

Klinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. J. Werner

**Entwicklung eines perioperativen immunoinflammatorischen  
Monitoringsystems zur Früherkennung von Anastomoseninsuffizienzen  
und intraabdominellen septischen Komplikationen nach kolorektalen  
Eingriffen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rebecca Lutz

aus

Wien

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Eugen Faist

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Kasperek  
Priv. Doz. Dr. med. Johann Spatz

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Tobias Schiergens

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2020

<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1 EINFÜHRUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 ANASTOMOSENINSUFFIZIENZ (AI).....</b>	<b>7</b>
1.2.1 DEFINITION UND KLASSIFIKATION.....	7
1.2.2 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE.....	8
1.2.3 RISIKOFAKTOREN.....	9
1.2.4 SYMPTOMATIK, DIAGNOSTIK UND THERAPIE.....	11
1.2.5 BEDEUTUNG UND FOLGEN.....	14
<b>1.3 PERITONITIS.....</b>	<b>15</b>
1.3.1 GRUNDLAGEN DER PERITONITIS.....	15
1.3.2 FORMEN DER PERITONITIS.....	16
1.3.3 THERAPEUTISCHE GRUNDZÜGE BEI SEKUNDÄRER PERITONITIS.....	19
<b>1.4 SIRS UND SEPSIS.....</b>	<b>19</b>
1.4.1 GRUNDLAGEN UND EINTEILUNG DER SEPSIS.....	19
1.4.2 EPIDEMIOLOGIE DER SEPSIS.....	23
1.4.3 GRUNDLAGEN DER PATHOPHYSIOLOGIE DER SEPSIS.....	23
<b>1.5 BIOMARKER DER SEPSIS.....</b>	<b>26</b>
1.5.1 CRP – C-REAKTIVES PROTEIN.....	26
1.5.2 PCT – PROCALCITONIN.....	26
1.5.3 WCC - LEUKOZYTEN.....	27
1.5.4 ENDOTOXIN.....	28
1.5.5 PRESEPSIN.....	31
<b>1.6 FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>32</b>
<b>2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 PATIENTENREKRUTIERUNG .....</b>	<b>33</b>
2.1.1 VORBEREITUNG.....	33
2.1.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	33
2.1.3 STUDIENDURCHFÜHRUNG.....	34
2.1.4 CRF – CASE REPORT FORM.....	34
<b>2.2 GERÄTE UND MATERIAL.....</b>	<b>35</b>

2.2.1 BLUTENTNAHME.....	35
2.2.2 PLASMAGEWINNUNG UND BLUTVERARBEITUNG.....	35
2.2.3 PIPETTEN UND PIPETTENSPITZEN .....	35
2.2.4 DURCHFLUSSZYTOMETRIE.....	36
2.2.5 ANTIKÖRPERKONJUGATE .....	36
2.2.6 EAA – ENDOTOXIN ACIVITY ASSAY .....	37
2.2.7 PATHFAST - PRESEPSINMESSUNG.....	37
<b>2.3 DURCHFÜHRUNG UND METHODEN .....</b>	<b>37</b>
2.3.1 BLUTGEWINNUNG UND VERARBEITUNG.....	37
2.3.2 ENDOTOXIN-ACTIVITY ASSAY.....	38
2.3.3 PRESEPSIN .....	39
2.3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	41
<b><u>3 ERGEBNISSE.....</u></b>	<b><u>43</u></b>
<b>3.1 DESKRIPTIVE ANALYSE .....</b>	<b>43</b>
3.1.1 WCC – LEUKOZYTEN .....	44
3.1.2 CRP – C-REAKTIVES PROTEIN .....	45
3.1.3 PCT – PROCALCITONIN .....	47
3.1.4 ENDOTOXIN.....	48
3.1.5 PRESEPSIN .....	49
<b>3.2 BOXPLOT-ANALYSE.....</b>	<b>51</b>
3.2.1 POSTOPERATIVER TAG 3 .....	51
3.2.2 POSTOPERATIVER TAG 4 .....	53
<b>3.3 ROC-ANALYSE .....</b>	<b>55</b>
3.3.1 POSTOPERATIVER TAG 3 .....	55
3.3.2 POSTOPERATIVER TAG 4 .....	58
<b><u>4 DISKUSSION .....</u></b>	<b><u>64</u></b>
<b>4.1 WCC - LEUKOZYTEN .....</b>	<b>65</b>
<b>4.2 CRP – C-REAKTIVES PROTEIN .....</b>	<b>68</b>
<b>4.3 PCT - PROCALCITONIN .....</b>	<b>79</b>
<b>4.4 ENDOTOXIN .....</b>	<b>81</b>

<b>4.5 PRESEPSIN .....</b>	<b>82</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>89</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>91</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>93</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>96</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>104</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>106</b>
<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>107</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Jährlich unterziehen sich weltweit über 230 Millionen Menschen chirurgischen Eingriffen. Bei den meisten Operationen handelt es sich um Interventionen mit einem Risiko mit weniger als 1 % für schwerwiegende postoperative Komplikationen [1]. Jedoch zählen ca. 25 Millionen Operationen zu Hochrisikoperationen, deren Patienten durchschnittlich zu 12 % vor der Entlassung versterben. Einige dieser Hochrisikoperationen zählen zur Gruppe der kolorektalen Eingriffe. In Bezug auf das Komplikationsrisiko müssen diese Eingriffe jedoch abhängig von der Dringlichkeit der Operation selbst betrachtet werden, denn im Gegensatz zu Notfall-Operationen haben elektive Eingriffe ein deutlich niedrigeres Risiko für postoperative Komplikationen und demnach auch ein niedrigeres Mortalitätsrisiko [2].

Kolorektale Eingriffe bergen, abgesehen von den allgemeinen postoperativen Komplikationen wie Blutung und Infektion, die relativ seltene aber potentiell schwerwiegende Komplikation der Anastomoseninsuffizienz (AI). Darunter versteht man eine Nahtdehiszenz der anastomosierten (verbundenen) Darmenden. Diese kann lediglich lokale Entzündungsreaktionen zur Folge haben oder zu einer Peritonitis führen, welche die Morbiditäts- und Mortalitätsrate deutlich erhöht.

Abhängig von der genauen Art der chirurgischen Intervention und anderen Risikofaktoren, auf die im folgenden Kapitel näher eingegangen wird, liegt das Risiko einer solch schwerwiegenden Komplikation je nach Studie und dem darin untersuchten Patientengut zwischen 3 und 23 % [3]. Dies führt besonders bei spätem Erkennen der Komplikation zu einem Anstieg der Mortalitätsrate auf bis zu 22 % [4].

Da AI zu Beginn oftmals klinisch stumm verlaufen, ist es schwierig, diese oder andere infektiöse postoperative Komplikationen frühzeitig zu erkennen [5]. Je früher jedoch eine den Patienten gefährdende Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf festgestellt werden kann, desto früher können Gegenmaßnahmen wie eine antibiotische Therapie ergriffen und somit die perioperative Morbidität und Mortalität gesenkt werden.

Zur Detektion von AI und intraabdominellen septischen Komplikationen (IASC) dienen abgesehen von der Symptomatik des Patienten (z.B. Fieber, abdominelle Schmerzen)

verschiedene Biomarker, die im Blut gemessen werden und Entzündungsreaktionen im Körper anzeigen können. Speziell für AI ist zusätzlich die regelmäßige Überprüfung der Drainageflüssigkeit von besonderer Bedeutung, da ein trübes Sekret auf eine Insuffizienz hindeuten kann.

Im klinischen Alltag haben sich vor allem bei Patienten mit scheinbar unkompliziertem postoperativem Verlauf die Leukozyten (WCC) und das C-reaktive Protein (CRP) für das postoperative Monitoring durchgesetzt. Die spezifischeren und sensitiveren Biomarker wie Procalcitonin (PCT) und Interleukin 6 (IL-6) sind aus Kostengründen hauptsächlich kritisch kranken Patienten oder Patienten mit besonderen Fragestellungen vorbehalten.

Mit diesen und mit bisher noch wenig etablierten Biomarkern wie z.B. Presepsin, einem löslichen Subtypen des CD14-Rezeptors (Cluster of Differentiation-14-Rezeptor), könnte es jedoch möglich werden, den postoperativen Verlauf der Patienten besser zu überwachen. In dieser Studie sollen die oben genannten Biomarker dahingehend untersucht werden, ob diese in Bezug auf die Diagnose einer AI oder einer IASC einen Vorteil gegenüber der alleinigen klinischen Überwachung bieten. Zudem sollen bereits etablierte Biomarker wie CRP, PCT und WCC miteinander und mit zu evaluierenden Biomarkern wie Presepsin und Endotoxin auf ihre diagnostische Aussagekraft hin verglichen werden.

## **1.2 Anastomoseninsuffizienz (AI)**

### **1.2.1 Definition und Klassifikation**

In der kolorektalen Chirurgie versteht man unter einer AI einen Defekt der intestinalen Darmwand zwischen den beiden anastomosierten Darmenden. Dieser kann zu einer Kommunikation zwischen Darmlumen und Intraoperitonealraum und dadurch zur Infektion des Peritoneums mit Darmbakterien und zur Entzündungsreaktion (Peritonitis) führen.

Eine einheitliche Definition einer Anastomoseninsuffizienz besteht jedoch nicht, was es schwer macht, Daten bezüglich Insuffizienzraten zu vergleichen. Dies erklärt unter anderem, dass die publizierten Insuffizienzraten zwischen 3 und 23 % liegen [3]. Weitere Daten zeigen sogar Raten von bis zu 36 % [4]. Die Definition kann von verunreinigter Drainageflüssigkeit bis zur erforderlichen Relaparotomie reichen. *Bruce et al.* veröffentlichten 2001 eine Studie über die Anzahl der Definitionen von gastrointestinalen AI. Unter 97 Studien waren alleine 29 verschiedene Definitionen für AI vertreten [6].

Eine Klassifikation bezüglich des Schweregrades der Insuffizienz wurde von der International Study Group for Rectal Cancer (ISREC) verfasst und gliedert sich in drei Gruppen, je nach erforderlicher Intervention (siehe Tabelle 1) [3].

ISREC-Konsensusdefinition der AI nach anteriorer Rektumresektion	
Grad	Klinischer Zustand
A	AI, die keine aktive therapeutische Intervention erfordert
B	AI, die eine aktive therapeutische Intervention, jedoch keine Relaparotomie erfordert
C	AI, die eine Relaparotomie erfordert
Defini- tion	Defekt der Darmwandintegrität im Bereich der kolorektalen oder koloanalen Anastomose (einbegriffen Hand- oder Klammernahtreihen von neorektalen Reservoirs), der in einer Kommunikation der intra- und extraluminalen Kompartimente resultiert. Ein pelviner Abszess im Bereich der Anastomose ist mit einer AI gleichzusetzen
ISREC International Study Group for Rectal Cancer.	

**Tabelle 1: Die ISREC Konsensusdefinition der AI, nach [3]**

### 1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Wie schon im vorangegangenen Kapitel erwähnt wurde, variiert die Inzidenz von AI aufgrund der fehlenden einheitlichen Definition. Der Beobachtungszeitraum der Studie spielt ebenfalls eine gravierende Rolle. In einem kürzeren Zeitraum werden lediglich die unmittelbar postoperativen Insuffizienzen miteinbezogen, bei einer Langzeitanalyse jedoch auch Insuffizienzen, welche sich später manifestieren [7, 8]. Zudem variiert die Inzidenzrate der AI in klinischen Studien stark in Abhängigkeit von patientenspezifischen Charakteristika, beispielsweise chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes mellitus, Malignomerkrankungen, usw.

Eine weitere Variable ist die Art des chirurgischen Eingriffes, da rektale Anastomosen eine durchschnittliche Insuffizienzrate von 11-12 %, Kolonanastomosen jedoch eine weitaus geringere Rate von 3-4 % aufweisen [9].

Die exakte Pathophysiologie der AI ist noch nicht in Gänze verstanden. Der aktuelle Wissensstand besteht im Wesentlichen darin, dass eine gute Vaskularisation und eine spannungsfreie Lage der Anastomose wichtige Faktoren für einen komplikationslosen postoperativen Verlauf sind [8, 10, 11]. Eine weitere Rolle scheint das kolorektale Mikrobiom zu spielen [12].

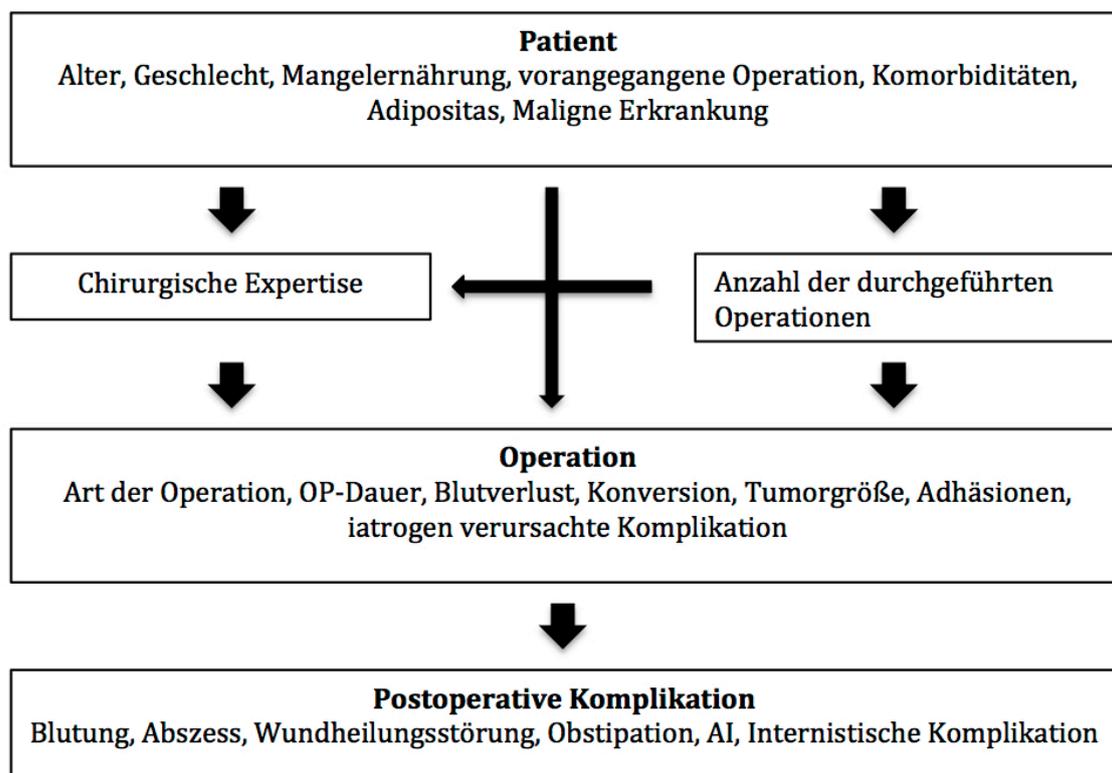
Abgesehen davon hängt die Qualität der Anastomose vom einwandfreien Zustand des Stapler-Gerätes bzw. den chirurgischen Fähigkeiten des Operateurs bei einer Handnaht ab. Über die Fragestellung, ob mit dem Klammernahtgerät angefertigte oder handgenähte Anastomosen

hochwertiger seien, wurden bislang zahlreiche Arbeiten publiziert. 2001 schrieben *Lutosa et al.*, dass es keinen Anhaltspunkt dafür gebe, dass handgenähte Anastomosen jenen mit Klammernahtgerät angefertigten überlegen seien oder umgekehrt. Diese Daten bezogen sich auf alle kolorektalen Anastomosen, unabhängig von der Höhe der Anastomose [13, 14]. Auch *Liu et al.* konnten in einer großen retrospektiven Studie zeigen, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Komplikationsrate zwischen den beiden Techniken gibt. Die Operationszeiten konnten jedoch durch die Anwendung eines Klammernahtgerätes maßgeblich verkürzt werden. Dies wirkte sich wiederum aufgrund der kürzeren Narkosedauer positiv auf die perioperative Morbidität der Patienten aus [15].

