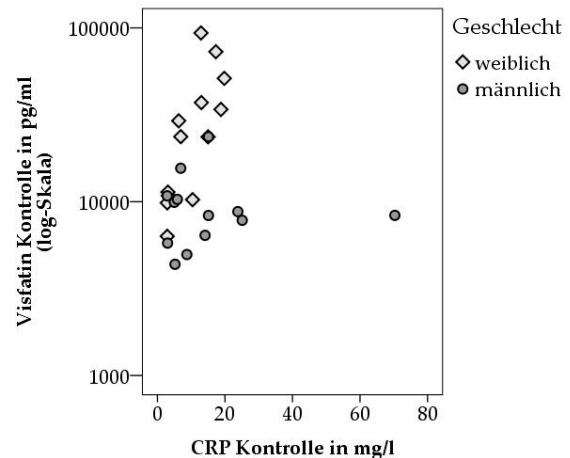


Abbildung 10: Streudiagramm Visfatinspiegel/ CRP in Kontrollgruppe



Vergleich Visfatine/ Klinische Daten

Eine orientierende Untersuchung der Mittelwerte von Visfatin in Hinblick auf Diagnosemaßnahmen, potentiellen Risikofaktoren für die Sepsis, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und infektiologische Begleiterkrankungen in Fall- und Kontrollgruppe zeigte unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (drei Tests, Signifikanzniveau 0,017) im Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede für das Geschlecht und das Bestehen kardiovaskulärer Vorerkrankungen.

So waren in Bezug auf das Geschlecht die Visfatinwerte in der Rekonvaleszenzgruppe signifikant niedriger bei den männlichen Probanden mit einem Mittelwert von 20057 pg/ml versus 32978 pg/ml ($p=0,012$) bei den Frauen. In der Kontrollgruppe zeigte sich eine Tendenz zu niedrigeren Mittelwerten von 13415 pg/ml bei den männlichen versus 26204 pg/ml bei den weiblichen Probanden ($p=0,018$). Für die weiblichen Probanden der Kontrollgruppe zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation mit dem CRP-Wert in der Kontrollgruppe ($n=13$, $Korr.=0,762$; $p=0,002$), die in der Gesamtgruppe nicht vorzufinden war. (Abbildung 10)

Für das Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen ergab sich für die Kontrollgruppe ein signifikant höherer Mittelwert (Mittelwert 20689 versus 8393 pg/ml; $p=0,008$). Für die Rekonvaleszenzgruppe zeigte sich ein nicht signifikanter Trend (Mittelwert 27383 versus 14800 pg/ml, $p=0,025$, Signifikanzniveau 0,017) zu höheren Visfatinserumspiegeln bei Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen.

Der Vergleich der Visfatinwerte mit dem Body-Mass-Index (BMI) zeigte bei gleichem Signifikanzniveau eine signifikant positive Korrelation ($n=50$, $Korr.=0,564$) zwischen Visfatin und BMI in der Kontrollgruppe, jedoch nicht in der Bakteriämie- oder Rekonvaleszenzgruppe.

Resistin

Mittels Shapiro-Wilk-Test zeigten sich die Resistinspiegel in der Fall- und Kontrollgruppe nicht normalverteilt. Für die Berechnung der Korrelationen und der Signifikanztests wurden daher die logarithmierten Werte verwendet. Nach Logarithmierung zeigten sich die Bakteriämie- und Rekonvaleszenzgruppe normalverteilt, die Kontrollgruppe zeigte nun eine rechtssteile Verteilung.

Resistin während der Bakteriämie hatte den höchsten Mittelwert mit 40481 pg/ml (von 4027 bis 498000 pg/ml), gefolgt von dem Wert in der Rekonvaleszenzgruppe mit 23304 pg/ml (von 911 bis 181000 pg/ml) und dem Wert in der Kontrollgruppe mit 15590 pg/ml (von 363 bis 43276). Zwischen Resistin während der Bakteriämie einerseits und den Werten der Rekonvaleszenz- und Kontrollgruppe andererseits konnte im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest jeweils ein hoch signifikanter Unterschied gezeigt werden (Abbildung 11).

Die Werte der Kontroll- und Rekonvaleszenzgruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Zudem fand sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen den beiden Werten aus der Fallgruppe ($n=35$, $Korr.=0,600$), die jedoch beide nicht signifikant mit den Resistinwerten der Kontrollgruppe korrelierten. Die Resistinwerte in der *S.aureus*-Gruppe zeigten die gleichen signifikanten Zusammenhänge, wie die Gesamtgruppe. Die Mittelwerte der *S.aureus*-Gruppe unterschieden sich nicht von den Werten der Nicht-*S.aureus*-Gruppe.

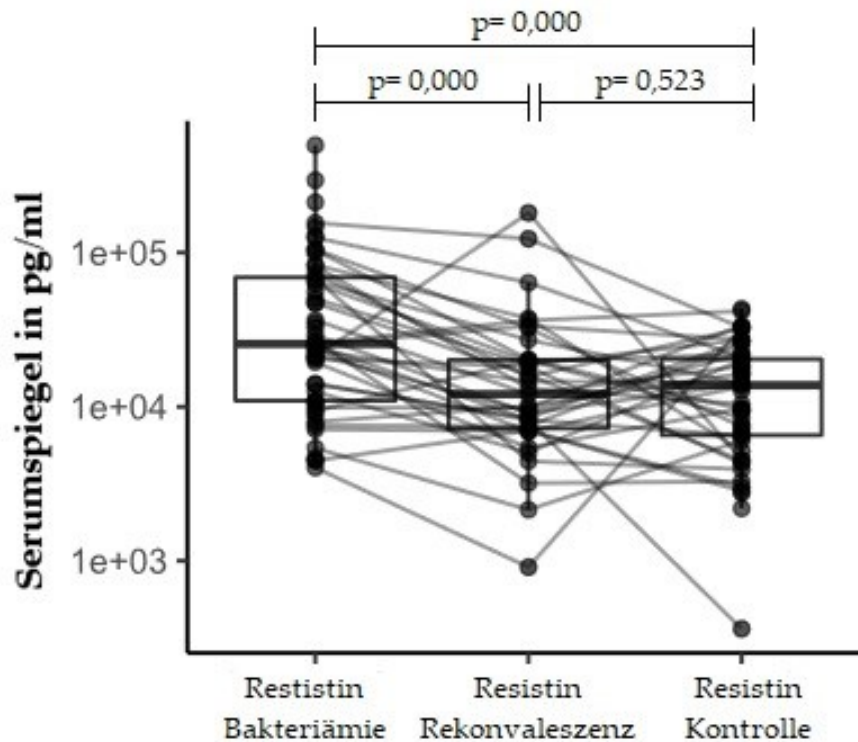
Vergleich Resistin/ Entzündungswerte

Der Vergleich zwischen Resistin und Entzündungswerten unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (vier berechnete Korrelationen, Signifikanzniveau von 0,0125) zeigte keine signifikanten Ergebnisse.

Vergleich Resistin/ Lipidstatus

Es ergaben sich unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (bei zwei Korrelationen Alpha-Niveau von 0,025) keine signifikanten Korrelationen zwischen den Resistin- und Lipidwerten. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden lediglich die Triglyceride berücksichtigt.

Abbildung 11: Verteilung Resistin (log) in pg/ml (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)



Vergleich Resistin/ Klinische Daten

Eine orientierende Untersuchung der Mittelwerte von Resistin in Hinblick auf durchgeführte Diagnosemaßnahmen, potentiellen Risikofaktoren für eine Sepsis, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und infektiologische Begleiterkrankungen in Fall- und Kontrollgruppe zeigte unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test.

IL-6

Mittels Shapiro-Wilk-Test zeigten sich die IL-6-Spiegel in der Fall- und Kontrollgruppe nicht normalverteilt. Für die Berechnung der Korrelationen und der Signifikanztests wurden daher die logarithmierten Werte verwendet. Nach Logarithmierung der Werte zeigte sich für IL-6 während der Bakteriämie eine Normalverteilung.

Wie bereits bei den Adipozytokinen Visfatin und Resistin, war der Mittelwert für IL-6 während der Bakteriämie mit 231 pg/ml (von 1,11 bis 5155 pg/ml) am höchsten, gefolgt von dem Wert in der Rekonvaleszenz mit 72 pg/ml (von 7,1 bis 698 pg/ml) und dem Wert in der Kontrollgruppe mit 49 pg/ml (von 5,25 bis 525 pg/ml).

Der Wert während der Bakteriämie unterschied sich im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest signifikant von den anderen beiden Werten (Abbildung 12). Zwischen IL-6 in Rekonvaleszenz-

und Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Der IL-6-Serumspiegel während der Bakteriämie korrelierte signifikant mit dem Wert in der Rekonvaleszenz (n=35, Korr.= 0,413). Der IL-6 Wert in der Rekonvaleszenz zeigte eine positive Korrelation mit dem Wert in der Kontrollgruppe mit der Tendenz zur Signifikanz (n=35, Korr.= 0,324, p=0,058).

In der *S. aureus*-Gruppe ergab sich lediglich eine positive Korrelation mit der Tendenz zur Signifikanz für die IL-6-Werte der Bakteriämie und Rekonvaleszenzgruppe (n=24, Korr.=0,384, p=0,063). In der Nicht-*S. aureus*-Gruppe gab es keine signifikanten Korrelationen. Die Mittelwerte in der *S. aureus*-Gruppe waren nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Gesamtgruppe. Im Vergleich zwischen *S. aureus*-Gruppe und Nicht-*S. aureus*-Gruppe zeigten sich im Mann-Whitney-U-Test signifikant höhere Werte für IL-6 während der Bakteriämie in der *S. aureus*-Gruppe (p=0,008). Die Mittelwerte lagen bei 307 pg/ml (von 15 bis 5155 pg/ml) in der *S. aureus*-Gruppe und 61 pg/ml (von 1,11 bis 271 pg/ml) in der Vergleichsgruppe. Die Werte für IL-6 in der Rekonvaleszenz- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant. (Abbildung 12)

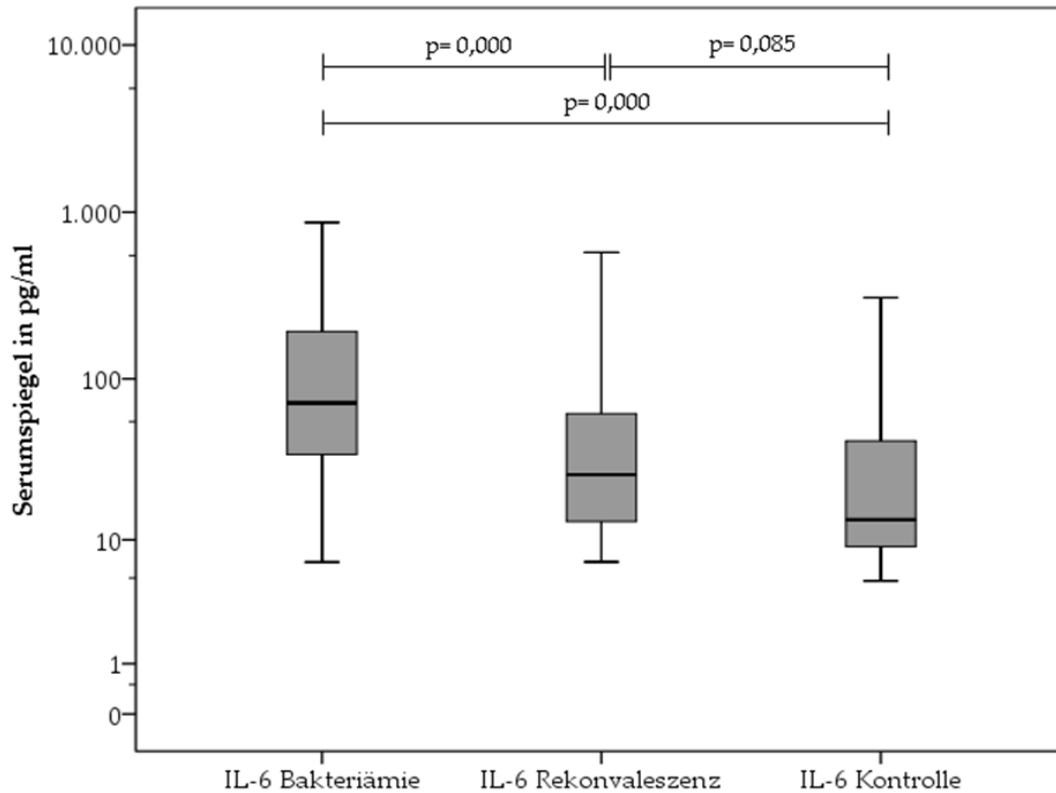
Vergleich IL-6/ Entzündungswerte

Es zeigte sich unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (vier berechnete Korrelationen, Signifikanzniveau von 0,0125) eine signifikante Korrelation zwischen IL-6 während der Bakteriämie einerseits und CRP während der Bakteriämie (n=49, Korr.=0,394; p=0,005) sowie in der Rekonvaleszenz andererseits (n=30, Korr.=0,567; p=0,001). Ferner zeigte sich ein Trend zur Korrelation zwischen IL-6 und den Leukozyten während der Bakteriämie (n=52, Korr.=0,343, p=0,013). Gleiches Ergebnis zeigte sich in der *S. aureus*-Gruppe.

Vergleich IL-6/ Lipidwerte

Für die Bakteriämiegruppe ließ sich unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur (bei zwei Korrelationen Alpha-Niveau von 0,025) eine positive, signifikante Korrelation für IL-6 und Triglyceride nachweisen (n=16, Korr.=0,682; p=0,004). Aufgrund der geringen Fallzahl wurden lediglich die Triglyceride berücksichtigt.