### **1.2.3 Risikofaktoren**

Das Risiko einer AI nach einem kolorektalen Eingriff hängt von mehreren Faktoren ab (siehe Abbildung 1) [16]. Ein wesentlicher Faktor besteht in der Höhe der Anastomose und somit der Art des chirurgischen Eingriffes [10, 16-19]. *Rullier et al.* berichteten über ein 6,5 mal höheres Risiko bei Anastomosen, welche tiefer als 5 cm ab ano liegen, im Vergleich zu jenen über 5 cm ab ano [17]. *Rudinskaite et al.* schrieben über ein 3,5 fach höheres Risiko bei einem Abstand von weniger als 10 cm ab ano, was wiederum die Hypothese bestärkt, dass das Risiko einer Insuffizienz mit tieferer Lage zunimmt [18].

Neben der Höhe der Anastomose wurden männliches Geschlecht, Alter über 60 Jahre, Übergewicht, Mangelernährung, ein vorausgegangener abdomineller Eingriff, eine sehr lange Interventionszeit und das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder eines Rektumkarzinoms mit einem Abstand tiefer als 12 cm ab ano als Risikofaktoren identifiziert. Zudem zeigte sich in einigen Studien, dass Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie, Steroid-Medikation, perioperativen Bluttransfusionen oder erhöhtem Alkohol- und Nikotinkonsum ebenfalls ein erhöhtes Risiko haben, eine AI zu erleiden [4, 9, 10, 16-20].



**Abbildung 1: Allgemeine Risikofaktoren und Komplikationen in der kolorektalen Chirurgie, modifiziert nach [16]**

In einigen Studien wird auch darüber berichtet, dass durch ein protektives Ileostoma die Insuffizienzrate gesenkt werden kann, jedoch scheint es lediglich bei einer Insuffizienz das Risiko einer Peritonitis zu verringern. Dies ist derzeit Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Diskussionen. Für den Großteil der Patienten ohne Insuffizienz ist ein protektives Ileostoma jedoch eine zusätzliche Belastung, insbesondere da ein weiterer operativer Eingriff zu Rückverlagerung durchgeführt werden muss [19, 21]. Im Jahr 2010 wurden zwei Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht. *Ulrich et al.* führten die Argumente, welche für eine protektive Stomaanlage sprechen, auf. Sie konnten mittels Literaturrecherche zeigen, dass die Anzahl der Relaparotomien bei Patienten mit AI bei Patienten mit protektiv angelegtem Ileostoma signifikant niedriger ist als bei Patienten ohne Ileostoma [22]. *Kasperek et al.* führten die Gegenargumente auf und zwar, dass bei jenen Patienten, welche keine AI erlitten, das protektiv angelegte Ileostoma die Lebensqualität massiv senken würde. Es sei deshalb das Ziel, Patienten mit erhöhtem Risiko für AI präoperativ zu identifizieren und nur jene mit hohem Risiko für eine AI mit einem protektiven Ileostoma zu versehen [23].

*Dekker et al.* beschäftigen sich seit einigen Jahren mit einem Risikoscore (Colon Leakage Score, CLS), der sich im Wesentlichen aus den oben genannten Risikofaktoren zusammensetzt. Ziel dieses Scores ist es, bereits präoperativ Patienten zu identifizieren, die von einem protektiven Ileostoma profitieren könnten [19]. Ebenso könnte man diesen Score dazu nutzen, das betroffene Patientenkollektiv postoperativ intensiver zu überwachen und schneller auf eine beginnende Komplikation zu reagieren.

### **1.2.4 Symptomatik, Diagnostik und Therapie**

Die Verdachtsdiagnose einer AI wird primär aufgrund klinischer Symptome gestellt. Die Kardinalsymptome gleichen denen einer Peritonitis und sind abdomineller Druckschmerz, Abwehrspannung, Loslassschmerz (zusammengefasst als Peritonismus) und Fieber. Die klinischen Symptome treten jedoch nicht regelhaft auf und sind unzuverlässig, da die Insuffizienz sowohl gedeckt als auch extraperitoneal auftreten kann [24]. Zusätzlich kann es auch zu septischen Symptomen wie Tachykardie, Hypotension oder Tachypnoe kommen [5, 25]. Einige Komplikationen äußern sich weitaus subtiler mit Übelkeit, Ileus oder leichter Temperaturerhöhung [11]. Laut *Welsch et al.* ist „jede Abweichung von einem normal zu erwartenden postoperativen Verlauf mit kontinuierlicher Schmerzreduktion, weichem Abdomen, unauffälliger Wunddrainage, Kostaufbau und Rückgang der Entzündungsparameter“ verdächtig für das Vorliegen einer Insuffizienz [3].

Leider ist es, wie oben beschrieben, rein durch das klinische Monitoring des Patienten oft schwierig, die Diagnose einer AI zu stellen, da die klinischen Symptome oftmals unspezifisch sind. Zudem ist die Diagnose allein durch die klinische Beobachtung oder durch Inspektion der Drainagesekrets häufig erst zu einem späten Zeitpunkt möglich [26].

*Den Dulk et al.* veröffentlichten 2008 einen „Leakage Score“ für ein standardisiertes postoperatives Patientenmonitoring zur Verkürzung der Diagnosedauer bei AI. Es handelt sich hier um ein vorwiegend klinisches Monitoring (siehe Tabelle 2 und Abbildung 2) [27].

Klinischer Eintrag	Normwert	Punkte	Abweichung	Punkte
<b>Allgemein</b>				
Fieber	≤ 38,0°C	0	> 38,0°C	1
Herzfrequenz	≤ 100/min	0	> 100/min	1
Atemfrequenz	≤ 30/min	0	> 30/min	1
Diurese	≥ 30 ml/h	0	< 30 ml/h	1
Kognitiver Status	normal	0	Agitiertheit, Lethargie	2
Klinischer Status	stabil	0	Verschlechterung	2
<b>Klinische Untersuchung</b>				
Hinweis auf Ileus	nein	0	ja	2
Magenretention	nein	0	ja	2
Platzbauch	nein	0	ja	2
Abdominelle Schmerzen	nein	0	ja	2
<b>Laborparameter</b>				
Zeichen einer Infektion	nein	0	ja	1
Nierenfunktion	Kreatinin stabil	0	Kreatinin-Anstieg	1
Ernährung	normal	0	über Magensonde/Parenteral	

Tabelle 2: Scoring System zur Früherkennung von AI, modifiziert nach [27]

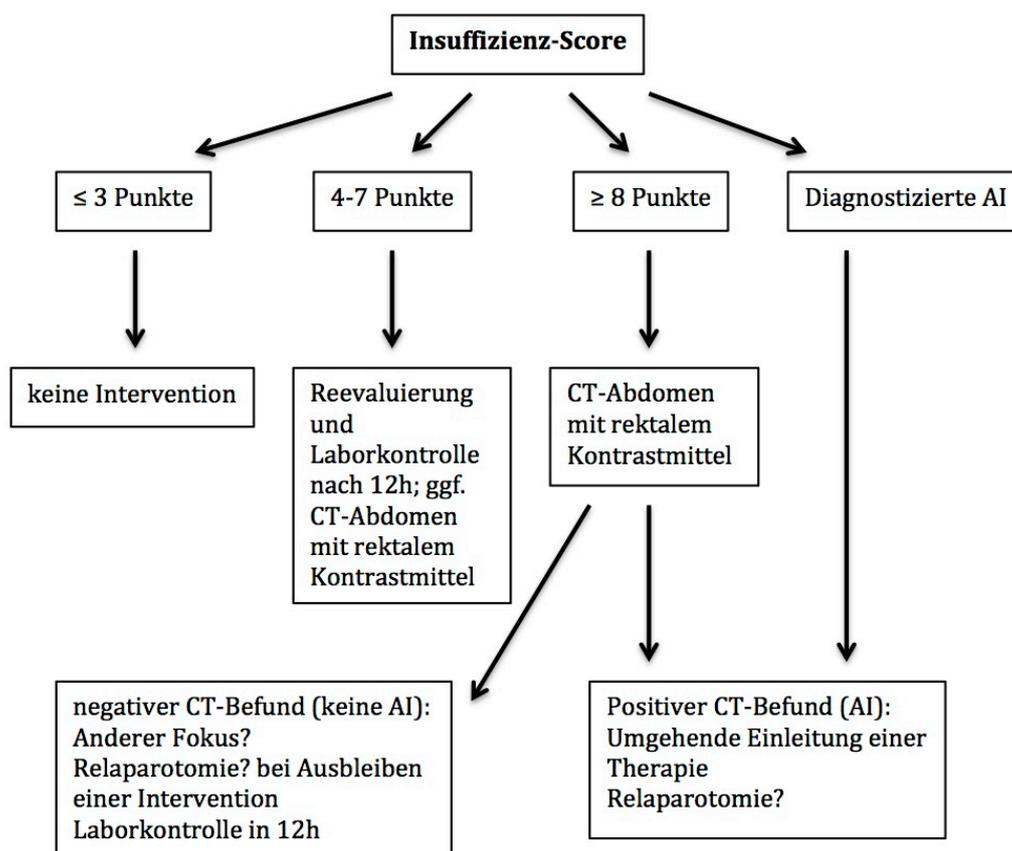


Abbildung 2: Scoring System zur Früherkennung von AI, modifiziert nach [27]

Zusätzlich zu engmaschigen klinischen Kontrollen können möglicherweise Biomarker im Serum wie CRP oder PCT bestimmt werden, um frühzeitig eine AI oder IASC zu detektieren.

Des Weiteren gibt es verschiedene Möglichkeiten zur Diagnosesicherung. Einerseits kann durch einen positiven mikrobiologischen Befund des Drainagesekrets bereits eine AI vermutet werden. Zudem kann eine Passageprüfung mittels Gastrografin durchgeführt werden. Außerdem kann die Anastomose endoskopisch untersucht werden. Hierbei kann die Anastomose sehr gut hinsichtlich ihrer Größe, Durchblutung und Heilungstendenz begutachtet werden. Dies ist jedoch in der frühen postoperativen Phase durchaus riskant, da durch die applizierte Luft Druck auf die frische Wunde ausgeübt wird und die Anastomose ggf. selbst durch das Endoskop mechanisch kompromittiert werden kann. Als aussagekräftigste Untersuchung gilt laut einigen Studien die Computertomographie (CT) mit rektaler Kontrastmittel-Gabe. Hier kann das Abdomen auf Fisteln, freie Flüssigkeit oder Luft sowie Austritt von Kontrastmittel untersucht werden. Die Beurteilung der Anastomose direkt ist allerdings nicht möglich [3, 11, 25, 28].

„*The best treatment is prevention*“ meinten *Hyman et al.* in Bezug auf die optimale Therapie einer AI. Abgesehen davon ist es in der Therapie von Insuffizienzen und von septischen Komplikationen wichtig, möglichst schnell die Diagnose zu sichern und darauf zu reagieren. In einer Arbeit von *Bakker et al.* konnte gezeigt werden, dass eine akkurate präoperative Selektion der Patienten, intensive postoperative klinische Kontrollen und die frühzeitige Therapie einer vermuteten AI einen positiven Einfluss auf die postoperative Mortalität haben [29]. Die Art der Therapie hängt stark vom vorliegenden Befund ab (siehe Tabelle 3). Prinzipiell stehen, je nach Schweregrad der AI (siehe Tabelle 3) und der klinischen Symptomatik, verschiedene therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Es gibt in manchen Fällen die Möglichkeit einer konservativen Therapie mit alleiniger intravenöser Antibiotikagabe. Diese kann aber auch mit interventionellen Verfahren, wie einer CT-gestützten Drainageanlage oder in schwerwiegenderen Fällen mit einer operativen Revision kombiniert werden. Zu weiteren interventionellen Verfahren gehört die endoskopische Applikation von Stents oder Clips, oder auch die endoskopisch durchgeführte Vakuumtherapie. Ist eine operative Revision notwendig, gibt es die Möglichkeit einer Anastomosenübernähtung oder einer Neuanlage der Anastomose. Ultima Ratio ist ein Auflösen der Anastomose im Sinne einer Diskontinuitätsresektion mit endständigem Stoma. Je nach Situation muss die beste Therapie individuell für den Patienten angepasst werden [3, 5, 10, 11, 25, 30, 31].