Abbildung 12: Verteilung IL-6(log) (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)



Vergleich IL-6/ Klinische Daten

Eine orientierende Untersuchung der Mittelwerte von IL-6 in Hinblick auf Diagnosemaßnahmen, potentielle Risikofaktoren für die Sepsis, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und infektiologische Begleiterkrankungen in Fall- und Kontrollgruppe zeigte unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test.

3.4 Outcome

3.4.1 Mögliche Faktoren assoziiert mit Letalität der Bakteriämie

Die in Tabelle 13 aufgeführten Faktoren wurden mittels Mann-Whitney-U-Test unter den Probanden der Fallgruppe (=Erkrankte) auf einen möglichen Zusammenhang mit der Letalität untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Letalität abhängig von den CRP- und PCT-Werten während der Bakteriämie. Weiterhin zeigte sich ein (nicht signifikanter) Trend zu einem Zusammenhang zwischen dem APACHE II- und Pitt Bacteremia Score und der Letalität.

Tabelle 13: Mit Letalität zusammenhängende Faktoren (Mittelwerte)*

		Letaler Ausgang		Signifikanz
		nein	ja	p-Wert
Bakteriämie	CRP in mg/l	124,7	214,9	0,015
	PCT in µg/l	2,79	6,08	0,018
	Leukos in Tsd./µl	10,34	20,67	0,080
	TGZ in mg/dl	200	187	0,953
	APACHE II	14	22	0,057
	SAPS II	30	48	0,083
Fallgruppe	CCI	5	6	0,314
	Pitt Bacteremia Score	1	3	0,064
	Alter in Jahren	61	60	0,745

*. Ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test

Im Folgenden wurde die Letalität in Abhängigkeit von der Schwere des Infekts betrachtet. Die Letalitätsrate war in der Gruppe „Septischer Schock“ mit 80% am höchsten, die Gruppen „Bakteriämie“ und „Schwere Sepsis“ zeigten jeweils eine Letalitätsrate von 14,2%. In der Gruppe „Sepsis“ ist niemand verstorben, so dass hier die Letalitätsrate 0% betrug.

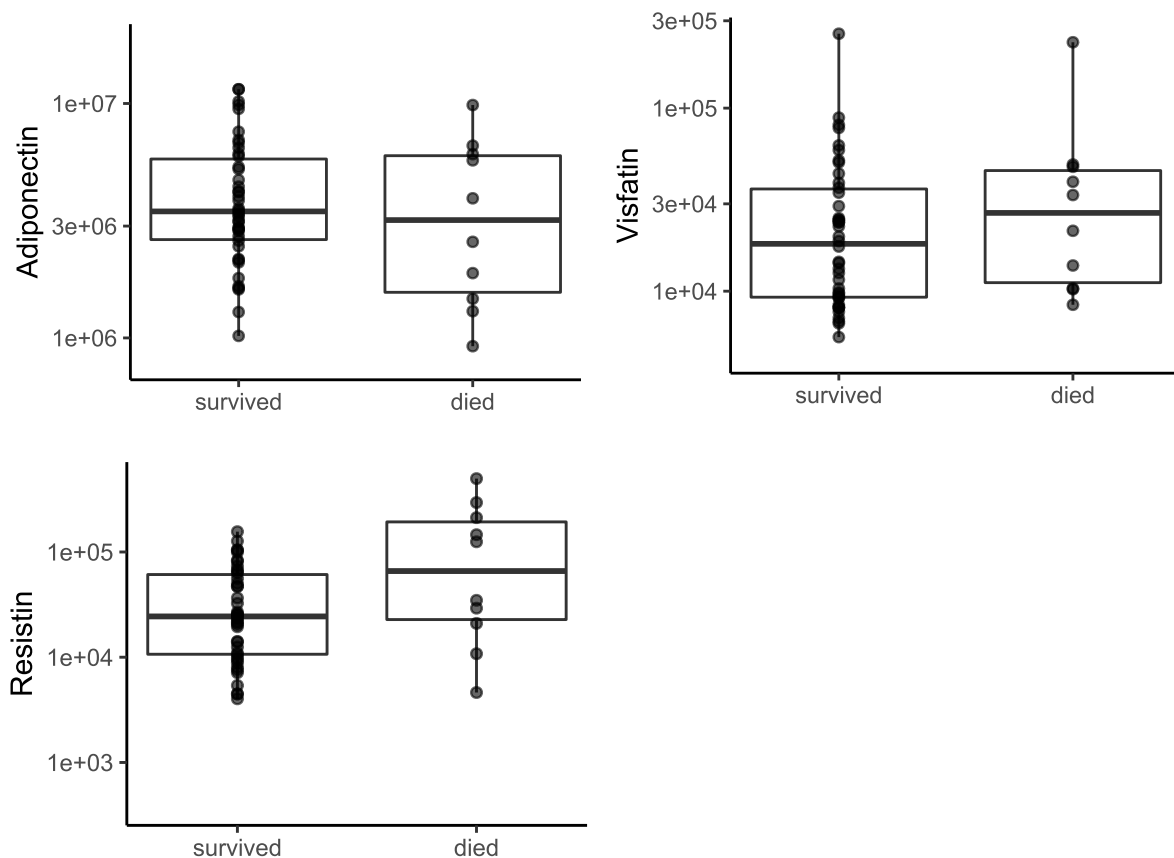
Im Folgenden wurden die Gruppen „Bakteriämie“, „Sepsis“ und „Schwere Sepsis“, um eine bessere statistische Auswertbarkeit zu erzielen, zur Gruppe „Bakteriämie/Sepsis/Schwere Sepsis“ zusammengefasst und mit der Gruppe „Septischer Schock“ verglichen. Die Gruppe „Bakteriämie/Sepsis/Schwere Sepsis“ zeigte eine Letalitätsrate von 4,7%. Der Fischer-Yates-Test für die zwei Ausprägungen der Schwere des Infekts ergab ein hoch signifikantes Ergebnis ($p=0,000$), so dass ein Zusammenhang zwischen Schwere der Bakteriämie und Letalität bestätigt werden konnte.

Für das Vorhandensein septischer Embolien zeigte sich im Fischer-Yates-Test ein signifikanter Effekt auf die Letalität ($p=0,04$). Für die übrigen infektiologischen Begleiterkrankungen (Tabelle 10), sowie für die Faktoren Diagnosemaßnahmen, Risikofaktoren für Sepsis und

Medikamente konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Auch die Erregerherkunft, die Gabe adäquater Antibiose, das Vorhandensein eines Zweitinfekts, die Sanierung aller potentiell entfernbaren Foki, sowie die Verlegung auf eine Intensivstation ergaben keinen signifikanten Effekt auf den Faktor Letalität.

Weiterhin ergab sich im Mann Whitney-U-Test für die Adipokine kein direkter, signifikanter Einfluss auf den Faktor Letalität der Bakteriämie. Lediglich für den Resistinwert während der Bakteriämie zeigte sich bei den Probanden, die verstorben sind, ein Trend zu höheren Werten ($p=0,067$). In der graphischen Darstellung zeigten sich bei den verstorbenen Patienten niedrigere Werte für Adiponektin und höhere für Visfatin und Resistin (Abbildung 13).

Abbildung 13: Darstellung Adipokinspiegel/ Überleben*



*. Adiponektin in ng/ml, Resistin/Visfatin in pg/ml

3.4.2 Faktoren assoziiert mit Krankheitsschwere

Da aufgrund der geringen Fallzahl der Betroffenen (n=10) die statistischen Tests zur Letalität eine geringe Power haben, wurden im Folgenden die Krankheitsschwerescores verwendet, um weitere Faktoren zu identifizieren, die möglicherweise mit einem schlechten Outcome assoziiert sind. Zunächst erfolgte die Untersuchung auf einen Zusammenhang mit der Schwere des Infektes. (Tabelle 14)

Tabelle 14: Vergleich Schwere des Infekts/ Scores

	Schwere des Infekts		p-Wert*
	Bakteriämie/ (Schwere) Sepsis	Septischer Schock	
	Mittelwert	Mittelwert	
CCI Fallgruppe	5	6	0,405
APACHE II Bakteriämie	14	22	0,014
APACHE II Rekonvaleszenz	9	13	0,315
SAPS II Bakteriämie	29	54	0,008
SAPS II Rekonvaleszenz	21	39	0,021
Pitt Bacteremia Score Fallgruppe	1	4	0,029

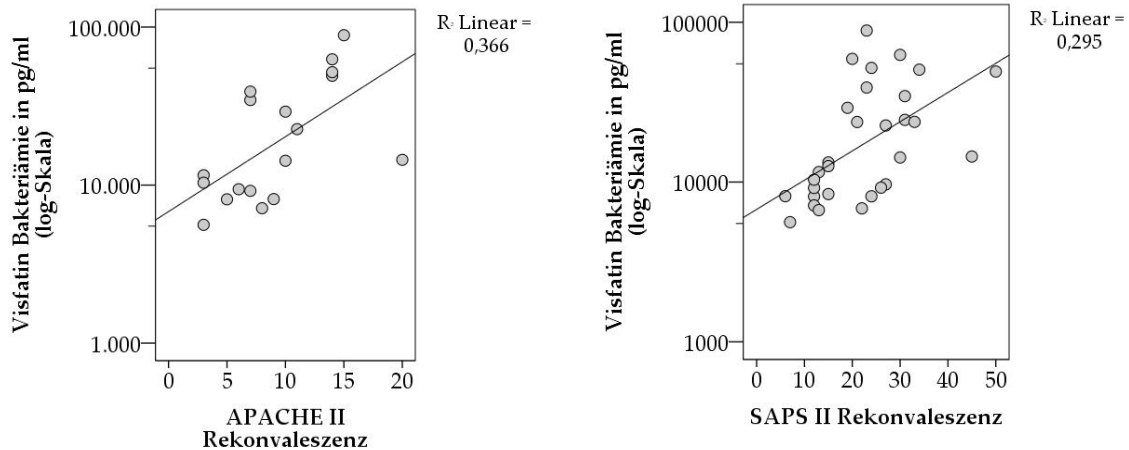
* ermittelt mittels t-Test mit Ausnahme von Pitt Bacteremia Score, hier Mann-Whitney-U-Test

Es ergab sich ein Zusammenhang der Schwere des Infekts mit dem APACHE II Score während der Bakteriämie, sowie für den SAPS II Score während der Bakteriämie und in der Rekonvaleszenz. Auch für den Pitt Bacteremia Score ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „Bakteriämie/Sepsis“ und „Septischer Schock“.

Im Folgenden wurde eine Korrelationsanalyse der Adipokine mit den Krankheitsschwerescores durchgeführt. Auch hier wurde zur Berücksichtigung des multiplen Testens die Bonferroni Korrektur verwendet (bei 6 Korrelationen, Signifikanzniveau von 0,008). Es wurden die logarithmierten Werte der Adipokinserumspiegel betrachtet.

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen Visfatin während der Bakteriämie und APACHE II in der Rekonvaleszenzgruppe (n=18, Korr.=0,669), sowie SAPS II in der Rekonvaleszenzgruppe (n=30, Korr.=0,612) nachgewiesen werden. Beide Korrelationen zeigten in der graphischen Betrachtung einen schwachen linearen Zusammenhang (Abbildung 14). Die Korrelation zwischen APACHE II und Visfatin während der Bakteriämie war nicht signifikant.

Abbildung 14: Streudiagramm Visfatin Bakteriämie und APACHE II bzw. SAPS II Rekonvaleszenz



Der Visfatinwert in der Rekonvaleszenzgruppe korrelierte zudem signifikant mit dem APACHE II Score in der Rekonvaleszenz (n=18, Korr.=0,883). Auch für Resistin während der Bakteriämie ergab sich eine signifikante Korrelation mit dem APACHE II Score in der Rekonvaleszenz (n=18, Korr.=0,610). Letzterer ließ sich als schwacher linearer Zusammenhang graphisch darstellen.

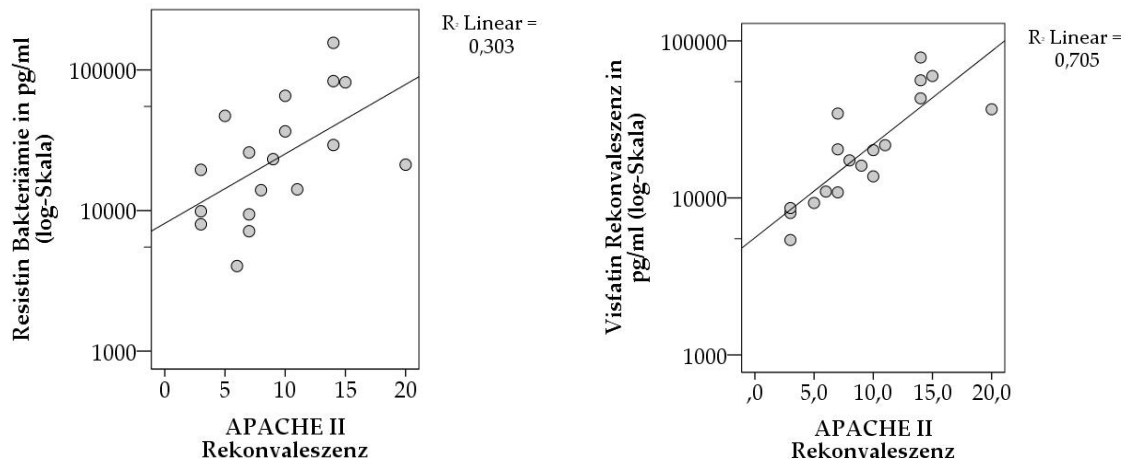
In der graphischen Betrachtung von Visfatin und APACHE II in der Rekonvaleszenz zeigte sich dagegen ein hoher linearer Zusammenhang (Abbildung 15).

Weitere signifikante Korrelationen, auch zwischen Adipokinen und Scores in der Kontrollgruppe, ergaben sich nicht.

Desweiteren wurde untersucht, ob weitere möglicherweise mit einem schlechten Outcome assoziierte Faktoren einen signifikanten Effekt auf die Adipokinserumspiegel haben. Hier zeigte sich im Mann Whitney-U-Test kein Zusammenhang für die Faktoren Schwere des Infekts, Aufenthalt auf der Intensivstation und das Vorhandensein von Vorerkrankungen. Es zeigte sich auch keine signifikante Korrelation zwischen den Adipokinen und der Krankenhaushospitaldauer.

Für die Höhe der Adipokinspiegel bestand weder eine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitraum zwischen Blutkulturentnahme und erster Blutentnahme, noch zwischen dem Zeitraum zwischen den beiden Blutentnahmen.

Abbildung 15: Streudiagramm Resistin Bakteriämie bzw. Vistatin Rekonvaleszenz mit APACHE II Rekonvaleszenz

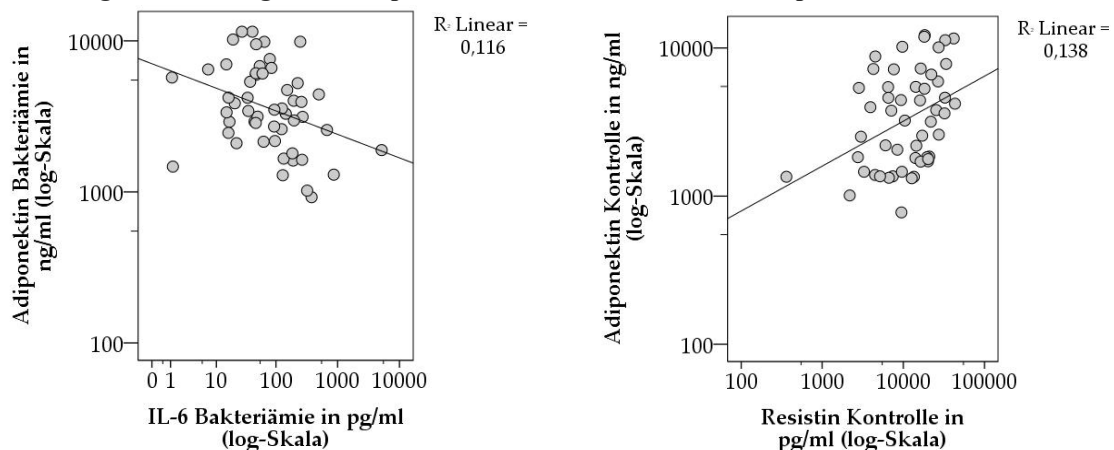


3.4.3 Zusammenfassende Betrachtung Adipokine

Korrelationen Adipokine untereinander

Beim Vergleich der Adipokine der Probandengruppe (Bakteriämie und Rekonvaleszenz) untereinander, ergab sich unter Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur eine signifikante negative Korrelation zwischen Adiponektin und IL-6 während der Bakteriämie (n=52, Korr.= -0,371, p=0,007). In der Kontrollgruppe korrelierten Adiponektin und Resistin signifikant miteinander (n=52, Korr.=0,377, p=0,006) (Abbildung 16).

Abbildung 16: Streudiagramm Adiponektin/IL-6 Bakteriämie und Adiponektin/ Resistin Kontrolle



Die erstgenannte Korrelation zeigte sich in der graphischen Betrachtung als schwacher linearer umgekehrter Zusammenhang, wobei ein Ausreißer das Ergebnis beeinflusste. Auch nach Ausschluss des Ausreißers zeigte sich weiterhin eine schwache lineare Korrelation mit

$R^2=0,202$. Auch die zweite Korrelation zeigte einen schwachen linearen Zusammenhang, wobei auch hier ein Ausreißer das Ergebnis beeinflusste, dessen Ausschluss keine Verbesserung des linearen Zusammenhangs zur Folge hatte. Nach Analyse der Ausreißer ist davon auszugehen, dass es sich bei den Werten um echte Ausreißer, also nicht um z.B. Messfehler handelt.

Multiple lineare Regressionsanalyse

Im Folgenden erfolgte basierend auf vorhergehenden Ergebnissen der Korrelationsanalysen eine multivariate lineare Regressionsanalyse mit den unabhängigen Variablen Resistin und Visfatin während der Bakteriämie und der abhängigen Variable APACHE II in der Rekonvaleszenz. Die Fragestellung war, inwiefern bereits während der Sepsis durch die Höhe der beiden Adipokine ein hoher APACHE II Score in der Rekonvaleszenz und damit ein schlechtes Outcome bzw. eine hohe Letalitätswahrscheinlichkeit vorhergesagt werden können. Die Voraussetzungen der Linearität, Homoskedastizität, fehlenden Multikollinearität, und Normalverteilung der Residuen wurden überprüft. Linearität und Homoskedastizität konnten nach grafischer Betrachtung bestätigt werden. Auch eine Analyse der Daten auf Ausreißer wurde durchgeführt. Hier zeigte sich ein einzelner Fall in mehreren Analyseverfahren auffällig. Eine Regressionsanalyse ohne den Fall zeigte sogar eine Zunahme des Regressionskoeffizienten bei negativen Auswirkungen auf die Erfüllung der Voraussetzungen für die Regressionsanalyse, so dass der Ausreißer in die endgültige Analyse aufgenommen wurde. Die Durbin-Watson-Statistik hatte einen Wert von 1.744, wonach keine Autokorrelation in den Residuen vorlag.

Um die Voraussetzungen der Homoskedastizität und Normalverteilung herzustellen, wurden die Daten transformiert. Für Visfatin und Resistin erfolgte aufgrund der fehlenden Normalverteilung die Anpassung der Residuen mittels Johnson Transformation. Der APACHE II Score wurde aufgrund seiner leicht rechtsschiefen Verteilung mit einer Quadratwurzel transformiert. Im Folgenden ergab sich ein signifikantes lineares Regressionsmodell ($p=0,001$) mit einem adjustierten Bestimmtheitsmaß (korrigiertes R^2) von 0,563.

Es ergaben sich folgende Werte:

	Regressionskoeffizient B	Standardisierter Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
Visfatin Bakteriämie (Johnson-T.)	0,359	0,561	0,115	0,004
Resistin Bakteriämie (Johnson-T.)	0,331	0,461	0,117	0,031

Als Regressionsgleichung mit eingeschlossener Konstante ergab sich folglich:

$$y = 0,359x_1 + 0,331x_2 + 2,957$$

*y = $\sqrt{\text{APACHE II Score Rekonvaleszenz}}$, x_1 =Visfatin Bakteriämie nach Johnson-Transformation, x_2 =Resistin Bakteriämie nach Johnson-Transformation

Entsprechend kann mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,563 die Varianz der Wurzel des APACHE II Scores in der Rekonvaleszenz zu 56% aus den oben genannten Variablen vorausgesagt werden.

Nach Cohen ergibt sich daraus mit einer Effektstärke von $f^2 = \frac{R^2}{1-R^2} = 0,468$ ein starker Effekt.

(119)

4 Diskussion

4.1 Studienkollektiv und klinische Daten

Vergleichbarkeit Fall-/Kontrollgruppe

Als Voraussetzung für die Aussagekraft der Fall-Kontroll-Studie sollten die Matchingkriterien erfüllt und beide Gruppen möglichst homogen sein, um Einflüsse durch Störfaktoren auf die Ergebnisse zu vermeiden. Vor Studienbeginn wurden die drei Matchingkriterien Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen festgesetzt. Das Geschlecht stimmte in allen Fällen überein. Beim Kriterium Alter wurde eine Toleranz von ± 10 Jahren akzeptiert, wobei diese in vier Fällen auf 15 Jahre ausgeweitet wurde, um einen passenden Matchingpartner zu finden.

Das Matching der Vorerkrankungen erfolgte mit Gewichtung auf potentiell für die Adipokinspiegel bedeutende Vorerkrankungen. Bei der Mehrzahl der Vorerkrankungen und Risikofaktoren ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, außer für die Faktoren Hyperlipidämie, metabolisches Syndrom, Z.n. Sepsis und postoperativer Zustand.

Die Vorerkrankungen wurden bei Studieneinschluss aus der Diagnosenliste entnommen, was zur Folge hatte, dass beispielsweise eine Hyperlipidämie aufgrund einer bereits bestehenden Behandlung mit Statinen in einigen Fällen zum Einschlusszeitpunkt nicht mehr bestand.

Die Diagnose „Hyperlipidämie“ wurde in der Kontrollgruppe häufiger gestellt, wenn auch kein statistisch signifikanter Unterschied bestand. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die häufigere Herkunft der Patienten der Kontrollgruppe aus der Abteilung für Kardiologie Ursache für die häufigere Diagnosestellung, aber auch den größeren Anteil von Patienten mit metabolischem Syndrom und Hyperlipidämie (als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen) ist. Wie bereits in Kap.3.2.2 dargestellt, waren sowohl der Gesamtcholesterin- als auch der Triglyzeridwert in der Fallgruppe sogar tendentiell höher, obwohl die Diagnose Hyperlipidämie in der Kontrollgruppe signifikant öfter gestellt worden war. Dies unterstützt die Vermutung, dass die häufigere Diagnosestellung in der Kontrollgruppe nur zum Teil tatsächlich einer noch vorhandenen Hyperlipidämie bzw. einem metabolischen Syndrom entsprach. Dennoch muss dieser Unterschied bei der weiteren Auswertung berücksichtigt werden, da für diese Diagnosen in der Literatur veränderte Adipokinsersumspiegel beschrieben sind. (47,68)

Die beiden anderen signifikanten Unterschiede zwischen der Fall- und Kontrollgruppe (Z.n. Sepsis, postoperativer Zustand) gelten als Risikofaktoren für den Erwerb einer Sepsis, so dass ein höheres Auftreten in der Fallgruppe damit erklärt werden kann.

Die längere Krankenhausliegedauer und der größere Anteil an Patienten der Fallgruppe auf einer Intensivstation spiegeln den komplizierten Krankheitsverlauf in Folge von Bakteriämien wider. Ferner tragen multimorbide Patienten ein höheres Risiko eine Sepsis zu entwickeln (120). Dieses spiegelt sich auch im Charlson Comorbidity Index wider, der im paarweisen Vergleich in der Fallgruppe signifikant höher war.

Zusammenfassend können die Matchingkriterien unter Vernachlässigung oben genannter Ausnahmen als erfüllt angesehen werden. So konnten, bis auf das häufigere Vorkommen von Hyperlipidämien und metabolischem Syndrom in der Kontrollgruppe, keine sich eindeutig auf die Ergebnisse auswirkenden Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert werden. Unter Berücksichtigung dieser Punkte ist davon auszugehen, dass die Gruppen homogen und vergleichbar sind.

Vergleich Studienkollektiv/Studienlage

Das Studienkollektiv zeigte mit 63,5% einen Männerüberschuss, der bereits in anderen Studien für die SAB beschrieben wurde. Auch das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn lag mit 62 Jahren im Spektrum bisher erhobener epidemiologischer Daten. (1,21,121–123)

Die in der vorliegenden Studie verzeichnete Krankenhaussterblichkeit von 19,2% entsprach der aktuellen Studienlage, die bei ca. 20% verzeichnet wird (5,21,122–124). Beispielsweise zeigte sich in der INSTINCT-Studie, die erstmals prospektiv erhobene Daten zu Epidemiologie und Outcome der SAB in Deutschland lieferte, eine Krankenhaussterblichkeit von 22% (1). Das Auftreten von MRSA war mit 5,9% deutlich seltener als in der INSTINCT-Studie mit 14%. Dies ist mitunter durch einen höheren Anteil an ambulant erworbenen Bakteriämien in der vorliegenden Studie (28% vs. 20%) zu erklären, die seltener durch einen resistenten Erreger verursacht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde in 38,5% aller Fälle (43,2% der Patienten mit SAB) eine primäre Bakteriämie diagnostiziert. Das ist im Vergleich zu den Daten aus der INSTINCT-Studie (62%) ein niedriger Anteil. Vergleicht man jedoch die Zahl der Katheter-assoziierten SAB (28%), zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit wie in der INSTINCT-Studie (31%).

Der Anteil der SAB mit unbekanntem Fokus, die meist zu den primären Bakteriämien gerechnet wird, war dagegen in der vorliegenden Studie mit 10,8% vs. 30% deutlich niedriger.

Die niedrige Häufigkeit der Bakteriämien mit unbekanntem Primärfokus in der vorliegenden Arbeit ist auffällig. Es ist anzunehmen, dass aufgrund der prospektiven Datenerhebung im Vergleich zu retrospektiven Studien häufiger eine Zuordnung des Primärfokus möglich war. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Begriffsdefinitionen sich je nach Studie unterscheiden. Im vorliegenden Fall wurde bereits bei hochgradigem Verdacht auf einen Primärfokus, z.B. nach Gespräch mit dem Stationsarzt, dieser als solcher festgehalten. In anderen Studien war der radiologische bzw. mikrobiologische Nachweis z.T. Voraussetzung für die Definition eines Fokus, so dass hier der Anteil an unbekanntem Primärfoki höher lag.