Einteilung	Befund	Konsequenzen
Grad I	Gut drainiert, ohne Sepsis	Konservative Therapie
Grad II	Ausreichend drainiert, aber ohne Sepsis	Ausschaltung aus der Intestinalpassage
Grad III	Unzureichend/nicht drainiert, mit Sepsis	Revision zur Herdsanierung

**Tabelle 3: Klinische Manifestation der AI und deren therapeutische Konsequenz, nach [25]**

Chirurgische Komplikationen können im Allgemeinen nach Clavien-Dindo eingeteilt werden. In der von *Dindo et al.* entwickelten Klassifikation für Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen wird zwischen fünf verschiedenen schweren Komplikationsgraden unterschieden (siehe Tabelle 4) [32]. Diese Komplikationsgrade werden mittels erforderlicher Therapie oder Intervention eingeteilt und reichen von keiner Therapie (I) über chirurgische Revision (III-IV) bis hin zum Tod des Patienten (V) [32].

Grad	Definition
I	jede Abweichung vom normalen p.o. Verlauf, keine Intervention nötig
II	pharmakologische Behandlung, Bluttransfusion, parenterale Ernährung nötig
III	chirurgische, endoskopische und radiologische Intervention nötig
IIIa	- ohne Vollnarkose
IIIb	- mit Vollnarkose
IV	lebensbedrohliche Komplikation, intensivmedizinische Behandlung nötig
IVa	- Single Organversagen (z.B. Dialyse)
IVb	- Multiorganversagen
V	Tod des Patienten
Suffix „d“	andauern der Komplikation auch nach Entlassung (disability)

**Tabelle 4: Clavien-Dindo Klassifikation, modifiziert nach [32]**

### 1.2.5 Bedeutung und Folgen

Bei einer AI handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche postoperative Komplikation mit Mortalitätsraten von 6-22 %. Wie schon in den vorherigen Kapiteln beschrieben, kann eine Insuffizienz zu Abszessen, jedoch auch zu einer Peritonitis mit Sepsis bis hin zum

Multiorganversagen führen. Des Weiteren können sich Wundheilungsstörungen oder Strikturen in der Darmwand ausbilden [4, 8, 10, 17].

Zudem berichten etliche Studien von einer vermehrten Inzidenz lokaler Rezidive bei Patienten mit Rektum- und Kolonkarzinom, die eine AI erlitten, im Vergleich zu Patienten mit komplikationslosem postoperativen Verlauf [3, 8, 11, 27, 28, 33-39].

### **1.3 Peritonitis**

#### **1.3.1 Grundlagen der Peritonitis**

Als Peritonitis bezeichnet man eine lokale oder generalisierte (diffuse) Entzündung des Peritoneums, welche häufig auf eine Infektion zurückzuführen ist [40].

Das Peritoneum ist eine seröse Haut, welche die Peritonealhöhle von innen auskleidet. Es handelt sich um eine bidirektionale semipermeable Membran, welche Flüssigkeit sezernieren und resorbieren kann. Unter physiologischen Bedingungen enthält die Peritonealhöhle ca. 100 mL seröse Flüssigkeit, welche eine bessere Verschieblichkeit der inneren Organe gewährleistet.

Eine Peritonitis kann mehrere Ursachen haben. Die führenden Ursachen sind jedoch Perforationen des Gastrointestinaltraktes, postoperative Peritonitis aufgrund einer AI, und Mesenterialischämien. Bei Kontamination des Peritoneums mit Bakterien und deren Toxinen kommt es zur Aktivierung von Monozyten. Dies bewirkt eine Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren [41]. Die lokale Konsequenz dieser Aktivierung ist eine Leukozytenmigration und eine Dilatation der peritonealen Blutgefäße, was eine massive Permeabilitätssteigerung bis zur intravasalen Hypovolämie zur Folge haben kann. Des Weiteren kommt es zur Fibrinbildung, durch welche eine weitere Ausbreitung der Bakterien verhindert und die intraabdominelle Infektion lokal begrenzt werden soll. In der Folge kann es zur Abszessbildung kommen. Da es bei einer Abszedierung zu einer Abkapselung der Pathogene kommt, kann eine antibiotische Therapie unter Umständen erschwert und eine Punktion oder chirurgische Intervention indiziert sein. Es kann trotz der lokalen Abkapselung über Entzündungsmediatoren ebenso zu einem septischen Krankheitsbild mit Schocksymptomatik bis hin zum Multiorganversagen und Todesfolge kommen [25, 41-44].

### 1.3.2 Formen der Peritonitis

Die Einteilung der Peritonitis kann durch den Ausbreitungsgrad (lokal/generalisiert), oder nach der Verlaufsform (akut/chronisch) erfolgen. Ätiologisch können bakterielle von chemisch-toxischen Formen unterschieden werden. Da jedoch 95 % der Peritonitiden bakteriellen Ursprunges sind, wird hier nicht weiter auf andere Ursachen eingegangen [45]. Außerdem wird zwischen primärer, sekundärer, tertiärer und quartärer Peritonitis (bzw. Abszessen) unterschieden. Dies ist besonders wichtig, da Mortalitätsraten stark von der Ursache der Peritonitis abhängig sind. Eine gängige Klassifizierung der Peritonitis stellt die Hamburger Klassifikation nach *Borgonovo et al.* da (siehe Tabelle 5) [40, 42].

- **Primäre Peritonitis:** Bei der primären Peritonitis handelt es sich um ein äußerst seltenes Krankheitsbild (ca. 1 % aller Peritonitiden), welches überwiegend durch hämatogene oder lymphogene Streuung von Bakterien in die Bauchhöhle entsteht [42].
- **Sekundäre Peritonitis:** Unter einer sekundären Peritonitis, welche mit 80 % die häufigste aller Peritonitiden darstellt, versteht man eine Entzündung des Peritoneums, welche durch Keimbesiedelung aufgrund vorausgegangener Schädigung im Abdomen entsteht. Diese kann entweder durch eine traumatische oder atraumatische Hohlorganperforation, durch Penetration eines Entzündungsherdens oder iatrogen durch intraoperative Infektion oder Nahtinsuffizienz entstehen. Durch den Übertritt von Darminhalt nach Intraperitoneal kommt es zu einer Besiedelung des intraperitonealen Raumes durch Darmkeime. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um gramnegative Bakterien, v.a. *Escherichia coli*, sowie Anaerobier, v.a. *Bacteroides fragilis*, gefolgt von grampositiven Bakterien [42].

Abgesehen von bakteriellen sekundären Peritonitiden gibt es auch abakterielle sekundäre Peritonitiden, welche beispielsweise bei Peritonealkarzinosen entstehen [45].

- **Tertiäre Peritonitis:** Als eine tertiäre Peritonitis wird eine Peritonitis definiert, wenn trotz adäquater antibiotischer Therapie einer Peritonitis eine intraperitoneale Infektion bestehen bleibt [46].

- **Quartäre Peritonitis:** Bei einer quartären Peritonitis handelt es sich entweder um einen intraabdominellen Abszess oder eine nosokomiale Peritonitis [47].

<b>Primäre Peritonitis</b>		
	A - Spontane Peritonitis der Kindheit	
	B - Spontane Peritonitis des Erwachsenen	
	C - Peritonitis von Patienten mit CAPD („continuous ambulatory peritoneal dialysis“)	
	D - Tuberkulöse Peritonitis	
<b>Sekundäre Peritonitis</b>		
	A - Peritonitis nach Perforation (akut, eitrig)	1 - Gastrointestinaltrakt-Perforation
		2 - Darmwandnekrose
		3 - Pelviperitonitis
		4 - Peritonitis nach Translokation von Bakterien
	B - Postoperative Peritonitis	1- Anastomoseninsuffizienz
		2 - Nahtinsuffizienz
		3 - Stumpfsuffizienz
		4 - Andere iatrogen bedingte Insuffizienzen
	C - Posttraumatische Peritonitis	1 - Peritonitis nach stumpfem Bauchtrauma
		2 - Peritonitis nach penetrierendem Bauchtrauma
<b>Tertiäre Peritonitis</b>		
	A - Peritonitis ohne Pathogene	
	B - Peritonitis durch Pilze	
	C - Peritonitis durch Bakterien niedriger Pathogenität	
<b>Intraabdomineller Abszess</b>		
	A - Intraabdomineller Abszess mit primärer Peritonitis	
	B - Intraabdomineller Abszess mit sekundärer Peritonitis	
	C - Intraabdomineller Abszess mit tertiärer Peritonitis	

Tabelle 5: Einteilung der Peritonitis nach der Hamburger Klassifikation, modifiziert nach [40]

### **1.3.3 Therapeutische Grundzüge bei sekundärer Peritonitis**

Nachdem die Diagnose einer sekundären Peritonitis durch klinische Untersuchung, Biomarker, Untersuchung des Drainagesekretes und ggf. einer Bildgebung gestellt wurde, ist es grundsätzlich wichtig, so schnell wie möglich eine Therapie einzuleiten. Bei einer sekundären Peritonitis ist die Therapie der Wahl meistens die chirurgische Sanierung des Infektfokus, welche abhängig von der Lokalisation und der Ursache der Läsion möglichst schnell erfolgen sollte. Anschließend an die chirurgische Sanierung kann eine ausgiebige Lavage der Peritonealhöhle indiziert sein. Zudem muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein und eine intravenöse antibiotische Therapie durchgeführt werden, welche insbesondere den gramnegativen und anaeroben Erregerbereich abdecken sollte. Gegebenenfalls ist es jedoch auch möglich, eine sekundäre Peritonitis lediglich mit einer CT-gesteuerten Drainage zu therapieren. Die antibiotische Therapie ist jedoch in allen Fällen obligat [5, 48].

## **1.4 SIRS und Sepsis**

### **1.4.1 Grundlagen und Einteilung der Sepsis**

Bereits vor über 2.000 Jahren wurde die Sepsis das erste Mal beschrieben. *Galen und Celsus* beschrieben die Zeichen der Inflammation mit rubor, calor, dolor, tumor und functio laesa. Die moderne Einteilung der Sepsis fokussierte sich jedoch zunehmend auf die Reaktion des menschlichen Körpers auf eine Infektion [49]. Unter Sepsis versteht man demnach im Allgemeinen eine systemische entzündliche Reaktion auf eine Infektion [50]. Im Jahr 1991 wurde erstmals eine Konsensus-Konferenz des *American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care* abgehalten. Das Ziel dieser Konferenz war es, sich auf einheitliche, klinisch relevante Definitionen der Sepsis zu einigen [50]. Im Jahr 2001 und 2016 wurden erneut Konsensus-Konferenzen abgehalten. Da in der Konsensus-Konferenz von 2016 große Änderungen in der Definition und der Diagnose der Sepsis erfolgten, wird im folgenden Kapitel zunächst auf die Kriterien von 1991 und 2001 eingegangen (siehe Tabelle 6) [51]. Des Weiteren werden im nächsten Kapitel die Neuerungen der Konsensus-Konferenz von 2016 erläutert [50, 52-54].

### **Definitionskriterien der Sepsis nach den Konsensus-Konferenzen von 1991 und 2001**

Es wurden fünf klinische Stadien der Sepsis definiert.

- **SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*):** Unter dem Begriff SIRS versteht man einen systemischen inflammatorischen Prozess des Organismus, unabhängig von der Ursache der Entzündung. Neben einer Infektion gibt es viele weitere Ursachen, welche zu einem SIRS führen können. Diese wären u.a. Trauma (z.B. ein chirurgischer Eingriff), thermische Schäden oder sterile Entzündungsprozesse. Dies erklärt unter anderem den postoperativen Anstieg der Entzündungsparameter, wodurch es in der frühen postoperativen Phase oft schwierig ist zwischen einer postoperativen septischen Komplikation und einem unkomplizierten postoperativen Verlauf zu differenzieren. Für die Diagnose eines *systemic inflammatory response syndrome* müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:
  - Körpertemperatur  $> 38^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
  - Tachypnoe (Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ )
  - Leukozytose  $> 12.000/\mu\text{l}$  oder Leukopenie  $< 4.000/\mu\text{l}$  oder  $> 10\%$  Stabkernige Neutrophile Granulozyten

In der Konsensus-Konferenz von 2001 und 2016 wurden die Kriterien der SIRS stark kritisiert. Diese seien laut Vincent et al. zu sensitiv, so dass bis zu 90 % der Patienten auf Intensivstationen die Kriterien der SIRS erfüllen [49].

- **Sepsis:** Laut den Kriterien von 1992 liegt eine Sepsis bei Bestehen eines SIRS und Vorliegen einer gesicherten Infektion vor. Unter einer Infektion versteht man eine Invasion von normalerweise sterilem Gewebe oder sterilen Körperflüssigkeiten durch obligat oder fakultativ pathogene Keime. 2001 wurden die diagnostischen Kriterien auf klinische Parameter erweitert. Der Nachweis einer Infektion ist demnach seit 2001 nicht mehr obligat. Die Diagnose kann sowohl durch einen mikrobiologischen Nachweis als auch durch starken Verdacht auf eine Infektion zusammen mit klinischen Parametern gestellt werden.

<p><b>Infektion:</b> Nachgewiesene Infektion oder starker Verdacht auf eine Infektion und <b>einige</b> der nachfolgenden Kriterien:</p> <p><b>Allgemeine Parameter</b>                  Körpertemperatur &gt; 38,3 °C oder &lt; 36 °C                  Herzfrequenz &gt; 90/Min oder &gt; 2 SD über altersentsprechendem Wert                  Atemfrequenz &gt; 30/min                  Plasmaglukose &gt; 110 mg/dl bei Ausschluß eines Diabetes mellitus                  Verschlechterung zerebraler Funktionen                  Signifikante Ödembildung oder positive Flüssigkeitsbilanz (&gt; 20 ml/kg in 24 Stunden)</p> <p><b>Inflammatorische Parameter</b>                  Leukozyten &gt; 12 000/µl oder &lt; 4000/µl                  Normale Leukozytenzahl, aber &gt;10% Linksverschiebung                  Plasma CRP &gt;2 SD oberhalb des Referenzbereiches                  Plasma Procalcitonin &gt;2 SD oberhalb des Referenzbereiches</p>	<p><b>Hämodynamische Parameter</b>                  arterielle Hypotension: systolischer Druck &lt;90 mm Hg, mittlerer Druck &lt; 70 mm Hg, oder                  systolischer Abfall &gt; 40 mm Hg bei Erwachsenen oder &lt; 2 SD unterhalb des                  altersentsprechenden Referenzbereiches;                  (nicht bei Neugeborenen und Kindern)                  gemischtvenöse Sauerstoffsättigung &gt; 70 %                  (nicht bei Neugeborenen und Kindern)                  Herzindex &gt; 3,5 l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup> (nicht bei Neugeborenen und Kindern)                  Parameter der Organdysfunktion:                  Arterielle Hypoxie: (FIO<sub>2</sub> &lt; 300)                  Akute Oligurie (Harnausscheidung &lt; 0,5 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>)                  Kreatinin-Anstieg ≥ 0,5 mg/dl                  Gerinnungsabnormalitäten                  (INR &gt; 1,5 oder aPTT &gt; 60 sec)                  Klinische Zeichen eines Ileus                  Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl &lt; 100 000/µl)                  Hyperbilirubinämie (Plasmagesamtbilirubin &gt; 4 mg/dl oder &gt; 70 mmol/l)</p> <p><b>Parameter der Gewebepfusion</b>                  Laktat &gt; 3 mmol/l                  Verminderter „capillary refill“ oder Marmorierung der Extremitäten</p>
---	---

**Tabelle 6: Diagnostische Kriterien der Sepsis (2001 Konsensus-Konferenz), nach [51]**

- **Schwere Sepsis:** Eine schwere Sepsis wurde als eine Sepsis mit Vorliegen einer Organdysfunktion, einer gestörten Organperfusion oder Sepsis induzierter Hypotonie definiert. Darunter fallen zudem alle Folgen der Organhypoperfusion wie eine metabolische Azidose, Oligurie und akute Abnahme zerebraler Funktionen. Die Sepsis-induzierte Hypotonie wurde definiert als systolischer Blutdruck unter 90 mmHg oder Reduktion des systolischen Druckes um mehr als 40 mmHg unter Ausschluss anderer Ursachen der Hypotonie.
- **Septischer Schock:** Unter einem septischen Schock wird eine schwere Sepsis mit Sepsis induzierter persistierender Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution verstanden.
- **MODS (*multiple organ dysfunction syndrome*):** MODS beschreibt das Versagen von Organfunktionen [50-52].