Die häufigste Komplikation im Rahmen der SAB, die in der vorliegenden Studie beobachtet wurde, waren tief sitzende Abszesse mit 36,5%. Dieser Anteil war etwas höher als in der Studie von Fowler et al. von 2003, die in der Summe von Epidural-, Psoas- und Weichteilabszessen einen Anteil von 32% ergab. Die Häufigkeit der Endokarditis lag mit 25% in der Mitte des in der Literatur beschriebenen, weit gestreuten Spektrums (zwischen 6,1% und 39%) (21,26,28,122).

Zusammenfassend ergab sich in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche epidemiologische Verteilung, wie in bisherigen Studien, insbesondere der INSTINCT Studie, die zum Teil auch auf Daten des Universitätsklinikums Regensburg basiert und daher eine gute Vergleichsgrundlage bietet.

4.2 Adipokine

Adiponektin

Adiponektin ist das wichtigste bekannte anti-inflammatorische Adipokin. Normale Werte für Adiponektinserumspiegel liegen etwa im Bereich von 2-30 µg/ml (125–127). In bisherigen Studien wurde für gesunde Probanden meist ein Mittelwert um die 10-11 µg/ml angegeben (67,81). Es findet sich jedoch eine große Spannweite, die die vielzähligen Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, sowie metabolische Veränderungen wie Insulinresistenz, auf den Adiponektinserumspiegel reflektiert.

In der vorliegenden Studie zeigte sich während der Sepsis ein Serumwert um die 4,3 µg/ml. Der Mittelwert für die Rekonvaleszenzgruppe war mit 7,3 µg/ml signifikant höher. Während der Sepsis fand sich also ein signifikant niedrigerer Spiegel, als in der Genesungsphase. Dieses Ergebnis entspricht mehreren vorhergehenden Studien, die einen erniedrigten Adiponektinserumspiegel bei kritisch kranken Patienten zu Krankheitsbeginn beobachteten. (78,79,82)

Unklar bleibt, ob es sich bei dem niedrigen Serumspiegel bereits um eine Folge der pathophysiologischen Vorgänge in Folge der Bakteriämie handelt oder niedrige Spiegel für eine Sepsis prädisponieren. Unterstützt wird erstere These durch die Studie von Hillenbrand et al. 2016 (77), die die Veränderungen der Adipokinserumspiegel bei postoperativer Sepsis nach viszeralchirurgischem Eingriff mit den präseptischen Spiegeln der Probanden verglich. Diese gab Hinweise darauf, dass zu Beginn einer Sepsis der Adiponektinspiegel im Vergleich zu vorhergehenden Werten absinkt. Als mögliche Ursachen für diese Beobachtung sind die Veränderung des Gleichgewichts zugunsten der pro-inflammatorischen Adipokine, sowie ein vermehrter Verbrauch von Adiponektin zu Beginn einer Sepsis zu diskutieren. Bei der Bewertung sollte jedoch die geringe Fallzahl (n=14) der Studie berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie diente die gematchte Kontrollgruppe als zusätzlicher Vergleichswert. Hier zeigte sich allerdings im paarweisen Vergleich kein Unterschied zwischen dieser und der Bakteriämiegruppe, was auf den ersten Blick die Vermutung nahelegt, dass der Adiponektinwert sich während der Bakteriämie nicht verändert. Wie eingangs erwähnt, ist ein Mittelwert um die 4 µg/ml jedoch niedriger als vorbeschriebene Mittelwerte bei infektfreien Probanden. So ist anzunehmen, dass der Wert der Kontrollgruppe aufgrund anderer Einflussfaktoren verändert war. Wie bereits in Tabelle 6 beschrieben, ergab die Analyse der beiden Gruppen, dass in die Kontrollgruppe signifikant mehr Probanden mit Hyperlipidämie (42,3 vs 11,5%) und metabolischem Syndrom (13,7 vs 1,9%) eingeschlossen wurden. Da Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen niedrigere Adiponektinspiegel aufweisen, ist das eine wahrscheinliche Ursache für die erniedrigten Werte der Kontrollgruppe und den fehlenden Unterschied zwischen Bakteriämie- und Kontrollgruppe.

Ein weiterer Grund für die fehlende Differenz zwischen beiden Gruppen könnte sein, dass verminderte Adiponektinserumspiegel zu Beginn der Bakteriämie bei manchen Patienten aufgrund einer zu späten Blutabnahme nicht erfasst wurden. Wie eingangs beschrieben, wurde als maximaler Abstand zwischen dem Tag der Blutkulturabnahme und erster Blutentnahme ein Zeitraum von sechs Tagen festgelegt. Walkey et al. 2010 (79) beschreiben in ihrer Studie jedoch nach einem initialen Absinken einen sukzessiven Anstieg und eine Annäherung der Serumspiegel an die Normwerte etwa ab dem sechsten Tag nach Krankheitsbeginn. Einhergehend mit der Rekonvaleszenz wurden von Welters et al. ansteigende Adiponektinspiegel über bis zu acht Monate beschrieben. Höhere Adiponektinspiegel zu Beginn der Sepsis waren dagegen mit einer schlechteren Prognose und höheren Letalität assoziiert. (128)

Bei der Untersuchung der Adiponektinspiegel je nach Erreger zeigte sich, dass der Adiponektinwert in der *S. aureus*-Gruppe während der Bakteriämie signifikant niedriger war

als in der Nicht-*S. aureus*-Gruppe. Ein Grund hierfür kann der höhere CRP-Wert in der *S. aureus*-Gruppe sein, der in mehreren vorhergehenden Studien mit den Adiponektinwerten negativ korrelierte. (78) In der vorliegenden Studie ließ sich allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CRP und Adiponektin nachweisen, was am ehesten auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist. Es zeigte sich lediglich eine Tendenz zu einer signifikanten negativen Korrelation zu den Leukozyten.

Der beschriebene Unterschied der Adiponektinserumspiegel kann ferner auf die höhere Virulenz von *S. aureus* auch unabhängig der Höhe der CRP-Werte zurückzuführen sein. Die hohe Morbidität und Letalität der SAB wurden eingangs beschrieben. Studiendaten zur Wirkung von *S. aureus* auf die Adiponektinserumspiegel sind spärlich. In vitro konnte eine direkte Modulation der Adiponektinkonzentration durch Infektion von Adipozyten mit *S. aureus* Bakterien nachgewiesen werden.(50)

Visfatin

Wie bereits beschrieben, wird Visfatin unter verschiedenen proinflammatorischen Bedingungen sezerniert. Auch für die Sepsis sind erhöhte Serumspiegel vorbeschrieben. In der vorliegenden Studie zeigten sich die Serumspiegel während und nach der Bakteriämie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht.

Dieses Ergebnis ist a.e. durch längerfristig veränderte Serumspiegelveränderungen nach einer Bakteriämie zu erklären. Vergleichsdaten hierzu sind spärlich. Jia et al. beschreiben Visfatin als einen Faktor, der von Zellen des angeborenen Immunsystems hochreguliert und z.T. von diesen produziert wird. So hemmt Visfatin die Apoptose neutrophiler Granulozyten und wird gleichzeitig von diesen, sowie anderen Zellen, wie Monozyten, produziert (104). Involviert in der späten Phase der Immunantwort, scheint diese Hochregulation länger zu bestehen. Langzeituntersuchungen über mehrere Monate liegen nach Wissen der Autoren hierzu jedoch bisher nicht vor.

Der in einigen Studien vorbeschriebene Zusammenhang von Visfatin und CRP (103,110) konnte in der vorliegenden Arbeit für die Gesamtgruppe nicht beschrieben werden. In der Untergruppe der weiblichen Kontrollprobanden lässt sich jedoch eine starke, hoch signifikante Korrelation zwischen Visfatin und CRP nachweisen. Zudem sind die Serumspiegel der weiblichen Teilnehmer der Kontroll- und Rekonvaleszenzgruppe deutlich höher. In bisherigen Studien wurden bereits unterschiedliche Serumspiegel bzw. Korrelationen zwischen Visfatin und anderen Faktoren je nach Geschlecht festgestellt. Diese Ergebnisse sind jedoch uneinheitlich. (107,110)

Die während der Bakteriämie induzierten Prozesse, die zu erhöhten Visfatinserumspiegeln führen, scheinen die Korrelationen zu Geschlecht und anderen Faktoren, wie dem ebenfalls dargestellten signifikanten Zusammenhang in der Rekonvaleszenz/ Kontrolle mit dem Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen, in der der Akutphase zu überlagern.

Eine direkte signifikante Korrelation mit CRP oder IL-6 in der Bakteriämie ließ sich jedoch nicht darstellen. Dies ist a.e. dadurch zu erklären, dass die Korrelation mit dem proinflammatorischen IL-6 v.a. in Zusammenhang mit dem Signalweg zur Entstehung der Insulinresistenz bei Adipositas postuliert wird und während der akuten Entzündungsreaktion infolge einer Infektion der Einfluss anderer Faktoren überwiegt. (103)

Visfatin als Adipositas-assoziiertes Adipokin zeigt in der vorliegenden Studie positive Korrelationen mit dem Triglyzeridspiegel und dem BMI. Damit reiht es sich in die Mehrzahl der Studienergebnisse ein, die höhere Serumspiegel bei Adipositas postulieren. Während Chen et al. nach Herausrechnen anderer Einflussvariablen lediglich einen signifikanten Zusammenhang zur hip-to-waist ratio als mit Adipositas assoziiertem Faktor identifizieren konnten, zeigte sich bei Berndt et al. eine direkte, signifikante Korrelation mit dem BMI (106,107).

Einige Studien beschrieben jedoch auch gegensätzliche Veränderungen mit unveränderten oder sogar reduzierten Visfatinserumspiegeln bei Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes (129,130). Diese sich z.T. widersprechenden Ergebnisse reflektieren die vielfältigen Regulationsmechanismen, die den Visfatinserumspiegel beeinflussen. Faktoren wie Alter, Herkunft, Geschlecht, Lipidstatus oder BMI verändern den Visfatinserumspiegel, lassen sich als Störfaktoren nur schwer vollständig identifizieren und tragen v.a. bei niedriger Fallzahl zu uneinheitlichen Forschungsergebnissen bei. Zudem wurde in der Vergangenheit die Unzuverlässigkeit der vorhandenen Assays bemängelt (108).

Trotz der Vielzahl der potentiellen Einflussfaktoren, ließ sich in der vorliegenden Studie eine eindeutige, anhaltende Veränderung des Visfatinserumspiegels bei der Bakteriämie nachweisen.

Resistin

Als weiteres proinflammatorisches Adipokin wurde Resistin in vorhergehenden Studien sowohl mit dem chronischen Entzündungszustand bei Adipositas, als auch mit akuten Infektionen oder Entzündungsprozessen v.a. bei kritisch kranken Patienten in Verbindung gebracht. Bei gesunden Kontrollprobanden sind Serumspiegel bis 14 ng/ml beschrieben; für Patienten mit

Diabetes bis zu 50 ng/ml. Diese können bei der Sepsis vier- bis achtfach höhere Werte mit Serumspiegeln über 300 ng/ml annehmen. (98,131)

In der vorliegenden Studie zeigten sich erhöhte Werte während der Bakteriämie mit Spitzenwerten bis fast 500 ng/ml, die in der Rekonvaleszenz keinen signifikanten Unterschied mehr zur Kontrollgruppe zeigten. Der Resistinwert verhielt sich also wie ein Akutmarker der Bakteriämie, der sich nach Abklingen der Entzündung normalisierte. Es ließ sich kein Zusammenhang mit CRP oder anderen Entzündungsmarkern nachweisen. Ein solcher wurde jedoch in den meisten bisherigen Studien vorbeschrieben. Bei septischen Patienten wurden zudem signifikant höhere Resistinspiegel als bei kritisch Kranken ohne systemische Infektion nachgewiesen (73,99).

Es ist anzunehmen, dass dieser Zusammenhang aufgrund der geringen Fallzahl und dem hohen Anteil an a.e. realen Ausreißern, die bei der hier verwendeten Spearman-Korrelation weniger ins Gewicht fallen, nicht detektiert wurde. Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass bei Verwendung der Pearson-Korrelation signifikante Korrelationen zwischen Resistin und CRP sowie Leukozytenkonzentration in der Bakteriämie gesehen wurden. Bei dieser Methode haben Ausreißer eine höhere Effektstärke. Allerdings wird zur Signifikanzanalyse für die Verwendung der Pearson-Korrelation eine Normalverteilung gefordert, die nicht bei allen Parametern gegeben war.

Es sollte zudem berücksichtigt werden, dass lediglich 58% der Probanden die SIRS-Kriterien für eine Sepsis erfüllten. Sollte der Resistinspiegel tatsächlich mit der Krankheitsschwere korrelieren, ist die erwartete Effektstärke auf den Resistinserumspiegel durch die Probanden mit Bakteriämie gering.

Eine weitere Ursache für die fehlende signifikante Korrelation zu den Entzündungswerten kann der bereits in anderen Studien vermutete Unterschied zwischen systemischen bzw lokalen Resistinspiegelveränderungen sein. Letztere können durch eine normale Blutentnahme nicht nachgewiesen werden. Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns konnten in der vorliegenden Arbeit daher nur systemisch wirksame Resistinspiegelveränderungen gemessen werden. Während sich im vorliegenden Fall der Resistinspiegel in der Rekonvaleszenz nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied, sind in anderen Studien längerfristig erhöhte Spiegel beschrieben (73,98). Aufgrund der bereits beschriebenen ungleichen Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen Fall- und Kontrollgruppe ist es jedoch möglich, dass dieser Unterschied durch erhöhte Resistinspiegel in der Kontrollgruppe verschleiert wurde.