### Neuerungen der Konsensus-Konferenz von 2016

In der Konsensus-Konferenz von 2016 wurden einige Neuerungen der Definition und Diagnose der Sepsis veröffentlicht. Diese beinhalten im Wesentlichen ein Fehlen der SIRS-

Kriterien und der schweren Sepsis sowie neue Definitionen von Sepsis und septischem Schock. Diese werden im Folgenden erörtert.

- **Sepsis:** Die Sepsis wird definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, vermittelt durch eine Dysregulation der Immunreaktion auf eine Infektion. Die Organdysfunktion wird durch eine akute Änderung des *sequential organ failure assesment scores* (SOFA-Scores) (siehe Tabelle 7) von mehr als 2 Punkten als Konsequenz der Infektion definiert [55]. Eine Steigerung des SOFA-Scores von mehr als 2 Punkten bedingt eine Steigerung der Mortalität um 10 %.
- **Septischer Schock:** Der septische Schock wurde definiert als Sepsis mit vermehrter Störung der Kreislauffunktion, zellulären Funktion und der Metabolik. Dies bedingt ein höheres Mortalitätsrisiko als eine alleinige Sepsis. Diese Symptomatik erfordert eine Therapie mit Vasopressoren, um einen mittleren arteriellen Druck (MAP) über 65 mmHg zu erreichen. Zudem versteht man darunter Lactat-Konzentrationen größer als 2 mmol/L bei fehlender Hypovolämie. Aufgrund der Minderperfusion, der zellulären und der metabolischen Abnormitäten ergibt sich eine Krankenhausmortalität von 40 % [53, 56, 57].

Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment Score <small>(nach Vincent JL, et al. Intensive Care Med 1996; 22: 707-710)</small>					
	0	1	2	3	4
paO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> [mmHg]	≤400	<400	<300	<200	<100
Thrombozytenzahl x 10 <sup>3</sup> /ul	≥150	<150	<100	<50	<20
Bilirubin [mg/dl (umol/l)]	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)
Mittlere arterielle Druck [mmHg]	≥70	<70	Dopamin mit <5 oder Dobutamin <sup>a</sup>	Dopamin 5,1-15 oder Adrenalin ≤0,1 oder Noradrenalin ≤0,1 <sup>a</sup>	Dopamin >15 oder Adrenalin >0,1 oder Noradrenalin >0,1 <sup>a</sup>
Glasgow Coma Skala	15	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinin [mg/dl (umol/l)]	<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	>5 (>440)
Urinausscheidung [ml/d]				<500	<200

<sup>a</sup>Katecholamindosen mit ug/kgKG/min für mindestens 1 h

**Tabelle 7: The sequential organ failure assesment score (SOFA-Score), nach [55]**

Zur einfachen und schnellen Identifikation von Patienten mit Sepsis wurde ein neuer Score namens quick SOFA (qSOFA) entwickelt. Dieser beinhaltet eine Atemfrequenz größer als 22/min, systolische Blutdruckwerte kleiner als 100 mmHg, und eine Vigilanzänderung. Bei Vorhandensein von zwei oder mehr Faktoren ist eine Sepsis wahrscheinlich [53].

### **1.4.2 Epidemiologie der Sepsis**

Die Epidemiologie der Sepsis wurde bislang in zahlreichen Studien beschrieben. Aufgrund der Tatsache, dass bisher keine einheitlichen Definitionen der Begriffe rund um die Sepsis bestehen, sind die epidemiologischen Daten zur Prognose der Sepsis heterogen [58, 59].

*Mayr et al.* beschrieben im Jahr 2014 eine Inzidenz von 300 Fällen von schwerer Sepsis pro 100.000 Einwohner. *Donnell et al.* schätzen die Inzidenz der Sepsis im Jahr 2016 auf 18 Mio. Fälle weltweit [60]. Einige Studien zeigten einen Anstieg der Sepsis und der Sepsis-assoziierten Todesfälle über die letzten Jahrzehnte [61, 62]. *Van der Poll et al.* berichteten z.B. über einen Anstieg der Inzidenz der Sepsis um jährlich 9 % [63]. Dies ist einerseits durch die stetig alternde Population zu erklären, welche vermehrt Komorbiditäten und chronische Erkrankungen aufweist, andererseits durch die verbesserten Operationstechniken und den somit steigenden Anteil an riskanten Operationen, auch bei älteren, multimorbiden Patienten [53, 64, 65].

Der häufigste Infektfokus der Sepsis ist laut *Mayr et al.* die Lunge mit 35,8-41,8 % [65]. Abdominelle Infektfoci sind mit 8,1-8,6 % an vierter Stelle [65]. In der Viszeralchirurgie ist die Peritonitis jedoch die weitaus häufigste Sepsismanifestation und die Hauptursache für postoperative Morbidität und Mortalität nach abdominalen Eingriffen [44].

Sepsis und deren Folgen sind weltweit die Haupttodesursache auf nicht kardiologischen Intensivstationen [65]. Die Mortalitätsrate bei septischem Schock beträgt je nach Studie zwischen 50 % und 82 % [62, 65]. Ein bisher ungelöstes Problem sind durch Sepsis entstandene Langzeit-Komorbiditäten, welche zudem hohe volkswirtschaftliche Kosten verursachen. Im Jahr 2011 beliefen sich die volkswirtschaftlichen Kosten der USA aufgrund der Sepsis auf ca. 20 Milliarden USD (5,2 % der Krankenhauskosten) [53].

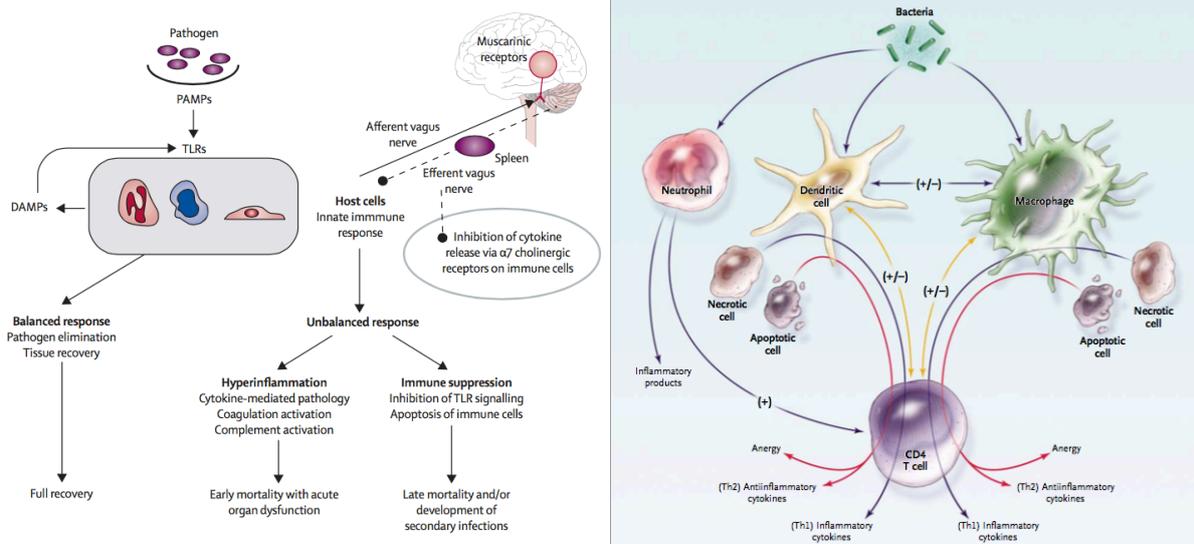
### **1.4.3 Grundlagen der Pathophysiologie der Sepsis**

Lange Zeit bestand die Annahme, es handle sich bei Sepsis um eine unkontrollierte hyperinflammatorische Reaktion auf pathologische Keime. Einige Zeit später folgte die Annahme, es handle sich um eine komplexe Reaktion des Immunsystems, zunächst durch eine hyperinflammatorische Reaktion (SIRS - systemic inflammatory response syndrome) gefolgt von einer kompensatorischen immunsuppressiven Reaktion (CARS - compensatory

anti-inflammatory response syndrome). Bei jedem Patienten ist der Ablauf der beiden Phasen unterschiedlich stark ausgeprägt [63, 66-69].

Beim Eintreten pathogener Keime in einen Organismus kommt es zur Interaktion zwischen pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) und pattern recognition receptors (PRRs). PAMPs sind hochspezifische Komponenten pathogener Keime wie z.B. Endotoxin, ein Lipopolysaccharid (LPS) in der Zellwand gramnegativer Bakterien, welche von Zellen des angeborenen Immunsystems mittels Rezeptoren erkannt werden. Diese Rezeptoren, PRRs, werden von Zellen des angeborenen Immunsystems exprimiert und führen nach Aktivierung zu einer Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin 2 (IL-2), Interferon  $\gamma$  (IF- $\gamma$ ) und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Diese proinflammatorischen Zytokine führen zu einem SIRS, welches die frühe Phase der Sepsis charakterisiert. Es gibt unterschiedliche Arten von PRRs. Eine wichtige Untergruppe ist der Toll-like-Rezeptor (TLR), welcher für die Detektion von Endotoxin verantwortlich ist [63, 66, 67, 70].

Durch die massive Sekretion proinflammatorischer Zytokine kommt es zu einer Akute-Phase-Reaktion, welche primär den Sinn hat, die pathogenen Keime zu eliminieren. Gelingt dies dem Immunsystem nicht, entsteht eine anhaltende proinflammatorische Reaktion. Es kommt zur Vasodilatation und Erhöhung der Kapillarpermeabilität in den peripheren Gefäßen. Durch venöses Pooling und Verschiebung der intravasalen Flüssigkeit in den Extravasalraum kommt es zur Sepsis-induzierten Hypotonie. Diese führt zur Minderversorgung lebenswichtiger Organe. Zudem kommt es durch proinflammatorische Zytokine zur inadäquaten Aktivierung der Gerinnungskaskade, welche zur DIC (disseminated intravascular coagulation) führen kann und zusätzlich zur Hypoxämie der Organe beitragen kann. Diese Mechanismen führen zur Schädigung des peripheren Gewebes. Dadurch werden sogenannte damage-associated molecular patterns (DAMPs) ausgeschüttet, welche von geschädigten Zellen des Organismus stammen. DAMPs aktivieren wiederum den Toll-like-Rezeptor, welcher erneut zur massiven Sekretion proinflammatorischer Zytokine und zur Akuten-Phase-Reaktion führt. So entsteht ein sich selbst verstärkender circulus vitiosus (siehe Abbildungen 3 und 4) [63, 64, 66, 67, 70].



**Abbildung 3 (links) und 4 (rechts): Reaktion auf pathogene Keime, nach [63] und [70]**

Durch die Überstimulation des Immunsystems kommt es über afferente Fasern zur Aktivierung des Tractus solitarii im Gehirn und des Nervus vagus. Über efferente Fasern wird Acetylcholin ausgeschüttet und die Zytokinproduktion inhibiert, wodurch eine immunsuppressive Lage entsteht. Dieser sogenannte „inflammatorische Reflex“ kann einerseits mittels einer ausgeglichenen Immunantwort zur Elimination der pathogenen Keime und zur Schonung des gesunden Gewebes führen, andererseits kann es auch zu einer unausgeglichene Reaktion mit Hyperinflammation und Gewebeschädigung oder zur Immunsuppression kommen. Patienten mit immunsuppressiver Reaktion zeigen ein erhöhtes Risiko für nosokomiale Infektionen und eine höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate [63, 70, 71].

Die Annahme, dass SIRS und CARS nacheinander ablaufen, wurde im Laufe der Jahre wiederlegt. *Hotchkiss et al.* beschrieben den Ausdruck „Anergy“ (Immunparalyse) als „a state of nonresponsiveness to antigen“ [70]. In ihrem Review von 2003 kamen sie zum Ergebnis, dass CD4-positive T-Zellen, welche von Makrophagen und Dendritischen Zellen aktiviert werden, entweder proinflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IF- $\gamma$  und TNF- $\alpha$ , (Typ 1-Helferzelle) oder antiinflammatorische Zytokine wie IL-4 oder IL-10, (Typ 2-Helferzelle) ausschütten können. Faktoren, welche determinieren, ob der pro- oder der antiinflammatorische Weg erfolgt, sind bislang unbekannt. Diese Theorie zeigt jedoch, dass es sich bei der immunsuppressiven Reaktion um eine primäre und keine sekundäre Reaktion

handelt [63, 64, 70]. Einige Studien zeigen, wie bei *Gentile et al.* 2012 beschrieben, dass SIRS und CARS unabhängig voneinander ablaufen [72].

## **1.5 Biomarker der Sepsis**

### **1.5.1 CRP – C-reaktives Protein**

Das CRP ist ein 115 kD schweres Akute-Phase Protein, welches in der Leber IL-6-abhängig synthetisiert wird. TNF $\alpha$  und IL-1 $\beta$  sind Mediatoren der CRP-Synthese. Es wird bei jeglicher Art von Entzündung und Gewebeschaden freigesetzt und ist somit ein sehr unspezifischer Marker. Der Referenzbereich bei gesunden Erwachsenen liegt bei 0,06-8,2 mg/l [51, 73]. Die Freisetzung von CRP erfolgt ca. 6h nach dem auslösenden Ereignis, und es erreicht sein Maximum nach ca. 48h. Die Halbwertszeit von 48h bedingt einen verhältnismäßig langsamen Abfall. Die Funktionen des CRP sind vielfältig und noch nicht eindeutig geklärt. *Faix et al.* beschrieben eine mögliche Aufgabe des CRP in der Bindung von Phospholipid-Komponenten pathologischer Mikroorganismen, so dass diese von Makrophagen eliminiert werden können [66]. *Wahl et al.* beschrieben die Funktionen des CRP als sowohl pro- als auch antiinflammatorisch. Beispielsweise führt CRP zur Aktivierung des Komplementsystems. Als antiinflammatorische Funktion sind die Hemmung der Neutrophilenadhäsion an peripheren Gefäßwänden und die Stimulierung von IL-1-Rezeptor-Antagonisten beschrieben [51].

Wie bereits erwähnt ist die Spezifität des CRP für SIRS/Sepsis relativ gering, da CRP sowohl bei einer lokalen Infektion oder einem Trauma, als auch bei einer systemischen Infektion gleichermaßen stark ansteigen kann. Bei einem Grenzwert von 50 mg/l zeigte sich bei einem sicheren mikrobiologischen Nachweis eine Spezifität von 72 % sowie eine verhältnismäßig hohe Sensitivität von 86 % für eine Sepsis. Aufgrund der guten Verfügbarkeit und der relativ kostengünstigen Bestimmung ist CRP zusammen mit WCC jedoch bisher der am häufigsten eingesetzte Marker im Monitoring von Entzündungen und nach operativen Eingriffen [51, 73, 74].

### **1.5.2 PCT – Procalcitonin**

PCT ist das Prohormon des Calcitonins, welches jedoch nicht in Calcitonin umgewandelt wird. Es ist ein 13 kD schweres Polypeptid, welches aus insgesamt 116 Aminosäuren besteht [51]. Im Rahmen einer Entzündungsreaktion wird die Sekretion von PCT durch die

proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF $\alpha$  initiiert. Es handelt sich somit um einen sekundären proinflammatorischen Marker. Als Bildungsorte des PCT werden die Leber, die Monozyten und neuroendokrinen Zellen diskutiert [51, 64, 66]. PCT führt durch die Hemmung der Cyclooxygenase zur Verminderung der Prostaglandin- und Thromboxan-Synthese. Dies bewirkt einen Abfall proinflammatorischer Zytokine [64]. Einige Autoren wie *Werner et al.* berichteten, dass die Höhe des PCT mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Sie sind der Meinung, dass virale, mykotische oder lokal begrenzte Infektionen durch niedrige PCT-Werte von systemischen Infektionen zu trennen sind. Sie raten jedoch auch dazu, PCT-Werte stets im Verlauf zu beobachten, da isoliert gemessene erhöhte PCT-Werte nicht interpretiert werden können [64]. *Wahl et al.* schätzen PCT nicht als spezifisch genug ein, um infektiöse SIRS (=Sepsis) von nicht infektiöser SIRS zu unterscheiden, berichteten jedoch, dass in der Mehrzahl der Studien die Serum-Konzentrationen von PCT mit einer schlechten Prognose der Patienten korrelieren [51, 66].

2006 wurde eine große Metaanalyse von *Uzzan et al.* durchgeführt, in der CRP und PCT bezüglich ihrer Aussagekraft zur Diagnose der Sepsis verglichen wurden. Es wurden 49 Studien miteinander verglichen und festgestellt, dass PCT dem CRP in der Diagnostik von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock überlegen ist. Laut dieser Metaanalyse sollte PCT in die Leitlinien für die Diagnose der Sepsis integriert werden [75].

Die Kinetik des PCT ist ähnlich der des IL-6. Nach Auftreten einer Bakteriämie kommt es nach ca. 4h zum Anstieg und nach ca. 12h wird ein Maximum erreicht. PCT hat eine Halbwertszeit von 24h, halb so lang wie die des CRP, wodurch PCT einen guten Verlaufsparemeter darstellen könnte [51].

### **1.5.3 WCC - Leukozyten**

WCC sind zwischen 7 und 20  $\mu\text{m}$  große Zellen, welche im Blut, im Knochenmark und im lymphatischen System zu finden sind. Die Lebensdauer reicht abhängig von der Art der Zellen von wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten. Die Bildung der WCC (Leukopoese) findet aus Stammzellen im roten Knochenmark statt. Diese differenzieren sich anschließend in unterschiedliche Zellpopulationen (Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten), welche alle unterschiedliche Aufgaben erfüllen (siehe Tabelle 8 und Abbildung 5) [76, 77]. Im Blut gesunder, erwachsener Menschen sind zwischen 4.000 bis 10.000 WCC/ $\mu\text{l}$  Blut enthalten [76]. WCC sind ein wichtiger Teil der Immunabwehr. Diese wird im Wesentlichen in die

unspezifische, angeborene Abwehr (überwiegend neutrophile und eosinophile Granulozyten) und in die spezifische, erworbene Abwehr (überwiegend Lymphozyten) eingeteilt [77].

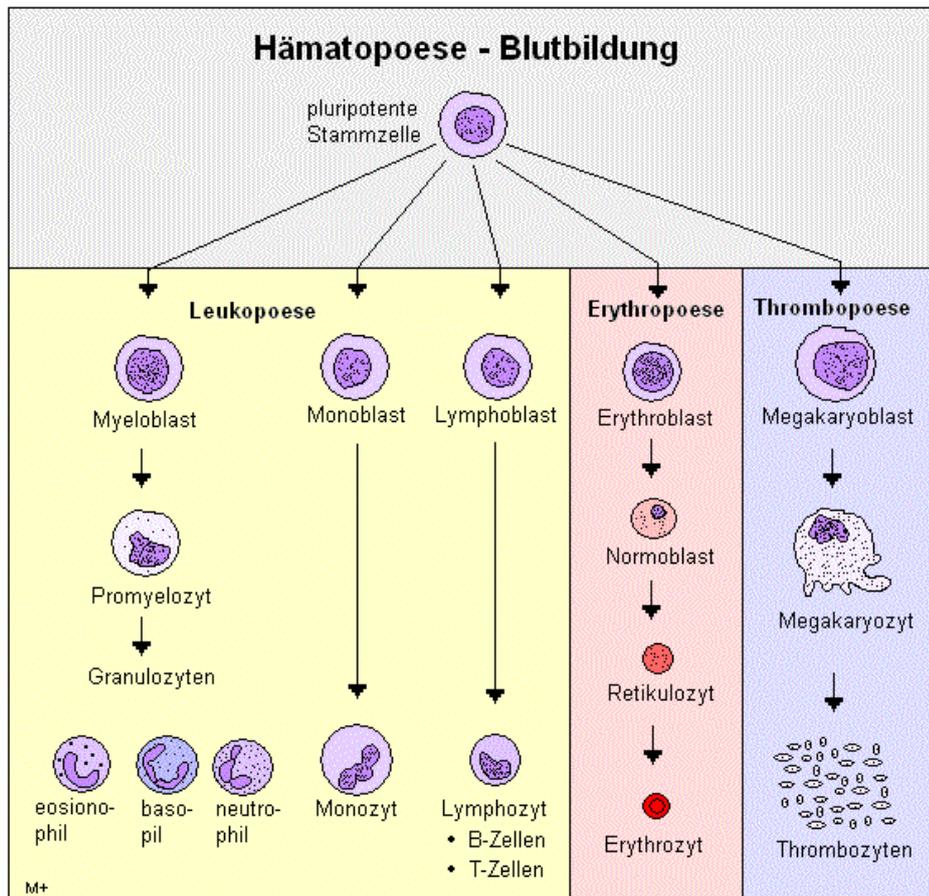


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Leukozytendifferenzierung (Leukopoese), nach [76]

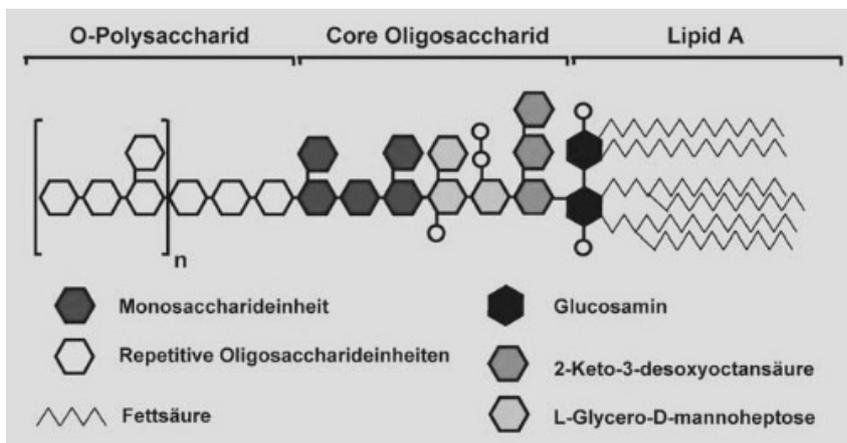
Untergruppen der WCC	Anteil [ % ]
Monozyten	4-10
Lymphozyten	20-50
Segmentkernige neutrophile Granulozyten	50-70
Stabkernige neutrophile Granulozyten	0-5
Eosinophile Granulozyten	0,5-7
Basophile Granulozyten	0-1,5

Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der WCC im peripheren Blut, nach [77]

### 1.5.4 Endotoxin

Endotoxin ist ein LPS, welches auf der Außenmembran gramnegativer Bakterien lokalisiert ist. Es besteht aus zwei Sacchariden und einem Lipidanteil, welchem die toxische Wirkung zugeschrieben wird (siehe Abbildung 6) [71]. Diese Humantoxizität wurde erstmals 1894

durch den Pathologen *Eugenio Centanni* beschrieben. Erst 1934 gelang es der Arbeitsgruppe des Franzosen *Boivin*, biologisch aktive Zellbestandteile zu isolieren und somit die pathogenen Wirkungen wie Fieber, Leukozytose, Dyspnoe, Hypoglykämie, Hypotension und Schock nachzuweisen. Durch die Arbeitsgruppe um *Rietschel et al.* wurde Endotoxin als LPS identifiziert und die pathogene Bedeutung des Lipidanteils beschrieben [71, 78]. Endotoxin besteht aus drei Teilen: Dem außen gelegenen O-Polysaccharid, welches zwischen unterschiedlichen Bakterien stark variieren kann, dem Core-Oligosaccharid, das aus 2-Keto-3-desoxyoctansäuremolekülen und Heptosemolekülen aufgebaut ist und der Lipidkomponente, Lipid A, welche kovalent mit dem Core-Oligosaccharid verknüpft ist. Die Lipid A-Struktur bildet die toxische Komponente der Struktur und besteht aus mehreren Fettsäuren, welche an zwei phosphorylierte Glucosaminreste gebunden sind [78].

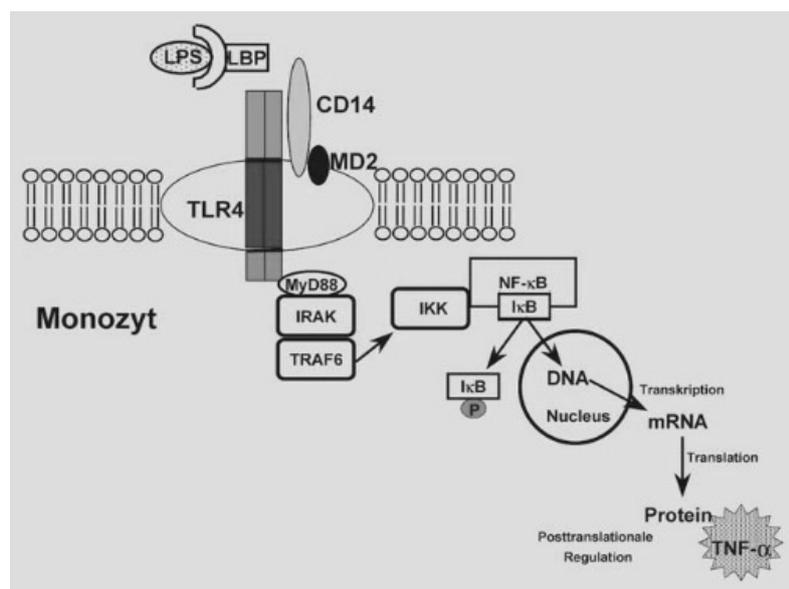


**Abbildung 6: Strukturformel von Endotoxin, nach [71]**

Endotoxine sind fest mit der Zellwand der Bakterien verknüpft und werden beim Zerfall der Bakterien freigesetzt. Freies Endotoxin bindet an das LPS-bindende Protein (LBP). Da es sich bei Endotoxin, wie oben bereits beschrieben, um ein PAMP handelt, wird es von Zellen des angeborenen Immunsystems wie z.B. Monozyten gebunden. Dies geschieht durch einen LPS-bindenden Rezeptor, den CD14-Rezeptor, welcher zusammen mit dem Adapterprotein MD2 und dem TLR4 (PRR) aggregiert. Das führt wiederum zur intrazellulären Aktivierung von proinflammatorischen Signaltransduktionskaskaden. Über die Phosphorylierung der inhibitorischen Untereinheit I $\kappa$ B kommt es zur Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B und zur Genexpression proinflammatorischer Zytokine wie TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , und IL-2. Diese bewirken eine Akute-Phase-Reaktion mit den Symptomen der Frühphase einer Sepsis (siehe Abbildung 7) [71]. Nach der künstlichen

Injektion von Endotoxin in Tierversuchen zeigten sich Fieber, Leukozytose, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotension, eine Abnahme des peripheren Widerstandes und Schock [64, 71, 78-80].