IL-6

Wie bereits eingangs beschrieben ist IL-6 ein Zytokin mit vielfältigem Wirkungsmechanismus. Abhängig davon, wo es wirkt, löst es unterschiedliche, meist proinflammatorische Prozesse aus. Es fördert die Produktion von CRP und gilt als Prognosemarker bei der Sepsis. (132)

So zeigten sich entsprechend der bestehenden Studienlage während des Akutstadiums des Infekts signifikant höhere Werte als in der Rekonvaleszenz, wobei letztere nicht mehr signifikant unterschiedlich von der Kontrollgruppe waren. Ähnlich wie bei Resistin zeigten sich die Spiegel also akut verändert.

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich entsprechend gängiger Studienlage eine signifikante, positive Korrelation zwischen IL-6 und CRP während der Bakteriämie und auch noch in der Rekonvaleszenz. In der *S.aureus* Gruppe zeigten sich besonders hohe IL-6 Werte. Dies ist a.e. der besonderen Virulenz des Erregers zuzurechnen.

Ferner imponierte eine auffallend starke Korrelation zwischen IL-6 und dem Triglyceridserumspiegel während der Bakteriämie. Ein solcher Zusammenhang ist in der Literatur bereits vorbeschrieben, jedoch noch nicht hinreichend erforscht. Als mögliche Ursache für die Hypertriglyceridämie während der Sepsis wird ein verminderter Verbrauch, sowie eine vermehrte Produktion durch den Einfluss von Katecholaminen und Glucocorticoiden beschrieben (133).

4.3 Outcome

In der vorliegenden Studie waren einzelne Faktoren nachweisbar, die direkt mit der Letalität im Rahmen der Bakteriämie korrelierten. Hierzu zählten Leukozytenzahl, Schwere des Infekts und Vorhandensein septischer Embolien. Zudem konnte ein Trend zu höheren CRP- und Resistinwerten während der Bakteriämie bei an den Folgen der Bakteriämie verstorbenen Patienten nachgewiesen werden. Es ist anzunehmen, dass aufgrund der geringen Fallzahl der verstorbenen Probanden nicht alle tatsächlichen Zusammenhänge statistisch signifikant wurden.

Als indirekte Parameter für Krankheitsschwere und Letalität wurden daher die eingangs erwähnten Krankheitsschwerescores verwendet. Hier zeigte sich ein Zusammenhang für die Adipokine Resistin und Visfatin.

Während der Zusammenhang zwischen Resistin und den Krankheitsschwerescores in mehreren Studien vorbeschrieben ist (73,98,99), ist die Studienlage bei Visfatin hierzu weniger ergiebig. Lee et al. beschreiben beispielsweise eine Assoziation zwischen APACHE III Score und

Visfatinserumspiegel in der Sepsis, postulieren ferner jedoch einen Zusammenhang zur Krankheitsschwere und nicht zur Sepsis an sich (134). Übereinstimmend mit dieser These war in unserer Arbeit keine Korrelation zum Pitt Bacteremia Score, als speziell auf die Einschätzung der Schwere einer Bakteriämie ausgelegtem Score, nachweisbar. Andererseits ließ sich jedoch auch kein Zusammenhang zwischen Krankheitsschwere und Visfatin in der Kontrollgruppe nachweisen, was gegen die Vermutung spricht, dass die Visfatinwerte mit der Krankheitsschwere, jedoch nicht dem Schweregrad der Sepsis an sich korrelieren. Es bedarf weiterer Studien mit größerer Fallzahl um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen.

Während der Adiponektinserumspiegel in der vorliegenden Arbeit nicht mit den Krankheitsschwerescores korrelierte, zeigte sich jedoch eine signifikante negative Korrelation mit IL-6 während der Bakteriämie. Ein direkter Zusammenhang zwischen beiden Adipokinen wurde bereits mehrfach v.a. im Kontext des hemmenden Einflusses von Adiponektin auf den chronischen, niedriggradigen und IL-6 vermittelten Entzündungszustand bei Adipositas nachgewiesen. (71)

Die Studienlage zu den Zusammenhängen während der Bakteriämie ist dagegen uneindeutig. So konnte Robinson et al. 2013 keine signifikante Korrelation zwischen den Serumspiegeln von IL-6 und Adiponektin bei kritisch kranken Patienten nachweisen. Auch Walkey et. al konnten bei der Untersuchung der Adiponektinserumspiegel bei kritisch kranken Patienten mit respiratorischer Insuffizienz keine Korrelation zu IL-6 nachweisen.

In der vorliegenden Studie konnte dagegen gezeigt werden, dass auch in der akuten Entzündungskonstellation im Rahmen der Sepsis bzw. Bakteriämie höhere IL-6-Spiegel mit signifikant niedrigeren Adiponektinserumspiegeln einhergehen.

In der Kontrollgruppe ließ sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Adiponektin und Resistin nachweisen. Für Adiponektin sind neben seiner klassischen anti-inflammatorischen Funktion auch proinflammatorische Effekte beschrieben. Diese konnten v.a. im Kontext von Autoimmunerkrankungen nachgewiesen werden und könnten die Korrelation mit dem proinflammatorischen Resistin im infektfreien Intervall erklären.

Bemerkenswerterweise ließen sich in der vorliegenden Studie signifikante Korrelationen für die Adipokine zum Zeitpunkt der Bakteriämie im Verhältnis zu den Krankheitsschwerescores nur in der Rekonvaleszenz nachweisen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Veränderungen der Adipokinserumspiegel der klinischen Symptomatik vorausgingen und somit einen gewissen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf haben. Diese Vermutung wurde weiter in einer multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht. Hier zeigte sich ein starker, signifikanter Zusammenhang zwischen Visfatin und Resistin während der

Sepsis und APACHE II Score in der Rekonvaleszenz. Dieses Ergebnis deutet auf einen hohen Vorhersagewert der beiden Adipokine auf die Krankheitsschwere hin. Eine Korrelation zwischen Resistin und APACHE Score wurde bereits in mehreren Studien im akuten Krankheitsverlauf detektiert. Ein Zusammenhang mit dem Outcome nach Sepsis wurde bisher nach Wissen der Autoren weder für Resistin noch für Visfatin beschrieben.

4.4 Limitationen der Studie

Die lange Studiendauer und ein adäquates Studiendesign ermöglichten im vorliegenden Fall das Einschließen einer ausreichend großen Studienpopulation als Voraussetzung für statistisch aussagekräftige Ergebnisse. Die Resultate der vorliegenden Arbeit müssen dennoch unter der Berücksichtigung von einigen Limitationen betrachtet werden.

Eine Übertragung der Ergebnisse auf die Allgemeinheit kann aufgrund der begrenzten Fallzahl (n=52) und des speziellen Patientenkollektivs eines Universitätsklinikums nicht ohne Bedenken erfolgen. Gerade bei Untersuchung der Untergruppen (z.B. SAB) war die Power der angewendeten statistischen Tests z.T. gering. Um das Auftreten von „falschen“ Signifikanzen möglichst zu vermeiden, wurde die gegenüber Ausreißern stabilere Spearman-Korrelation verwendet. Ferner die Bonferroni-Korrektur zur Bereinigung der statistischen Fehler beim multiplen Testen angewandt. Letztere gilt als sehr konservative Methode zur Anpassung des Alpha-Niveaus. Da eine Vielzahl von Signifikanztests bei einer vergleichsweise geringen Fallzahl verwendet wurden, wurde die Bonferroni-Korrektur bewusst ausgewählt um möglichst falsch-positive Ergebnisse durch multiples Testen zu vermeiden – auch unter Inkaufnahme einer höheren Zahl falsch-negativer Ergebnisse.

Als weitere Limitation ist aufzuführen, dass die Zusammensetzung der Kontrollgruppe aufgrund des vermehrten Anteils an kardiovaskulären Vorerkrankungen bei der Diskussion der Studienergebnisse als möglicher Confounder limitierend bei der Bewertung der Studienergebnisse war und mögliche, tatsächlich vorhandene Unterschiede verdeckt hat.

Ein weiterer Punkt ist die fehlende Aufzeichnung von Glukosewerten bzw. Markern der Insulinresistenz innerhalb der Fallgruppe. Auch die Kortikoidgabe während des Krankenhausaufenthalts wurde nicht berücksichtigt. Beides sind laut Studienlage potentiell wichtige Einflussfaktoren auf die Höhe der Serumadipokinspiegel, v.a. während einer Bakteriämie.

Aufgrund des Einschlusses der Studienprobanden erst nach mikrobiologischem Nachweis der Bakteriämie, wurden die Blutentnahmen mit unterschiedlichem Abstand vom Symptombeginn durchgeführt, wodurch insbesondere bei den Werten für Adiponektin und IL-6 relevante Auswirkungen auf die Höhe der Serumspiegel möglich sind.

Um passende Kontrollprobanden finden zu können bzw. bedingt durch strukturelle Faktoren, wurden ferner gewisse Ausschlusskriterien wie z.B. der CRP-Grenzwert in der Kontrollgruppe in Einzelfällen gelockert.

Letztendlich ist zu berücksichtigen, dass in der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit Bakteriämie ohne septische Infektkonstellation eingeschlossen waren, so dass die Übertragung der Ergebnisse auf septische Patienten im Allgemeinen nur begrenzt möglich ist. Aufgrund der im Vergleich zum Durchführungszeitraum der Studie mittlerweile aktualisierten Sepsiskriterien, fehlen außerdem nach der neuen Sepsisdefinition im Mittelpunkt stehende Parameter wie qSOFA- und SOFA-Scores. Zwecks Vergleichbarkeit mit den vorhandenen epidemiologischen Daten der letzten 25 Jahre und mangels ausreichender prospektiver Studien zur Bewertung der neuen Sepsis-Kriterien wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch bewusst an den alten SIRS-Kriterien und der Aufteilung in die verschiedenen Schweregrade der Sepsis zur besseren Vergleichbarkeit festgehalten. Zudem fand die Datenerfassung noch gänzlich vor Veröffentlichung der neuen Kriterien statt, so dass ein Bias durch nachträgliche Anpassung der Daten vermieden werden sollte.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Veränderungen von Adipokinserumspiegeln bei der Bakteriämie und Sepsis mit Schwerpunkt auf die *S.aureus*-Bakteriämie (SAB) untersucht.

Im Rahmen einer prospektiven, gematchten Fall-Kontrollstudie wurden die Adipokine Adiponektin, Resistin, Visfatin sowie IL-6 während und nach der Sepsis sowie in der infektfreien Kontrollgruppe gemessen und mit verschiedenen Laborparametern, klinischen Daten und Outcomeparametern verglichen.

Dabei zeigten sich für die proinflammatorischen Adipokine Resistin und Visfatin signifikant höhere Spiegel während der Bakteriämie als in der Kontrollgruppe. Für Resistin ließen sich während der Bakteriämie signifikant höhere Werte als in der Rekonvaleszenz nachweisen. Für Visfatin konnten ferner geschlechtsspezifische Unterschiede und eine Korrelation mit Triglyceriden, kardiovaskulären Vorerkrankungen und dem BMI bestätigt werden.

Für das antiinflammatorische Adipokin Adiponektin zeigten sich signifikant niedrigere Serumspiegel während der Bakteriämie als in der Rekonvaleszenz. Der akute Entzündungsparameter IL-6 und Adiponektin korrelierten während der Bakteriämie negativ miteinander. Für *S.aureus* ließ sich ein signifikant niedrigerer Adiponektinspiegel im Vergleich zum gesamten Erregerspektrum zeigen.

Bei Bakteriämien mit letalem Ausgang ließen sich höhere Werte für Resistin mit der Tendenz zur Signifikanz nachweisen. Für Visfatin und Resistin während und nach der Bakteriämie zeigte sich eine Korrelation mit den Krankheitsschwerescores APACHE II und SAPS II.

Im Rahmen einer multiplen lineare Regressionsanalyse konnten die Visfatin- und Resistinserumspiegel während der Bakteriämie als potentielle Prädiktoren für den APACHE II Score und somit für ein schlechtes Outcome in der Rekonvaleszenz identifiziert werden.

Es konnte also gezeigt werden, dass Adipokine neben ihrem Einfluss auf den chronischen Entzündungszustand bei Adipositas-assoziierten Erkrankungen, auch im Rahmen von Sepsis und Bakteriämie eine Rolle spielen und mit dem Outcome korrelieren. Es ist anzunehmen, dass die Spiegelveränderungen von Resistin und Visfatin den systemischen Prozessen vorausgehen und die Krankheitsschwere vorhersagen könnten.