*Van Deventer et al.* gelang es 1990 mittels Bolusinjektion von 2 ng/kg Körpergewicht Endotoxin bei Menschen die frühe Kinetik der Zytokinproduktion und die klinischen Veränderungen darzustellen. Es zeigte sich nach Injektion von Endotoxin ein signifikanter Anstieg von TNF $\alpha$  gefolgt von einem Anstieg des IL-6. Proportional dazu wurde eine transiente Erhöhung der Körpertemperatur und der Herzfrequenz beschrieben. Anschließend kam es zu einer Aktivierung der Blutgerinnung, gemessen in einem Anstieg von Prothrombin-Fragmenten und Thrombin-Antithrombin-Komplexen. Es zeigte sich zudem eine Aktivierung der Endothelzellen durch Messung von Tissue plasminogen activator (t-PA) und des von-Willebrand-Faktors. Anschließend kam es zur Aktivierung des fibrinolytischen Systems. Auffallend zeigte sich in dieser Studie, dass es weder zu einer Ausschüttung von IL-1 noch zur Aktivierung des Komplementsystems kam [81].



**Abbildung 7: Signaltransduktion im Monozyten, modifiziert nach [71]**

Im Laufe der Jahrzehnte kam es zur Entwicklung dreier unterschiedlicher Tests zur Messung von Endotoxin. Neben dem Kaninchentest (rabbit pyrogen test), bei welchem die Körpertemperatur von Kaninchen nach Endotoxinexposition gemessen wurde, und dem Limulus amoebocyte lysate assay (LAL), welcher sehr ungenau und störanfällig zu sein schien, gelang 1998 die Entwicklung eines Immunassays zur Quantifizierung von Endotoxin in

Vollblut. Dank der einfachen Durchführbarkeit und der kurzen Testdauer von 30min setzte sich der EAA (Endotoxin activity assay) durch. Zum Wirkprinzip und zur Durchführung sei auf den Methodenteil verwiesen [79, 82-85].

### 1.5.5 Presepsin

Der CD14-Rezeptor ist ein hochaffines, multifunktionelles Zellmembran-Glykoprotein, welches als Rezeptor des LPS-LBP-Komplexes fungiert. Dieser wurde erstmals 1990 von *Wright et al.* beschrieben [86]. *Grunwald et al.* beschrieben 1992, dass dieser in membrangebundener (mCD14) und in löslicher (sCD14) Form vorläge [87]. Beim membrangebundenen CD14-Rezeptor handelt es sich um einen 54 kD großen, überwiegend auf Makrophagen und Monozyten exprimierten Rezeptor, welcher mit einem Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker verbunden ist und mit dem TLR4 und MD2 (Lymphocyte antigen 96) zusammen einen Rezeptorkomplex bildet. Nach Bindung des LPS-LBP-Komplexes werden über Phosphorylierung zahlreicher Thyrosinkinase Myeloidzellen aktiviert und über NF $\kappa$ B die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  und IL-2 initiiert (siehe Abbildung 8) [88-92].

Der lösliche CD14-Rezeptor (sCD14) befindet sich im Plasma, bindet ebenfalls LPS-LBP-Komplexe und aktiviert Zellen, welche keinen membrangebundenen CD14-Rezeptor besitzen, wie z.B. Endothel- und Epithelzellen. Von sCD14 gibt es zwei unterschiedliche Isoformen, eine 49 kD große und eine 55 kD große, welche beide keinen GPI-Anker besitzen [88]. Der kleinere Subtyp wird durch Proteolyse von der membrangebundenen Form abgespalten, wodurch das C-terminale Ende mit dem GPI-Anker verlorenght. Die größere Isoform wird durch bisher unbekannte Mechanismen direkt von Zellen synthetisiert, jedoch ebenfalls ohne GPI-Anker [89, 90].

Bei Presepsin handelt es sich um einen 13 kD großen, aus 64 Aminosäuren bestehenden Subtyp des löslichen CD14-Rezeptors (sCD14-ST). Presepsin wurde erstmals 2004 als potentieller Sepsismarker beschrieben [90, 91]. Es ist das verkürzte N-terminale Ende des sCD14, welches auf noch nicht endgültig geklärte Weise durch Proteasen wie Cathepsin D abgespalten wird (siehe Abbildung 8) [93]. Des Weiteren wird angenommen, dass die Produktion von Presepsin abhängig von der zellulären Phagozytose nach bakterieller Aktivierung der Makrophagen ist und somit Presepsin einen indirekten Sepsismarker darstellen könnte. Die biologische Funktion von Presepsin ist bisher unklar. Man weiß jedoch,

dass Presepsin im Gegensatz zu mCD14 und sCD14 nicht an LPS bindet [91, 94-98]. *Endo et al.* konnten in ihren Studien beobachten, dass Presepsin unabhängig von LPS ansteigt und deshalb im Gegensatz zu PCT, CRP und IL-6 einem anderen Produktionsmechanismus unterliegt [97, 99].

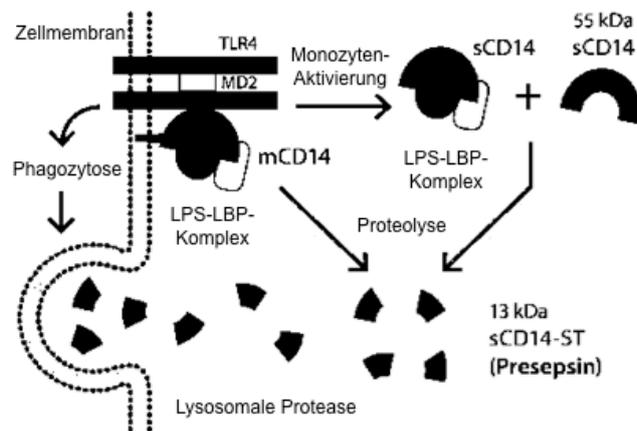


Abbildung 8: Hypothetischer Mechanismus der Presepsin-Sekretion, modifiziert nach [93]

## 1.6 Fragestellung

Wie in der Einführung bereits erwähnt, war es das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit, das postoperative Monitoring von Patienten nach kolorektalen Eingriffen mit Hilfe von Biomarkern zu verbessern und postoperative intraabdominelle septische Komplikationen frühzeitig zu detektieren. Es wurden dazu bereits etablierte Biomarker, wie WCC, CRP und PCT mit experimentellen Biomarkern, wie Presepsin und Endotoxin in ihrem postoperativen Verlauf nach kolorektalen Eingriffen verglichen. Die beschriebenen Biomarker werden in der folgenden Studie auf ihre prognostische und diagnostische Wertigkeit bezüglich der frühzeitigen Diagnosefindung einer AI oder IASC untersucht und miteinander verglichen. Der Fokus wurde in dieser Studie auf die Untersuchung der Werte am dritten und vierten postoperativen Tag (POD) gelegt. Zum einen erfolgte dies, weil in der statistischen Auswertung die Biomarker an den beschriebenen Tagen ihre beste Aussagekraft zeigten, und zum anderen, da das Ziel dieser Studie ist, die postoperative septische Komplikation frühzeitig zu detektieren.

## 2 Patienten, Material und Methoden

### 2.1 Patientenrekrutierung

#### 2.1.1 Vorbereitung

Um die soeben beschriebene Fragestellung zu prüfen, wurde eine prospektive, Non-AMG, Non-MPG, ex-vivo Studie durchgeführt. Nachdem diese von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München als ethisch-rechtlich unbedenklich eingestuft wurde, konnte mit der Patientenrekrutierung begonnen werden (Studennummer 239-13).

Die Phase der Patientenrekrutierung erstreckte sich von Juni 2013 bis September 2014. In diesem Zeitraum wurden 69 Patienten in die Studie eingeschlossen. Aufgrund von fehlenden Daten oder Studienabbruch mussten 8 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden. Somit erfolgte die statistische Auswertung mit 61 Patienten.

#### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die für die Studie geltenden Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 9).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen und Männer im Alter &gt; 18 Jahren mit operationspflichtiger, elektiver kolorektaler Erkrankung</li> <li>• Freiwillige Einwilligung zur Teilnahme an der Studie</li> <li>• Operative Intervention mit Durchführung einer intestinalen Anastomose im Bereich des Kolorektums</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie</li> <li>• Fehlende oder mangelnde Deutschkenntnisse</li> <li>• Nicht geschäftsfähige Patienten (Entmündigung/Bewusstseinstäubung),</li> <li>• Einschränkung der Fähigkeit zur Äußerung des eigenen Willens, z.B. durch                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– Behinderung</li> <li>– Unterbringung in einer Anstalt aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung</li> <li>– Fehlende oder nachträglich zurückgezogene Einwilligung</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.1.3 Studiendurchführung

Mit Erfüllung der Einschlusskriterien und fehlender Erfüllung der Ausschlusskriterien sowie mündlicher und schriftlicher Aufklärung der Patienten durch einen approbierten Arzt mit Kenntnissen in good clinical practice (GCP) erfolgte bei schriftlich festgehaltenem Einverständnis des Patienten eine Aufnahme in die Studie. Die Aufklärung erfolgte spätestens 24h vor der Operation.

Die Patienten wurden pseudonymisiert in die Studie aufgenommen und jedem der Patienten wurde eine Patienten-ID (ANA01, ANA02,...) zugeordnet. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom Tag vor der Operation (Tag 0) bis eine Woche nach der Operation (Tag 1,2,3,4,5,...), (siehe Abbildung 9). Da sich die Patienten, abhängig von ihrem präoperativen Gesundheitszustand, dem durchgeführten Eingriff und einem eventuellen Eintreffen einer postoperativen Komplikation unterschiedlich schnell erholten, variierte der Beobachtungszeitraum zwischen sechs und elf Tagen.

Während der gesamten Studiendurchführung wurden die Grundsätze der guten klinischen und Laborpraxis eingehalten.

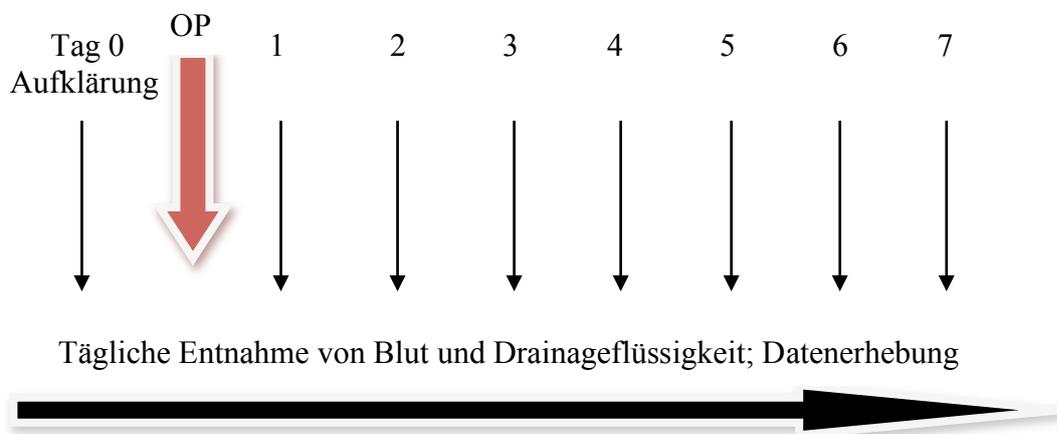


Abbildung 9: Entnahmeschema der Patientenproben

### 2.1.4 CRF – Case Report Form

Zur einheitlichen Dokumentation der erhobenen Daten wurde für jeden Patienten zu Beginn der Studie ein „Case Report Form“ angelegt. In diesem Dokument wurden täglich alle erhobenen Daten schriftlich dokumentiert. Diese Informationen wurden zusätzlich elektronisch abgespeichert.

## 2.2 Geräte und Material

### 2.2.1 Blutentnahme

S-Monovette® 9ml K3E	SARSTEDT AG & CO., Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® 7,5ml Z	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® 3ml 9NC	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® 2,7ml FE	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
Safety-Multifly®-Kanüle	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
Multi-Adapter	SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland

**Tabelle 10: Geräte und Materialien zur Blutentnahme**

### 2.2.2 Plasmagewinnung und Blutverarbeitung

Tischzentrifuge, Hettich Rotanta/S	Hettich AG, Bäch, Schweiz
Tischzentrifuge, Hettich Rotanta 460R	Hettich AG, Bäch, Schweiz
Sicherheitssterilwerkbank Klasse II, BSB 6	Flow Laboratories, Meckenheim, Deutschland
Vortex Mixer VX100, Labnet	Woodbridge (NJ), USA
CryoTubes™ Vials 1ml, Nunc A/S,	Thermo Fischer Scientific, Roskilde, Dänemark

**Tabelle 11: Geräte und Materialien zur Plasmagewinnung und Blutverarbeitung**

### 2.2.3 Pipetten und Pipettenspitzen

Eppendorf Research, 0,5µl-10µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Research, 10µl-100µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Eppendorf Research, 100µl-1000µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
epTIPS 0,5-20µl, 2-200µl, 50-1000 µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
TipONE 100µl Filter Tips (endotoxinfrei)	Starlab GmbH, Ahrensburg, Deutschland
TipONE 1000µl Filter Tips (endotoxinfrei)	Starlab GmbH, Ahrensburg, Deutschland

**Tabelle 12: Geräte und Materialien; Pipetten und Pipettenspitzen**

### 2.2.4 Durchflusszytometrie

BD Falcon™ 5ml, Round Bottom Tubes	BD Biosciences, Erembodegem, Belgien
Wasserbad, MGW Lauda MS, MGW Lauda	Lauda-Königshofen, Deutschland
Coulter® Isoton® II Diluent	Beckman Coulter Inc., Brea, USA
Coulter Clenz® Cleaning Agent	Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
OptiLyse C, Lysing Solution	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich
Dulbecco's Phosphate-buffered-saline (DPBS)	PAN™ Biotech GmbH, Aidenbach, Deutschland
Durchflusszytometer, COULTER® EPICS XL™ with ADC	Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA

**Tabelle 13: Geräte und Materialien zur Durchführung der Durchflusszytometrie**

### 2.2.5 Antikörperkonjugate

IgG1-PC5 (Mouse)	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich
IgG2a-FITC (Mouse)	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich
IgG2a-ECD (Mouse)	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich
HLA-DR-PC5	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich
CD14-ECD	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich
CD45-PC5	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich
CD14-FITC	Beckman Coulter Inc., Marseille, Frankreich

**Tabelle 14: Geräte und Materialien; Antikörperkonjugate**

### 2.2.6 EAA – Endotoxin Activity Assay

Incubating Mini Shaker, VWR International LLC	West Chester, PA, USA
Smartline EAA Luminometer	Berthold Detection Systems GmbH, Pforzheim, Deutschland
Endotoxin Activity Assay® Kit	Spectral Diagnostics Inc., Toronto, Kanada
EAA Reagent	Spectral Diagnostics Inc., Toronto, Kanada

**Tabelle 15: Geräte und Materialien zur Durchführung des EAA**

### 2.2.7 Pathfast - Presepsinmessung

Pathfast, Compact ImmunoAnalyzer	Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland
Pathfast, Cartridges	Mitsubishi Chemical Europe GmbH, Düsseldorf, Deutschland
Pathfast, Tip	Mitsubishi, Kagaku Iatron, Inc., Tokyo, Japan

**Tabelle 16: Geräte und Materialien zur Durchführung der Presepsin-Messung**

## 2.3 Durchführung und Methoden

### 2.3.1 Blutgewinnung und Verarbeitung

Die Blutentnahmen erfolgten abgesehen vom präoperativen Blut, welches abhängig vom Stationsalltag bei Aufnahme in die Studie abgenommen wurde, standardisiert nüchtern zwischen 6:30-9:00 Uhr, um eine eventuelle circadiane Rhythmik auszuschließen. Das Blut wurde abhängig von den Zugängen des Patienten entweder mittels Punktion einer peripheren Vene, aus einem zentralen Venenkatheter oder einem arteriellen Gefäßkatheter steril entnommen.