Weitere Studien zu den Signalwegen der Adipokine und deren Wirkungsmechanismen während der Sepsis und Bakteriämie sind nötig, um den prognostischen und therapeutischen Wert der Adipokine während der Sepsis besser beurteilen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Seifert H, Wisplinghoff H, Kaasch A, Achilles K, Langhorst A, Peyerl-Hoffmann G, Woehrmann A, Fätkenheuer G, Salzberger B, Kern W. Epidemiologie, Verlauf und Prognose der Staphylococcus-aureus-Bakteriämie - Erste Ergebnisse der INSTINCT-Kohorte. *Dtsch med Wochenschr.* 2008;133(8):340–5. doi:10.1055/s-2008-1046715
2. Jensen AG. Treatment and Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Prospective Study of 278 Cases. *Archives of Internal Medicine.* 2002;162(1):25–32. doi:10.1001/archinte.162.1.25
3. Weis S, Kaasch AJ, Rieg S, Löffler B, Hagel S, Forstner C, Brunkhorst FM, Pletz MW. Staphylococcus-aureus-Bakteriämie - eine eigene Entität [Staphylococcus aureus bacteremia - a distinct entity]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(13):982–9. ger. doi:10.1055/s-0041-102453
4. Turnidge JD, Kotsanas D, Munckhof W, Roberts S, Bennett CM, Nimmo GR, Coombs GW, Murray RJ, Howden B, Johnson PDR, Dowling K, Sepsis, on behalf of the Australia New Zealand Cooperative on Outcomes in Staphylococcal. Staphylococcus aureus bacteraemia: a major cause of mortality in Australia and New Zealand. *The Medical journal of Australia.* 2009;191(7):368–73.
5. Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, With K de, Theilacker C, Wagner D, Hübner J, Dettenkofer M, Kaasch A, Seifert H, Schneider C, Kern WV. Mortality of S. aureus bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect.* 2009;59(4):232–9. doi:10.1016/j.jinf.2009.07.015
6. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther.* 2016;547–56. doi:10.2147/ITT.S73223
7. Ogston A. Report upon Micro-Organisms in Surgical Diseases. *Br Med J.* 1881;1(1054):369.b2-375. eng.
8. Rosenbach FJ. Mikro-Organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen: J.F. Bergman, editor. Wiesbaden, Germany: 1–122; 1884.
9. Liu GY, Essex A, Buchanan JT, Datta V, Hoffman HM, Bastian JF, Fierer J, Nizet V. Staphylococcus aureus golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity. *J Exp Med.* 2005;202(2):209–15. doi:10.1084/jem.20050846
10. Gatermann S. Staphylokokken. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, editors. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 187–97. (Springer-Lehrbuch).
11. Lowy FD. Staphylococcus aureus Infections. *N Engl J Med.* 1998;339(8):520–32. doi:10.1056/NEJM199808203390806
12. Naber CK. Staphylococcus aureus. *CLIN INFECT DIS.* 2009;48(s4):S231-S237. doi:10.1086/598189
13. Kirby WM. EXTRACTION OF A HIGHLY POTENT PENICILLIN INACTIVATOR FROM PENICILLIN RESISTANT STAPHYLOCOCCI. *Science.* 1944;99(2579):452–3. doi:10.1126/science.99.2579.452
14. Jessen O, Rosendal K, Bülow P, Faber V, Eriksen KR. Changing staphylococci and staphylococcal infections. A ten-year study of bacteria and cases of bacteremia. *N Engl J Med.* 1969;281(12):627–35. doi:10.1056/NEJM196909182811201
15. Chambers HF. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus? *Emerging Infect. Dis.* 2001;7(2):178–82. eng. doi:10.3201/eid0702.700178

16. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net); Stockholm: ECDC; 2017.
17. Eiff C v., Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2001;344(1):11–6. eng. doi:10.1056/NEJM200101043440102
18. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP. Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 1994;19(6):1123–8.
19. Gorwitz RJ, Jernigan JA. Epidemiology of Community-Associated *Staphylococcus Aureus* Infections. In: Crossley KB, editor. *Staphylococci in human disease*. Chichester, West Sussex, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010. p. 272–89.
20. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of Mortality in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Microbiology Reviews.* 2012;25(2):362–86. doi:10.1128/CMR.05022-11
21. Fätkenheuer G, Preuss M, Salzberger B, Schmeisser N, Cornely OA, Wisplinghoff H, Seifert H. Long-term outcome and quality of care of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004;23(3):157–62. eng. doi:10.1007/s10096-003-1083-3
22. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603–61. doi:10.1128/CMR.00134-14
23. Laupland KB, Ross T, Gregson DB. *Staphylococcus aureus*: *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: risk factors, outcomes, and the influence of methicillin resistance in Calgary, Canada, 2000–2006. *J INFECT DIS.* 2008;198(3):336–43. doi:10.1086/589717
24. Rubinstein E. *Staphylococcus aureus* bacteraemia with known sources. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2008;32 Suppl 1S18-20. doi:10.1016/j.ijantimicag.2008.06.006
25. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285–92. doi:10.1093/cid/cir034
26. Fowler VG, Olsen MK, Corey GR, Woods CW, Cabell CH, Reller LB, Cheng AC, Dudley T, Oddone EZ. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arch. Intern. Med.* 2003;163(17):2066–72. eng. doi:10.1001/archinte.163.17.2066
27. Price J, Baker G, Heath I, Walker-Bone K, Cubbon M, Curtis S, Enright MC, Lindsay J, Paul J, Llewelyn M. Clinical and Microbiological Determinants of Outcome in *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Int J Microbiol.* 2010;2010654858. eng. doi:10.1155/2010/654858
28. Kaech C, Elzi L, Sendi P, Frei R, Laifer G, Bassetti S, Fluckiger U. Course and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a retrospective analysis of 308 episodes in a Swiss tertiary-care centre. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(4):345–52. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01359.x

29. Fätkenheuer G, Kaasch AJ. How deadly is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*? *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(10):905–7. doi:10.1016/S1473-3099(14)70904-1
30. Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen AG, Larsen AR, Pallesen LV, Skov R, Westh H, Skinhøj P. Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1981 and 2000. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(3):257–63. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01589.x
31. Frimodt-Møller N, Espersen F, Skinhøj P, Rosdahl VT. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1957 to 1990. *Clinical Microbiology and Infection*. 1997;3(3):297–305. doi:10.1111/j.1469-0691.1997.tb00617.x
32. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(6):492–500. doi:10.1111/1469-0691.12144
33. Khatib R, Sharma M, Iyer S, Fakhri MG, Obeid KM, Venugopal A, Fishbain J, Johnson LB, Segireddy M, Jose J, Riederer K. Decreasing incidence of *Staphylococcus aureus* bacteremia over 9 years: greatest decline in community-associated methicillin-susceptible and hospital-acquired methicillin-resistant isolates. *American Journal of Infection Control*. 2013;41(3):210–3. doi:10.1016/j.ajic.2012.03.038
34. Burton DC, Edwards JR, Horan TC, Jernigan JA, Fridkin SK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1997–2007. *JAMA*. 2009;301(7):727–36. doi:10.1001/jama.2009.153.
35. Angus DC, Pereira CAP, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6(2):207–12.
36. Brunkhorst F, Schmitz R. Sepsis – Epidemiologie, Biomarker und mikrobiologische Diagnostik. *Klinikerzt*. 2014;43(06):284–8. doi:10.1055/s-0034-1384300
37. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(10):159–66. doi:10.3238/arztebl.2016.0159
38. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629–38. doi:10.1056/NEJMoa1415236
39. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–74. doi:10.1001/jama.2016.0288
40. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117–8. doi:10.1016/j.chest.2016.02.653
41. Das S, Misra B, Roul L, Minz NT, Pattnaik M, Baig MAA. Insulin resistance and beta cell function as prognostic indicator in multi-organ dysfunction syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7(1):47–51. doi:10.1089/met.2008.0025
42. Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev*. 2006;27(5):449–67. doi:10.1210/er.2005-0022
43. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *BJN*. 2004;92(03):347. doi:10.1079/BJN20041213

44. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85–97. doi:10.1038/nri2921
45. Fève B, Bastard C, Fellahi S, Bastard J-P, Capeau J. New adipokines. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(1):49–56. doi:10.1016/j.ando.2016.01.001
46. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425–32. doi:10.1038/372425a0
47. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860–7. doi:10.1038/nature05485
48. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine.* 2013;64(1):1–10. doi:10.1016/j.cyto.2013.06.317
49. Hillenbrand A, Knippschild U, Weiss M, Schrezenmeier H, Henne-Bruns D, Huber-Lang M, Wolf AM. Sepsis induced changes of adipokines and cytokines - septic patients compared to morbidly obese patients. *BMC Surg.* 2010;1026. eng. doi:10.1186/1471-2482-10-26
50. Hanses F, Kopp A, Bala M, Buechler C, Falk W, Salzberger B, Schäffler A. Intracellular survival of *Staphylococcus aureus* in adipocyte-like differentiated 3T3-L1 cells is glucose dependent and alters cytokine, chemokine, and adipokine secretion. *Endocrinology.* 2011;152(11):4148–57. doi:10.1210/en.2011-0103
51. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):286–9. doi:10.1006/bbrc.1996.0587
52. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem.* 1996;120(4):803–12.
53. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem.* 1995;270(45):26746–9.
54. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271(18):10697–703.
55. Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4053–61. doi:10.1210/jc.2004-0303
56. Kishore U, Gaboriaud C, Waters P, Shrive AK, Greenhough TJ, Reid KBM, Sim RB, Arlaud GJ. C1q and tumor necrosis factor superfamily: modularity and versatility. *Trends Immunol.* 2004;25(10):551–61. doi:10.1016/j.it.2004.08.006
57. Ghebrehiwet B, Hosszu KK, Valentino A, Peerschke EIB. The C1q family of proteins: insights into the emerging non-traditional functions. *Front Immunol.* 2012;3. doi:10.3389/fimmu.2012.00052
58. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem.* 2003;278(41):40352–63. doi:10.1074/jbc.M300365200

59. Tsao T-S, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuser JE, Lodish HF. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem.* 2003;278(50):50810–7. doi:10.1074/jbc.M309469200
60. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim J-Y, Yi J, Hamilton MP, Luby-Phelps K, Scherer PE. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes.* 2009;58(9):1961–70. doi:10.2337/db08-1750
61. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metab.* 2013;17(2):185–96. doi:10.1016/j.cmet.2013.01.001
62. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8(11):1288–95. doi:10.1038/nm788
63. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AFH. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet.* 2003;361(9353):226–8. doi:10.1016/S0140-6736(03)12255-6
64. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):87–90. doi:10.1210/jc.2003-031163
65. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18(3):263–70. doi:10.1097/MOL.0b013e32814a645f
66. Takemura Y, Ouchi N, Shibata R, Aprahamian T, Kirber MT, Summer RS, Kihara S, Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *J Clin Invest.* 2007;117(2):375–86. doi:10.1172/JCI29709
67. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):525–46. doi:10.1016/j.beem.2005.07.008
68. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):29–33. doi:10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF
69. Degawa-Yamauchi M, Moss KA, Bovenkerk JE, Shankar SS, Morrison CL, Lelliott CJ, Vidal-Puig A, Jones R, Considine RV. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor alpha. *Obes Res.* 2005;13(4):662–9. doi:10.1038/oby.2005.74
70. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta.* 2007;380(1-2):24–30. doi:10.1016/j.cca.2007.01.026
71. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):326–30. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.018
72. Behre CJ. Adiponectin: Saving the starved and the overfed. *Med Hypotheses.* 2007;69(6):1290–2. doi:10.1016/j.mehy.2007.02.044
73. Vassiliadi DA, Tzanela M, Kotanidou A, Orfanos SE, Nikitas N, Armaganidis A, Koutsilieris M, Roussos C, Tsagarakis S, Dimopoulou I. Serial changes in adiponectin and resistin in critically ill patients with sepsis: associations with sepsis phase, severity,

- and circulating cytokine levels. *J Crit Care*. 2012;27(4):400–9. eng. doi:10.1016/j.jcrc.2012.04.007
74. Robinson K, Prins J, Venkatesh B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*. 2011;15(2):221. eng. doi:10.1186/cc10021
 75. Pang TTL, Narendran P. The distribution of adiponectin receptors on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1150:143–5. doi:10.1196/annals.1447.021
 76. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*. 2003;52(7):1779–85.
 77. Hillenbrand A, Xu P, Zhou S, Blatz A, Weiss M, Hafner S, Henne-Bruns D, Knippschild U. Circulating adipokine levels and prognostic value in septic patients. *J Inflamm*. 2016;13(1):568343. doi:10.1186/s12950-016-0138-z
 78. Venkatesh B, Hickman I, Nisbet J, Cohen J, Prins J. Changes in serum adiponectin concentrations in critical illness: a preliminary investigation. *Crit Care*. 2009;13(4):R105. eng. doi:10.1186/cc7941
 79. Walkey AJ, Rice TW, Konter J, Ouchi N, Shibata R, Walsh K, deBoisblanc BP, Summer R. Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2329–34. doi:10.1097/CCM.0b013e3181fa0561
 80. Jernås M, Olsson B, Sjöholm K, Sjögren A, Rudemo M, Nellgård B, Carlsson LMS, Sjöström CD. Changes in adipose tissue gene expression and plasma levels of adipokines and acute-phase proteins in patients with critical illness. *Metab Clin Exp*. 2009;58(1):102–8. doi:10.1016/j.metabol.2008.08.012
 81. Koch A, Sanson E, Voigt S, Helm A, Trautwein C, Tacke F. Serum adiponectin upon admission to the intensive care unit may predict mortality in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26(2):166–74. eng. doi:10.1016/j.jcrc.2010.07.015
 82. Langouche L, Vander Perre S, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hansen TK, van den Berghe G. Adiponectin, retinol-binding protein 4, and leptin in protracted critical illness of pulmonary origin. *Crit Care*. 2009;13(4):R112. doi:10.1186/cc7956
 83. Uji Y, Yamamoto H, Tsuchihashi H, Maeda K, Funahashi T, Shimomura I, Shimizu T, Endo Y, Tani T. Adiponectin deficiency is associated with severe polymicrobial sepsis, high inflammatory cytokine levels, and high mortality. *Surgery*. 2009;145(5):550–7. doi:10.1016/j.surg.2009.01.010
 84. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307–12. doi:10.1038/35053000
 85. Aruna B, Ghosh S, Singh AK, Mande SC, Srinivas V, Chauhan R, Ehtesham NZ. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. *Biochemistry*. 2003;42(36):10554–9. doi:10.1021/bi034782v
 86. Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: Found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(7):259–65. doi:10.1016/j.tem.2011.03.005
 87. Won JC, Park C-Y, Lee WY, Lee ES, Oh SW, Park SW. Association of plasma levels of resistin with subcutaneous fat mass and markers of inflammation but not with metabolic determinants or insulin resistance. *J Korean Med Sci*. 2009;24(4):695–700. doi:10.3346/jkms.2009.24.4.695

88. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2450–7.
89. Park HK, Ahima RS. Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab J*. 2013;37(6):404–14. doi:10.4093/dmj.2013.37.6.404
90. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, Clark PMS, Smith SA, Barnett AH, Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: Regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003;88(12):6098–106. doi:10.1210/jc.2003-030898
91. Pfützner A, Langenfeld M, Kunt T, Löbig M, Forst T. Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance. *Clin Lab*. 2003;49(11-12):571–6.
92. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, Mantzoros CS. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: Cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003;88(10):4848–56. doi:10.1210/jc.2003-030519
93. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2):239–47. doi:10.3904/kjim.2016.229
94. Son YM, Ahn SM, Jang MS, Moon YS, Kim SH, Cho K-K, Han SH, Yun C-H. Immunomodulatory effect of resistin in human dendritic cells stimulated with lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;376(3):599–604. doi:10.1016/j.bbrc.2008.09.037
95. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J. Immunol*. 2005;174(9):5789–95.
96. Bo S, Gambino R, Pagani A, Guidi S, Gentile L, Cassader M, Pagano GF. Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(11):1315–20. doi:10.1038/sj.ijo.0803037
97. Suragani M, Aadinarayana VD, Pinjari AB, Tanneeru K, Guruprasad L, Banerjee S, Pandey S, Chaudhuri TK, Ehtesham NZ. Human resistin, a proinflammatory cytokine, shows chaperone-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(51):20467–72. doi:10.1073/pnas.1306145110
98. Sundén-Cullberg J, Nyström T, Lee ML, Mullins GE, Tokics L, Andersson J, Norrby-Teglund A, Treutiger CJ. Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med*. 2007;35(6):1536–42. eng. doi:10.1097/01.CCM.0000266536.14736.03
99. Koch A, Gressner OA, Sanson E, Tacke F, Trautwein C. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care*. 2009;13(3):R95. eng. doi:10.1186/cc7925
100. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell. Biol*. 1994;14(2):1431–7. doi:10.1128/MCB.14.2.1431

101. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, Andris F. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol.* 2002;32(11):3225–34. doi:10.1002/1521-4141(200211)32:11<3225:AID-IMMU3225>3.0.CO;2-L
102. Grolla AA, Travelli C, Genazzani AA, Sethi JK. Extracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase, a new cancer metabokine. *Br J Pharmacol.* 2016;173(14):2182–94. doi:10.1111/bph.13505
103. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J. Immunol.* 2007;178(3):1748–58.
104. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1318–27. doi:10.1172/JCI19930
105. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426–30. doi:10.1126/science.1097243
106. Chen M-P, Chung F-M, Chang D-M, Tsai JC-R, Huang H-F, Shin S-J, Lee Y-J. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(1):295–9. doi:10.1210/jc.2005-1475
107. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes.* 2005;54(10):2911–6.
108. Filippatos TD, Randevas HS, Derdemezis CS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(1):12–28.
109. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Retraction. *Science.* 2007;318(5850):565. doi:10.1126/science.318.5850.565b
110. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(5):796–800. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02966.x
111. McGee KC, Harte AL, da Silva NF, Al-Daghri N, Creely SJ, Kusminski CM, Tripathi G, Levick PL, Khanolkar M, Evans M, Chittari MV, Patel V, Kumar S, McTernan PG. Visfatin is regulated by rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus and influenced by NFκB and JNK in human abdominal subcutaneous adipocytes. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e20287. doi:10.1371/journal.pone.0020287
112. Ognjanovic S, Ku TL, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor is a secreted cytokine-like protein from the human amniotic epithelium. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):273–82. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.003
113. Lee K, Huh JW, Lim C-M, Koh Y, Hong S-B. Clinical role of serum pre-B cell colony-enhancing factor in ventilated patients with sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(10):760–5. doi:10.3109/00365548.2013.797600

114. Procaccini C, Rosa V de, Galgani M, Carbone F, La Rocca C, Formisano L, Matarese G. Role of adipokines signaling in the modulation of T cells function. *Front Immunol*. 2013;4:332. doi:10.3389/fimmu.2013.00332
115. Hill PC, Birch M, Chambers S, Drinkovic D, Ellis-Pegler RB, Everts R, Murdoch D, Pottumarthy S, Roberts SA, Swager C, Taylor SL, Thomas MG, Wong CG, Morris AJ. Prospective study of 424 cases of *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Determination of factors affecting incidence and mortality. *Intern Med J*. 2001;31(2):97–103.
116. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–63.
117. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit. Care Med*. 1985;13(10):818–29.
118. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373–83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
119. Cohen JW. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1988. 567 p. eng.
120. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4–11. doi:10.4161/viru.27372
121. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD, Fowler VG, Hellmich M, Hopkins S, Kern WV, Llewelyn MJ, Rieg S, Rodriguez-Baño J, Scarborough M, Seifert H, Soriano A, Tilley R, Török ME, Weiß V, Wilson APR, Thwaites GE. *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a pooled analysis of five prospective, observational studies. *J Infect*. 2014;68(3):242–51. doi:10.1016/j.jinf.2013.10.015
122. Chang F-Y, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):322–32. eng. doi:10.1097/01.md.0000091185.93122.40
123. Yilmaz M, Elaldi N, Balkan İİ, Arslan F, Batirel AA, Bakıcı MZ, Gozel MG, Alkan S, Çelik AD, Yetkin MA, Bodur H, Sınırtaş M, Akalın H, Altay FA, Şencan İ, Azak E, Gündeş S, Ceylan B, Öztürk R, Leblebicioglu H, Vahaboglu H, Mert A. Mortality predictors of *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective multicenter study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;157. doi:10.1186/s12941-016-0122-8
124. Fowler VG, Li J, Corey GR, Boley J, Marr KA, Gopal AK, Kong LK, Gottlieb G, Donovan CL, Sexton DJ, Ryan T. Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience in 103 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1072–8.
125. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, Shimomura I, Hotta K, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes (Lond)*. 2000;24(7):861–8. doi:10.1038/sj.ijo.0801244
126. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79–83.

127. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(6):561–6. doi:10.1097/01.mol.0000103609.38789.96
128. Welters ID, Bing C, Ding C, Leuwer M, Hall AM. Circulating anti-inflammatory adipokines High Molecular Weight Adiponectin and Zinc- α 2-glycoprotein (ZAG) are inhibited in early sepsis, but increase with clinical recovery: a pilot study. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:124. doi:10.1186/1471-2253-14-124
129. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G, Rossato M, Federspil G, Vettor R. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(8):3165–70. doi:10.1210/jc.2006-0361
130. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H, Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(10):544–8. doi:10.1055/s-2006-948309
131. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur. J. Med. Res.* 2013;18(1):12. ENG. doi:10.1186/2047-783X-18-12
132. 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.* 2011;26(1):54–64. doi:10.1016/j.jcrc.2010.04.011
133. Cetinkaya A, Erden A, Avci D, Karagoz H, Karahan S, Basak M, Bulut K, Gencer V, Mutlu H. Is hypertriglyceridemia a prognostic factor in sepsis? *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:147–50. doi:10.2147/TCRM.S57791
134. Lee KA, Gong MN. Pre-B-cell colony-enhancing factor and its clinical correlates with acute lung injury and sepsis. *Chest.* 2011;140(2):382–90. doi:10.1378/chest.10-3100

7 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prinzip des ELISA*	31
Abbildung 2: Erregerspektrum Bakteriämie	39
Abbildung 3: Mittelwerte CRP in Fall-/Kontrollgruppe (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)	42
Abbildung 4: Leukozytenwerte in Fall-/ Kontrollgruppe (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)	42
Abbildung 5: Vergleich Scores*	44
Abbildung 6: Verteilung Adiponektine (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)	46
Abbildung 7: Vergleich Adiponektinserumspiegel (log) S. aureus/ Nicht S. aureus*	47
Abbildung 8: Verteilung Visfatine (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)	49
Abbildung 9: Streudiagramm Visfatin Bakteriämie/ Triglyceride in der Fallgruppe	50
Abbildung 10: Streudiagramm Visfatin Spiegel/ CRP in Kontrollgruppe	50
Abbildung 11: Verteilung Resistin (log) in pg/ml (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)	52
Abbildung 12: Verteilung IL-6(log) (p-Werte nach Wilcoxon-Vorzeichenrangtest)	54
Abbildung 13: Darstellung Adipokinspiegel/Überleben	56
Abbildung 14: Streudiagramm Visfatin Bakteriämie und APACHE II bzw. SAPS II Rekonvaleszenz	58
Abbildung 15: Streudiagramm Resistin Bakteriämie bzw. Visfatin Rekonvaleszenz mit APACHE II Rekonvaleszenz	59
Abbildung 16: Streudiagramm Adiponektin/IL-6 Bakteriämie und Adiponektin/ Resistin Kontrolle	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Pitt Bacteremia Score	25
Tabelle 2: SAPS II Score	26
Tabelle 3: Charlson Comorbidity Index	28
Tabelle 4: Puffer/Lösungen	29
Tabelle 5: Rahmendaten Krankenhausaufenthalt*	35
Tabelle 6: Risikofaktoren Fall- (n=50)/Kontrollgruppe (n=48)*	36
Tabelle 7: Vorekrankungen Fall-/ Kontrollgruppe (n=52)*	37
Tabelle 8: Potentiell relevante Medikamente Fall-/Kontrollgruppe (n=52)*	37
Tabelle 9: Vergleich Schwere des Infekts/Erreger	39
Tabelle 10: Komplikationen im Rahmen der SAB	40
Tabelle 11: Diagnostische Maßnahmen (n=52)	40
Tabelle 12: Lipidwerte in Fall-/Kontrollgruppe (in mg/dl)	43
Tabelle 13: Zusammenhängende Faktoren mit Letalität (Mittelwerte)*	55
Tabelle 14: Vergleich Schwere des Infekts/ Scores	57

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung der Doktorarbeit unterstützt und ermutigt haben.

In erster Linie danke ich Herrn PD Frank Hanses, der mir die Durchführung der Arbeit ermöglichte und als Doktorvater jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte. Er unterstützte mich im Prozess des wissenschaftlichen Arbeitens und half mir bei der Menge von gewonnenen Daten fokussiert zu bleiben und den Überblick zu behalten.

Zudem danke ich den Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Mikrobiologie & Hygiene, die mir die positiven Blutkulturbefunde zukommen ließen, anhand derer ich die Probanden in die Studie einschloss.

Großer Dank gebührt auch den zahlreichen Teilnehmern an der Studie, ohne deren Einwilligung und Blutspende die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonderer Dank gilt der technischen Assistentin Frau Irina Fink, die mich in die Arbeitsabläufe im Labor einführte und mich bei der Durchführung der Experimente anleitete und unterstützte. Sie war jederzeit für mich erreichbar und half mir bereitwillig bei allen größeren und kleineren Problemen des experimentellen Arbeitens.

Allgemein gilt mein Dank allen Kollegen des H1, insbesondere Sara Wennige und Felix Sponagl, für die angenehme, freundliche und humorvolle Atmosphäre in unserer infektiologischen Abteilung.