Das tägliche Abnahmevolumen betrug maximal 30 ml und setzte sich folgendermaßen zusammen:

- 2 Röhrchen EDTA-Plasma
- 1 Röhrchen Serum
- 1 Röhrchen Citrat-Plasma

Aus dem entnommenen Blut wurden abgesehen von Endotoxin und Presepsin die Parameter PCT, CRP, WCC im Institut für Laboratoriumsmedizin der Universität München im Rahmen der etablierten klinischen Routinediagnostik bestimmt.

Das Serumröhrchen, welches nach der Blutentnahme 30 min bei Raumtemperatur gelagert wurde, das Citrat-Röhrchen und eines der beiden EDTA-Röhrchen, wurden im Labor zentrifugiert und das Plasma bzw. Serum anschließend bei -80 °C kryokonserviert. Das Vollblut aus dem zweiten EDTA-Röhrchen wurde innerhalb von zwei Stunden nach der Blutentnahme dazu verwendet, den EAA und das fluorescence-activated cell sorting (FACS) durchzuführen und anschließend auch zentrifugiert und das Plasma bei -80 °C kryokonserviert.

Für die Messung des Presepsin wurde ausschließlich kryokonserviertes Plasma verwendet.

### **2.3.2 Endotoxin-Activity Assay**

Der EAA® ist ein Chemolumineszenz-Assay zur Messung von LPS in Vollblut. Er beruht auf dem Prinzip der physiologischen Produktion von Sauerstoffradikalen durch neutrophile Granulozyten. Diese werden bei Anwesenheit von LPS-anti-LPS-Komplexen und Zymosan über C1- und C3-Rezeptoren stimuliert und zur Bildung von reaktiven Sauerstoffmolekülen angeregt. Diese reagieren wiederum mit Luminol in einer Lichtreaktion, was photometrisch gemessen wird.

Die Endotoxin-Messung mit dem EAA umfasst eine ca. 30 minütige Messung, welche sich in zwei Pipettierschritte und darauf folgende Inkubationen gliedert. Man benötigt für die Messung einer Probe ein EAA-Kit, welches aus acht Proben-Röhrchen und dem EAA-Reagenz besteht. Die Röhrchen setzen sich zusammen aus einem Aliquot-Röhrchen, einem LPS-Max Röhrchen (Positivkontrolle, enthält 2,5 ng Endotoxin von E.coli 055:B5) und drei, jeweils doppelt vorhandene Teströhrchen (Doppelbestimmung), in denen die Lumineszenz-Reaktion abläuft. Das erste Röhrchen, bei der es sich um die Negativkontrolle handelt, enthält Luminol und Zymosan. Das zweite und dritte Röhrchen enthalten zusätzlich 1,0-2,0 µg anti-Endotoxin-Antikörper (siehe Abbildungen 10 und 11).



**Abbildung 10 (links) und 11 (rechts): EAA Pipettierschema, EAA Messkit, nach [100]**

Die Messungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert als Ergebnis verwendet.

Bei allen Pipettiervorgängen wurden wie im ersten Schritt pyrogenfreie Pipettenspitzen verwendet, um eine exogene Kontamination mit Endotoxin zu verhindern.

Nach Blutentnahme wurde die Endotoxin-Messung innerhalb von zwei Stunden durchgeführt, um eventuell auftretende Verfälschungen der Messwerte zu vermeiden. Dazu wurden im ersten der beiden Schritte jeweils 500 µl Patientenblut mittels pyrogenfreier Pipettenspitzen in das Aliquot- und das LPS-Röhrchen pipettiert. Diese wurden 10 Sekunden im Schüttler behandelt und anschließend im Kreisschüttler zehn Minuten bei 300 U/min und 37 °C inkubiert. Währenddessen wurden die übrigen sechs Röhrchen mit 1000 µl EAA-Reagenz befüllt. Im zweiten Schritt wurde nach kurzer Behandlung im Schüttler aus dem Aliquot-Röhrchen jeweils 40 µl Blut in Röhrchen eins und zwei pipettiert. Aus dem LPS-Röhrchen wurden 40 µl Blut in die verbleibenden Röhrchen pipettiert. Anschließend wurden alle sechs Röhrchen im Schüttler gemischt und 15 Minuten im Kreisschüttler bei 300 U/min und 37 °C inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurden die Röhrchen nach kurzem Mixen im Schüttler hintereinander im Luminometer auf ihre Chemilumineszenz untersucht. Das Gerät erstellte mit Hilfe einer Neutral-Messung (erstes Röhrchen) und einer Messung der maximalen LPS-Stimulation, im Sinne einer Positivkontrolle, (drittes Röhrchen) eine Eichkurve, mit deren Hilfe ein Wert für die Leuchtintensität der Probe im zweiten Röhrchen und somit für die relative Endotoxin-Konzentration ermittelt werden kann.

### 2.3.3 Presepsin

Pathfast<sup>TM</sup>-Presepsin ist ein Gerät zur Umsetzung eines Chemolumineszenz-Enzym-Immunoassay zur quantitativen Messung von Presepsin in Vollblut oder Plasma. Es handelt sich um einen sogenannten „Point-of-Care-Testing-Analyzer“, welcher zur schnellen (Dauer

einer Messung beträgt ca. 15 min) und leichten Anwendung auf Intensivstationen konzipiert wurde.

Für die Messungen benötigt man Reagenzkartuschen, welche aus 16 Vertiefungen bestehen. Einige beinhalten bereits für die Reaktion notwendige Reagenzien, welche in der folgenden Tabelle ausgeführt werden (siehe Tabelle 17).

Nr. der Vertiefung	Inhaltsstoff	Menge
2	alkalische Phosphatase konjugierter, polyklonaler Presepsin-AK MES (2-Morpholinethansulfonsäure, Monohydrat)-Puffer Na-Azid	50 µl   <0,1 %
7	monoklonaler Presepsin-AK, ummantelt magnetische Partikel MES (2-Morpholinethansulfonsäure, Monohydrat)-Puffer	50 µl
13	Chemolumineszenz-Substrat	100 µl
11	Probenverdünnungspuffer Tris-Puffer Na-Azid	50 µl  <0,1 %
3,4,5	Waschpuffer MOPS (3-Morpholinpropansulfonsäure)-Puffer Na-Azid	50 µl  <0,1 %

**Tabelle 17: Inhalt der Reagenzkartuschen**

Angaben des Herstellers und Ergebnisse eigener Vorarbeiten zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Presepsin-Konzentration in Proben aus Frischplasma gemessenem und kryokonserviertem Plasma, so dass aus Proben beider Aufbereitungsformen Messungen erfolgten. Um dennoch Abweichungen durch Messungen aus beiden Aufbereitungsformen zu verhindern, wurden nach Abschluss der Patientenrekrutierungsphase alle Proben aus kryokonserviertem Plasma erneut bestimmt.

Dazu wurden die gefrorenen Proben langsam auf Eis von -80 °C aufgetaut. Es wurde darauf geachtet, dass das Plasma vollständig aufgetaut und frei von Fibrinfäden oder -klumpen war.

Es wurden 100 µl Plasma in die Reagenzkartusche pipettiert und es wurde die Probe im „Pathfast<sup>TM</sup>-Analyzer“ mit Presepsin-Antikörpern, welche mit alkalischer Phosphatase überzogen sind, und mit magnetischen Partikeln, welche mit Presepsin-Antikörpern

ummantelt sind, inkubiert. Dabei bildete sich ein Immunkomplex aus Presepsin, Presepsin-Antikörper und magnetischem Partikel. Anschließend wurden die ungebundenen Substanzen magnetisch entfernt und ein Chemilumineszenz-Substrat hinzugefügt. Daraufhin wurde die erzeugte Lumineszenzintensität gemessen und mit Hilfe einer vom Gerät erstellten Eichkurve die Presepsin-Konzentration bestimmt (siehe Abbildung 12).

Es erfolgte alle 30 Tage eine Kalibrierung.

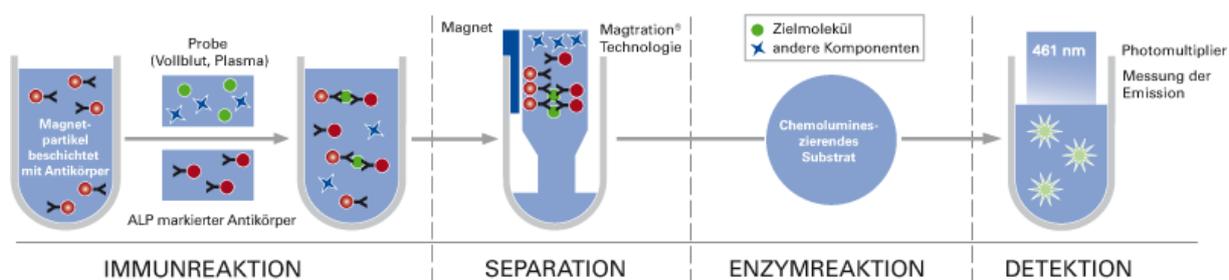


Abbildung 12: Pathfast Testprinzip, nach [101]

### 2.3.4 Statistische Auswertung

#### Deskriptive-Analyse

Bei der deskriptiven Auswertung wurden Zahlen, Prozentzahlen, Medianwerte, Variationsweiten, sowie die Standardabweichung angegeben. Die statistischen Tests, welche zum Vergleich von Häufigkeiten verwendet wurden, waren der  $X^2$ -Test und der exakte Fisher-Test. Stetige nicht-parametrische Werte wurden mit dem Mann-Whitney U Test bearbeitet.

Sowohl die statistische Datenanalyse, als auch die graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels SPSS (IBM, Version 23.0, Chicago, Ill, USA) und R. Folgende R packages wurden verwendet: haven, ggplot2, ggparallel, RColorBrewer, plyr, dplyr, MASS, proC.

#### Graphische Darstellung des postoperativen Verlaufes

In den von uns erstellten Verlaufskurven sind der Mittelwert und die Standardabweichung am Tag vor der Operation (Tag 0) und an den POD 1-9 graphisch dargestellt. Mit Hilfe der rot-weiß gestrichelten Linie ist der Normbereich des jeweiligen Parameters dargestellt. Diese Graphen wurden für alle untersuchten Biomarker erstellt. Es wurden jeweils komplikationslose Verläufe mit Verläufen von Patienten mit AI verglichen. Eben solche Graphen wurden für die Verläufe mit IASC erstellt.

### **Boxplot-Analyse**

Ein Boxplot ist ein Diagramm, welches zur grafischen Darstellung der Verteilung mindestens ordinalskalierten Werte verwendet wird. Ein Boxplot besteht aus einer Box und zwei Linien. Die Box beinhaltet die mittleren 50 % der Daten und wird durch eine Linie, den Median, in das obere und das untere Quartil geteilt. Die Länge der Box ergibt den Interquartilsabstand (IQR), welcher ein Maß für die Streuung der Daten ist. Durch die Linien, auch Antennen genannt, werden die Werte, welche außerhalb der Box liegen, dargestellt.

### **ROC-Analyse**

Die receiver-operating-characteristic-analyse (ROC-Analyse) ist eine Methode, bei der für jeden möglichen Parameterwert die Sensitivität (richtig Positive) und die Spezifität (falsch Positive) gemessen und diese mit Hilfe einer ROC-Kurve dargestellt wird. Die Sensitivität wird hierbei auf der y-Achse dargestellt. Auf der x-Achse wird 1-Spezifität aufgetragen. Unter optimalen Bedingungen ergibt sich hierbei eine Kurve, welche zu Beginn annähernd senkrecht verläuft, somit die Sensitivität annähernd 100 % beträgt, bei einer Rate von falsch-Positiven von annähernd 0 %. Eine annähernd diagonal verlaufende Kurve deutet auf einen Zufallsbefund hin, da die Anzahl der richtig-Positiven der Anzahl der falsch-Positiven entspricht.

Zur Berechnung der Qualität eines Parameters wird die Fläche unterhalb der Kurve berechnet (AUC, area under the curve). Diese kann einen Wert zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei die Qualität des Parameters mit steigender Zahl zunimmt. Die Aussagekraft eines Tests wird wie folgt definiert:

- $ROC = 0,5$ : keine Diskrimination
- $0,7 \leq ROC < 0,8$ : akzeptable Diskrimination
- $0,8 \leq ROC < 0,9$ : exzellente Diskrimination
- $ROC > 0,9$ : überragende Diskrimination [102, 103].

Der Youden-Index ist ein Kennwert, mit dessen Hilfe es möglich ist, den Grenzwert eines Parameters zu ermitteln, um Ergebnisse einer Messung in zwei Gruppen zu teilen. Der Youden-Index wird mit Hilfe von Sensitivität und Spezifität errechnet (Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1). Der Youden-Index kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je näher an 1 der Wert liegt, desto besser ist die Trennung der Gruppen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Analyse

In die Studie wurden insgesamt 69 Patienten eingeschlossen. 8 Patienten mussten aufgrund von Studienabbruch oder fehlenden Daten von der Studie ausgeschlossen werden. Insgesamt wurde somit die statistische Auswertung mit 61 Patienten durchgeführt. Die Patientencharakteristika werden in der folgenden Tabelle beschrieben (siehe Tabelle 18).