Zu guter Letzt gilt mein Dank natürlich auch meiner Familie und allen Freunden, die immer ein aufmunterndes Wort für mich hatten und nicht an mir zweifelten.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

8 Appendix

Patientenfragebogen

Datum:
gemacht mit:

Serumcode:

Gruppe:
Kontakt:

Patienten ID

Fragebogen

1. Anamnese

- Personalia

- Name:
- Alter:
- Geschlecht: w m
- Gewicht:
- Größe:
- Station:

- Aufnahme datum:
 - Entlass datum:
 - Aufnahme status: geplant chirurgisch /
nicht geplant chirurgisch ,medizinisch
 - Aufnahme status grund:
-

- Risikofaktoren

- Diabetes mellitus
→ Typ I , Typ II
- Adipositas
→ BMI:
→ Grad I II III
- Hyperlipidämie
- Alkoholabusus
- Nikotinabusus

- i.v Drogenabusus
- Beatmung
- Fremdkörper(Katheter, Implantate...)
→ welche(r): _____
- Immunsuppression
- „metabolisches Syndrom“
- postoperativer Zustand

- Vorerkrankungen

- kardiovaskul. Erkrankungen
 - essentielle Hypertonie
 - Herzinsuffizienz
 - Herzklappervitien
 - pAVK
 - KHK
 - Z.n. Herzinfarkt
 - Aneurysma
 - Tiefe Venenthrombose
 - andere: _____
- pulmonale Erkrankungen
 - Asthma
 - COPD
 - Mukoviszidose
 - Cor pulmonale
 - Lungenödem
 - Schlafapnoe

- Pneumothorax
- andere: _____
- hämatologische Erkrankungen
 - maligne hämatolog. Erkrankung*
 - Lyphom
 - Leukämie
 - Anämie
 - Ursache:
 - andere: _____
- renale Erkrankungen
 - Nephrotisches Syndrom
 - Glomerulonephritis
 - Chronische Niereninsuffizienz
 - Nephrolithiasis
 - andere: _____
- hepatische Erkrankungen
 - Hämochromatose

- M. Wilson
- Leberzirrhose
- Cholelithiasis
- Chron. Pankreatitis
- andere: _____
- Gastroenterologische Erkrankungen
 - Refluxkrankheit
 - Chron. Gastritis
 - Morbus Crohn
 - Colitis ulcerosa
 - Sprue
 - andere: _____
- Endokrine Störungen
 - Cushing-Syndrom
 - Hypothyreose
 - M. Addison
 - Hyperparathyreoidismus
 - andere: _____
- Stoffwechselstörungen
 - Hypertiglyceridämie
 - Hypercholesterinämie
 - Hyperurikämie
 - Porphyrie
 - andere: _____
- Rheumatische Erkrankungen
 - Rheumatoide Arthritis
- M. Bechterew
- SLE
- andere: _____
- Weitere Autoimmunerkrankungen
 - Hashimoto-Thyreoiditis
 - M. Basedow
 - Morbus Crohn
 - Colitis ulcerosa
 - andere: _____
- Chron. Infektionen
 - Tbc
 - HIV
 - Hepatitis ____
 - andere: _____
- Onkologische Erkrankungen
 - Kolon-CA
 - Mamma-CA
 - Bronchial-CA
 - andere: _____
 - Metastasierende Neoplasie*
- Relevante Operationen
 - _____
- andere Erkrankungen
 - _____
 - _____
 - _____

2. Beurteilung der Sepsis

- Erreger: MSSA MRSA PVL andere : _____

- Fokus:

	primär	sekundär
Fokus identifiziert	<input type="checkbox"/> : _____	<input type="checkbox"/> : _____
Sanierung möglich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sanierung (Datum):	<input type="checkbox"/> : _____	<input type="checkbox"/> : _____

- Herkunft: nosokomial community acquired unbekannt

- Blutkulturen: - Abnahme: _____ - Ergebnis: _____
 - Anzahl: _____

- Symptombeschreibung:
 - Beginn der Symptome:
 - Beginn der Sepsis
- Symptome (SIRS-Kriterien):

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nachweis in Blutkultur <input type="checkbox"/> Fieber/Hypothermie <input type="checkbox"/> Tachykardie <input type="checkbox"/> Tachypnoe/Hyperventilation <input type="checkbox"/> Leukozytose/Leukopenie/≥10% Stabkernige 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> akute Organdysfunktion (akute Enzephalopathie, arterielle Hypotension, relative oder absolute Thrombozytopenie, Arterielle Hypoxämie, renale Dysfunktion, metabolische Azidose):
---	---
- Schweregrad: Bakteriämie Sepsis schwere Sepsis septischer Schock
- Komplikationen

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Endokarditis <input type="checkbox"/> Meningitis <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> sonstige: _____ 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metastatische Abszesse <input type="checkbox"/> Osteomyelitis <input type="checkbox"/> Arthritis
--	---

3. Medikamente

- Antibiotika
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
- Behandlungsdauer gesamt:
 - andere Medikation (Eisenpräparate, Statine, Antidiabetika, Steroide):
-
-

4. Untersuchungen

- Messwerte (Datum: _____):

<ul style="list-style-type: none"> - Temp.: - RR: - Urinmenge: 	<ul style="list-style-type: none"> - Puls: - AF: - Blutzucker:
---	---

- Labor(Datum: _____):

- BB:

- | | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|---|
| - Leukos gesamt: | - Monozyten: | - MCV: |
| - Lymphozyten: | - Retikulozyten: | - MCHC: |
| - Neutrophile: | - Hb: | - MCH: |
| - Stabkernige: | - Hkt: | - Thrombos: |
| - Elektrolyte: | - K ⁺ : | - Na ⁺ : |
| - Entzündungsparameter: | - PCT: | - CRP: |
| - Eisenwerte: | | |
| - Serumeisen: | - Transferrin: | - sTfR |
| - Ferritin: | - Tf-Sättigung: | |
| - Leber | | |
| - GOT: | - GPT: | - Bilirubin: |
| - Niere: | | |
| - Kreatinin: | - Hamstoff: | |
| - Blutgase: | | |
| - pH: | - pCO ₂ : | - Laktat: |
| - pO ₂ : | - HCO ₃ ⁻ ·*: | - paO ₂ /FiO ₂ (wenn beatmet):* |
| - saO ₂ (Sättigung): | - BE: | - AaDO ₂ (wenn FiO ₂ >0,5):* |
| - Lipide: | | |
| - Gesamtcholesterin: | - LDL-Cholesterin: | - LipoA: |
| - HDL-Cholesterin: | - Triglyzeride: | |

5. Untersuchte Parameter:

- Adipokine

- | | |
|----------------|-------------|
| - Adiponektin: | - Visfatin: |
| - Leptin: | - IL-6: |
| - Resistin: | |

6. Physiologischer Zustand des Patienten

- GCS: _____

- SAPS II: _____

- APACHE II(siehe Anlage):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck | <input type="checkbox"/> Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen |
| <input type="checkbox"/> Obere GI-Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck | <input type="checkbox"/> bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung |
| <input type="checkbox"/> Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma | <input type="checkbox"/> chronische Dialyse |
| <input type="checkbox"/> NYHA Class IV | <input type="checkbox"/> Immunsuppressive Therapie) |
| | <input type="checkbox"/> Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen |
| <input type="checkbox"/> Nicht operierter Patient | <input type="checkbox"/> Post-OP nach Elektiv-OP |
| | <input type="checkbox"/> Post-OP nach Notfall |

Datum: Serumcode: Entlassung:

Fragebogen für Kontrolluntersuchung

1. Untersuchungen

- Messwerte (Datum _____):
 - Temp.:
 - RR:
 - Uninmenge:
 - Puls:
 - AF:
 - Blutzucker:

- Labor
 - BB:
 - Leukos gesamt:
 - Lymphozyten:
 - Neutrophile:
 - Segmentkernige:
 - Stabkernige:
 - Monozyten:
 - Retikulozyten:
 - Hb:
 - Hkt:
 - MCV:
 - MCHC:
 - MCH:
 - Thrombos:
 - Elektrolyte:
 - K⁺:
 - Na⁺:
 - Entzündungsparameter:
 - CRP:
 - Eisenwerte:
 - Serumeisen:
 - Ferritin:
 - Transferrin:
 - Tf-Sättigung:
 - sTfR
 - Leber
 - GOT:
 - GPT:
 - Bilirubin:
 - Niere:
 - Kreatinin:
 - Hamstoff
 - Blutgase:
 - pH:
 - pO₂:
 - saO₂(Sättigung):
 - pCO₂:
 - HCO₃(act):
 - BE:
 - Laktat:
 - paO₂/FiO₂:
 - AaDO₂:
 - Lipide:
 - Gesamtcholesterin:
 - HDL-Cholesterin:
 - LDL-Cholesterin:
 - Triglyzeride:
 - LipoA:

2. Untersuchte Parameter:

- Adipokine
 - Adiponektin:
 - Leptin:
 - Resistin:
 - Visfatin:
 - IL-6:

3. Physiologischer Zustand des Patienten

- GCS: _____
- SAPS II: _____

- APACHE II:

- Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck
- Obere GI-Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck
- Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma
- NYHA Class IV
- Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen
- bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung
- chronische Dialyse
- Immunsuppressive Therapie)
- Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen
- Nicht operierter Patient
- Post-OP nach Elektiv-OP
- Post-OP nach Notfall

4. Outcome

- Krankenhausliegedauer:
- Gesamtdauer Antibiose:
- Rezidiv (Datum: _____)
- Mortalität (Datum: _____)
- Assoziiert mit Sepsis

5. Verlauf

Datum:
gemacht mit:

Serumcode:

Gruppe:
Kontakt:

Patienten ID

Fragebogen Kontrollprobanden

1. Anamnese

- Personalia

- Name:
- Alter:
- Geschlecht: w m
- Gewicht:
- Größe:
- Station:

- Aufnahme datum:
- Entlassdatum:
- Aufnahme status: geplant chirurgisch /
nicht geplant chirurgisch ,medizinisch
- Aufnahme grund:

- Risikofaktoren

- Diabetes mellitus
→ Typ I , Typ II
- Adipositas
→ BMI:
→ Grad I II III
- Hyperlipidämie
- Alkoholabusus
- Nikotinabusus
- i.v Drogenabusus

- Beatmung
- Fremdkörper(Katheter, Implantate...)
→ welche(r): _____
- Immunsuppression
→ _____
- „metabolisches Syndrom“
- postoperativer Zustand

- Vorerkrankungen

- *kardiovaskul. Erkrankungen*
 - essentielle Hypertonie
 - Herzinsuffizienz
→ NYHA
 - Herzklappenvitien
 - pAVK
 - KHK
 - Z.n. Herzinfarkt
 - Z.n. cerebraler Ischämie
 - Tiefe Venenthrombose
 - andere: _____
- *pulmonale Erkrankungen*
 - Asthma
 - COPD
 - Lungenembolie

- Schlafapnoe
- andere: _____
- *hämatologische Erkrankungen*
 - maligne hämatolog. Erkrankung*
 - Lyphom
 - Leukämie
 - Anämie
 - Ursache:
 - andere: _____
- *renale Erkrankungen*
 - Nephrotisches Syndrom
 - Glomerulonephritis
 - Chronische Niereninsuffizienz
 - Nephrolithiasis
 - andere: _____

- hepatische Erkrankungen
 - Hämochromatose
 - Leberzirrhose
 - Cholelithiasis
 - Chron. Pankreatitis
 - andere: _____
- Gastroenterologische Erkrankungen
 - Refluxkrankheit
 - Chron. Gastritis
 - Ulcus
 - andere: _____
- Endokrine Störungen
 - Cushing-Syndrom
 - Hypothyreose
 - Hyperparathyreoidismus
 - andere: _____
- Stoffwechselstörungen
 - Hypertriglyceridämie
 - Hypercholesterinämie
 - Hyperurikämie
 - andere: _____
- Rheumatische Erkrankungen
 - Rheumatoide Arthritis
 - M. Bechterew
 - SLE
- andere: _____
- Weitere Autoimmunerkrankungen
 - Hashimoto-Thyreoiditis
 - Morbus Crohn
 - Colitis ulcerosa
 - andere: _____
- Chron. Infektionen
 - Tbc
 - HIV
 - Hepatitis ____
 - andere: _____
- Onkologische Erkrankungen
 - Kolon-CA
 - Mamma-CA
 - Bronchial-CA
 - andere: _____
 - Metastasierende Neoplasie*
- Relevante Operationen
 - _____
- andere Erkrankungen
 - _____
 - _____
 - _____
 - _____

2. Medikamente

- Medikation(Antibiotika, Eisenpräparate, Statine, Antidiabetika, Steroide):

3. Untersuchungen

- Messwerte (Datum: _____):

- | | |
|--|---------------|
| - Temp.: | - Puls: |
| - RR: | - AF: |
| - Urinmenge >1l <input type="checkbox"/> | - Blutzucker: |

APACHE-II-Score

APACHE II Score Erhebungsbogen (Deutsch)

NEGATIVSTE WERTE	ERHOEBENE VARIABLEN					ABWEICHUNGEN NACH OBEN					ABWEICHUNGEN NACH UNTEN					Punkte
	+4	+3	+2	+1	+0	+1	+2	+3	+4	+1	+2	+3	+4			
Temperatur – rektal (°C)	≥ 41°C	39-40,9°C			36-38,4°C	38,5-38,9°C			34-35,9°C	32-33,9°C	30-31,9°C	≤ 29,9°C				
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109				50-69			≤ 49				
Herzfrequenz HF /min	≥ 180	140-179	110-139		70-109				55-69	40-54		≤ 39				
Atemfrequenz AF /min <i>beatmet und nicht beatmet</i>	≥ 50	35-49			12-24	25-34			6-9			≤ 5				
Oxygenierung <i>von 100% bis 100%, wenn die Anwesenheit von Sauerstoff in der AaDO2 berücksichtigt. Bei einem FiO2 ≤ 0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck (paO2) in mmHg berücksichtigt.</i>	≥ 500	350-499	200-349		< 200											
pH arteriell	≥ 7,7	7,6-7,69			7,33-7,49	7,5-7,59			7,25-7,32	7,15-7,24		≤ 7,15				
Natrium mmol/l	≥ 180	160-179	155-159		130-149	150-154			120-129	111-119		≤ 110				
Kalium mmol/l	≥ 7	6-6,9			3,5-5,4	5,5-5,9			2,5-2,9			≤ 2,5				
Kreatinin mg/100ml <i>bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppeln!</i>	≥ 3,5	2-3,4			0,6-1,4				< 0,6							
Hämatokrit %	≥ 60				30-45,9	46-49,9			20-29,9			< 20				
Leukozyten (x1000)	≥ 40				3-14,9	15-19,9			1-2,9			< 1				
Glasgow-Coma-Skala (GCS)																
Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score																
													Punkte gesamt:			

¹Die berechnet sich aus AaDO₂ (mmHg) = p(aO₂) - p(iO₂) oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt

Age Points:	≤ 44 Jahre = 0 Punkte	45-54 = 2 Punkte	55-64 = 3 Punkte	65-74 = 5 Punkte	≥ 75 = 6 Punkte
Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und fertgestellter portaler Hochdruck				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
New York Health Association (NYHA) Class IV				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
chronische Dialyse				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Nicht-operierter Patient				bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Notfall-OP				bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP				bei einem JA 2 Punkte	sonst 0 Punkte
APACHE II Score:					=
+				+	=