Das durchschnittliche Alter unseres Patientenkollektivs betrug 63 Jahre. 61 % der Patienten waren männlich, 39 % der Patienten weiblich. Der BMI betrug durchschnittlich 26 kg/m<sup>2</sup>, der Charleston Index lag im Durchschnitt bei 3,9 Punkten und der ASA Score war bei 49 % der Patienten größer als 2.

39 % der Patienten erhielten eine tiefe anteriore Rektumresektion, 34 % eine Sigmaresektion, 13 % eine Hemikolektomie rechts, 5 % eine Proctokolektomie und 8 % eine andere kolorektale Operation. Die Indikation, weshalb eine Operation durchgeführt wurde, war bei 67 % eine maligne Erkrankung, bei 26 % eine Divertikulose oder Divertikulitis, und bei 7 % eine chronisch entzündliche Darmerkrankung.

Die OP-Dauer betrug durchschnittlich 215 Minuten. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgte in 20 % des Patientenkollektivs.

Bei 21 % der Patienten wurde eine IASC diagnostiziert, bei 14 % eine AI. Die Diagnose der postoperativen Komplikation wurde im Durchschnitt am fünften POD gestellt.

Keiner der Patienten verstarb innerhalb der ersten 90 Tage.

<b>Parameter</b>	<b>Alle Patienten N (%)</b>
<i>N (%)</i>	61 (100)
<b>Alter</b>	63 [23-84]
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	37 (61)
Weiblich	24 (39)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26 [16-41]
<b>Charlson Index (CCI)</b>	3,9 ± 3,2
<b>ASA &gt; 2</b>	30 (49)
<b>Art der Resektion</b>	
Tiefe anteriore Rektumresektion	24 (39)
Sigmaresektion	21 (34)
Hemikolektomie rechts	8 (13)
Proctokolektomie	3 (5)
Andere	5 (8)
<b>Indikation</b>	
Maligne Erkrankung	41 (67)
Divertikulose/Divertikulitis	16 (26)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung	4 (7)
<b>OP Dauer (min)</b>	215 ± 86
<b>Neoadjuvante Radiochemotherapie</b>	12 (20)
<b>Klinische Symptome POD 3</b>	
Fieber	8 (13)
Tachykardie	5 (8)
Arterielle Hypotension	5 (8)
Glasgow coma scale	14.9 ± 0.4
<b>Klinische Symptome POD 4</b>	
Fieber	11 (18)
Tachykardie	5 (8)
Arterielle Hypotension	5 (8)
Glasgow coma scale	14.9 ± 0.4
<b>Komplikationen insgesamt</b>	18 (29)
<b>IASC</b>	13 (21)
<b>AI</b>	9 (14)
<b>Major AI</b>	5 (8)
<b>Postoperativer Tag der Diagnose (POD)</b>	5.2 ± 2.1

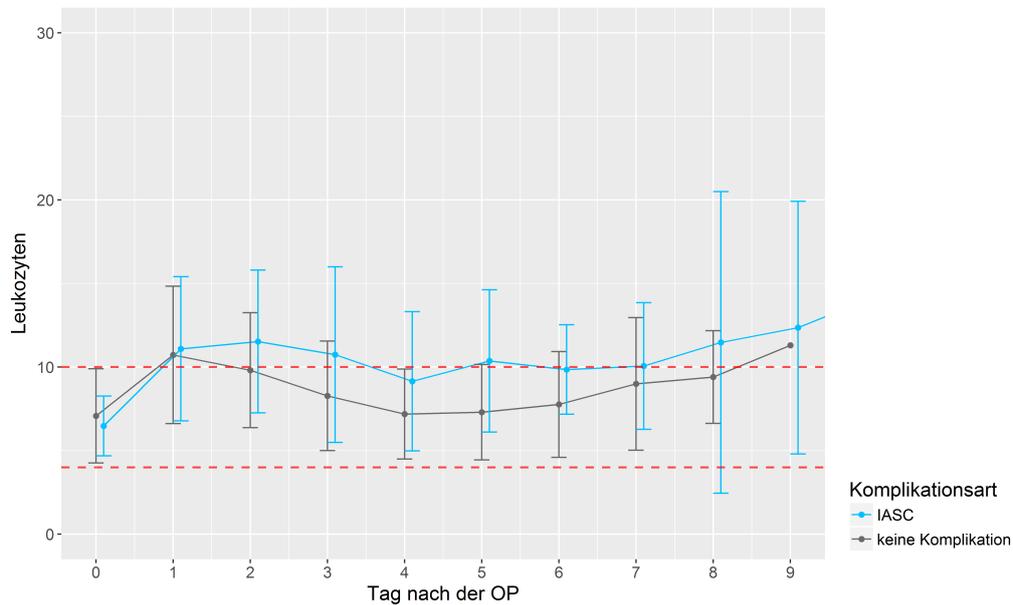
Tabelle 18: Patientencharakteristika

### 3.1.1 WCC – Leukozyten

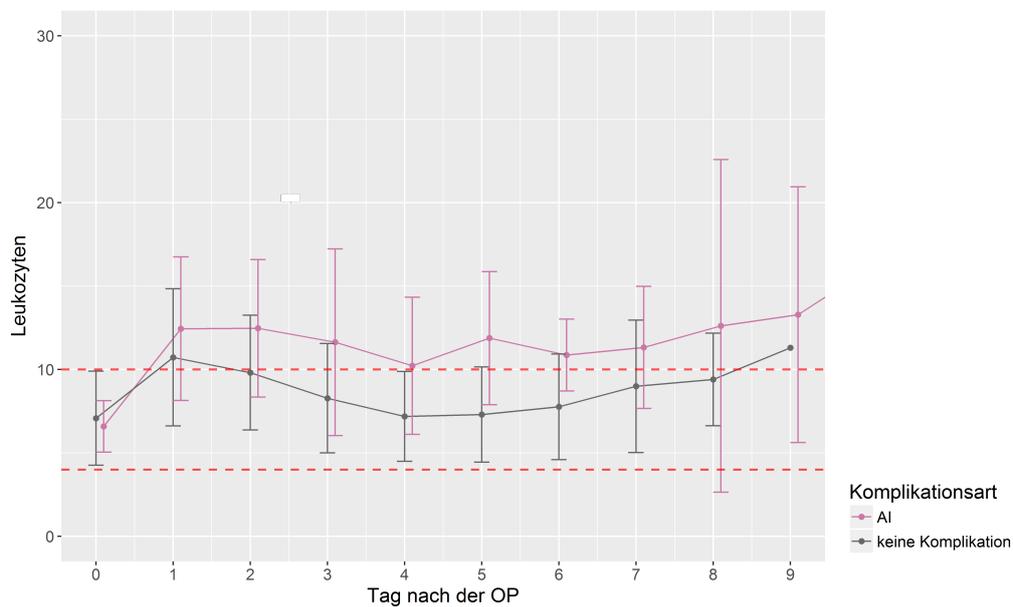
In der graphischen Auswertung der postoperativen WCC-Konzentrationen zeigt sich ein Auseinanderweichen der Werte ab dem zweiten POD zwischen Patienten mit IASC und

## Ergebnisse

Patienten ohne septische Komplikation (siehe Abbildung 13) und ein Auseinanderweichen der Werte ab dem ersten POD zwischen Patienten mit AI und Patienten ohne septische Komplikation (siehe Abbildung 14).



**Abbildung 13: postoperativer Verlauf der WCC-Konzentration [G/l]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich der WCC (4-10 G/l) dar**



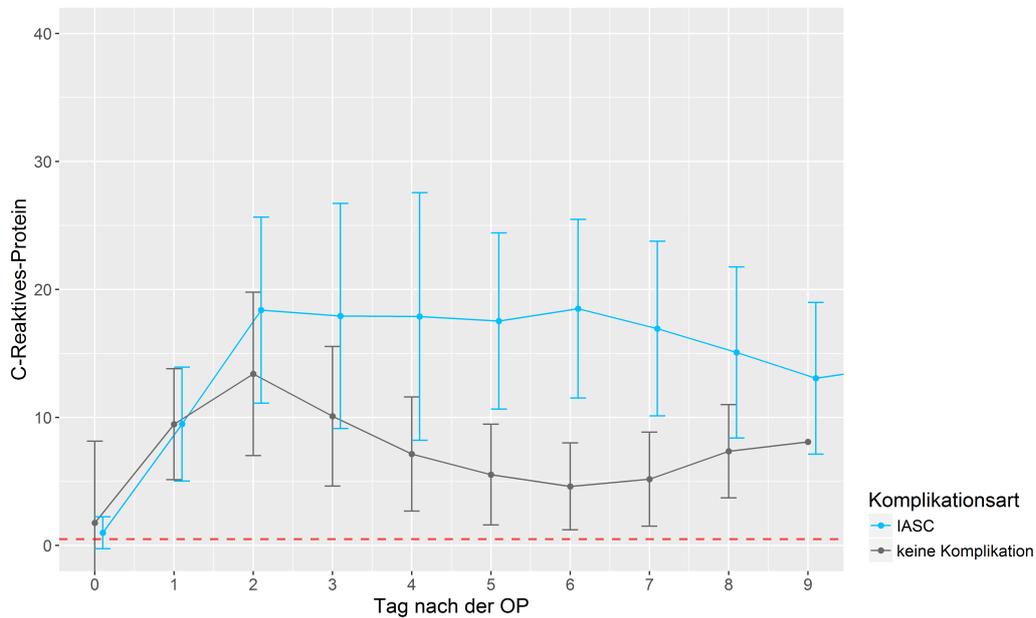
**Abbildung 14: postoperativer Verlauf der WCC-Konzentration [G/l]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich der WCC (4-10 G/l) dar**

### 3.1.2 CRP – C-Reaktives Protein

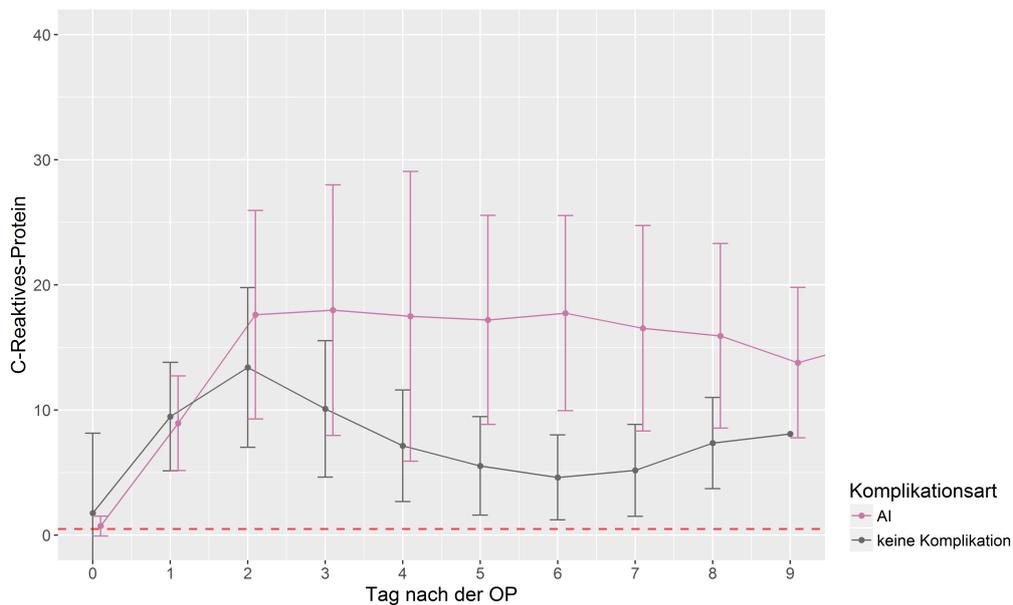
In den Abbildungen 15 und 16 wird die postoperative CRP-Konzentration dargestellt. Es zeigt sich ein deutliches Auseinanderweichen der Werte ab dem zweiten POD zwischen Patienten

## Ergebnisse

mit IASC und Patienten ohne septische Komplikation und auch zwischen Patienten mit AI und Patienten ohne septische Komplikation.



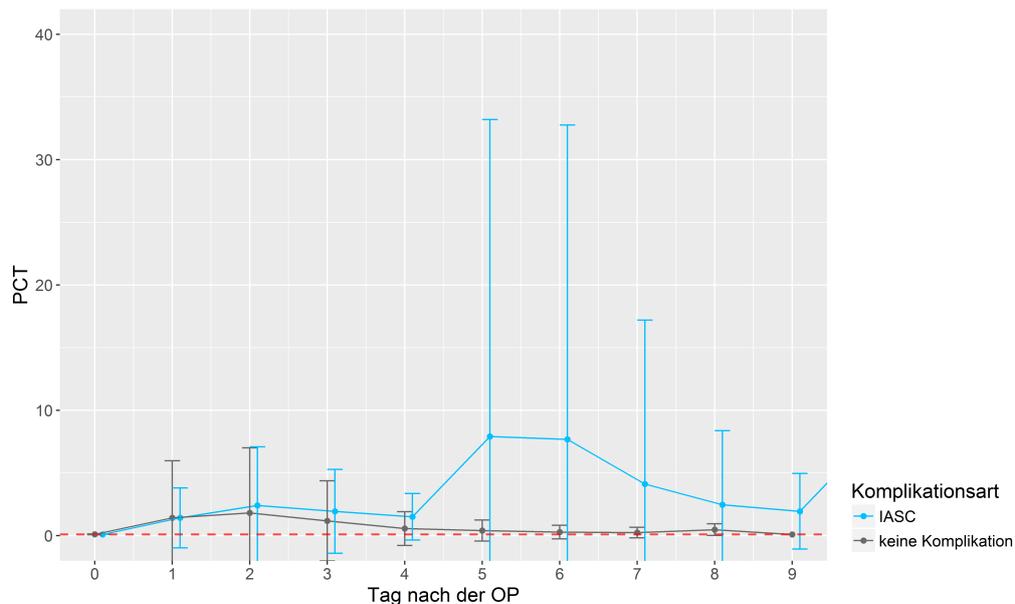
**Abbildung 15: postoperativer Verlauf der CRP-Konzentration [mg/dl]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des CRP (< 0,5 mg/dl) dar**



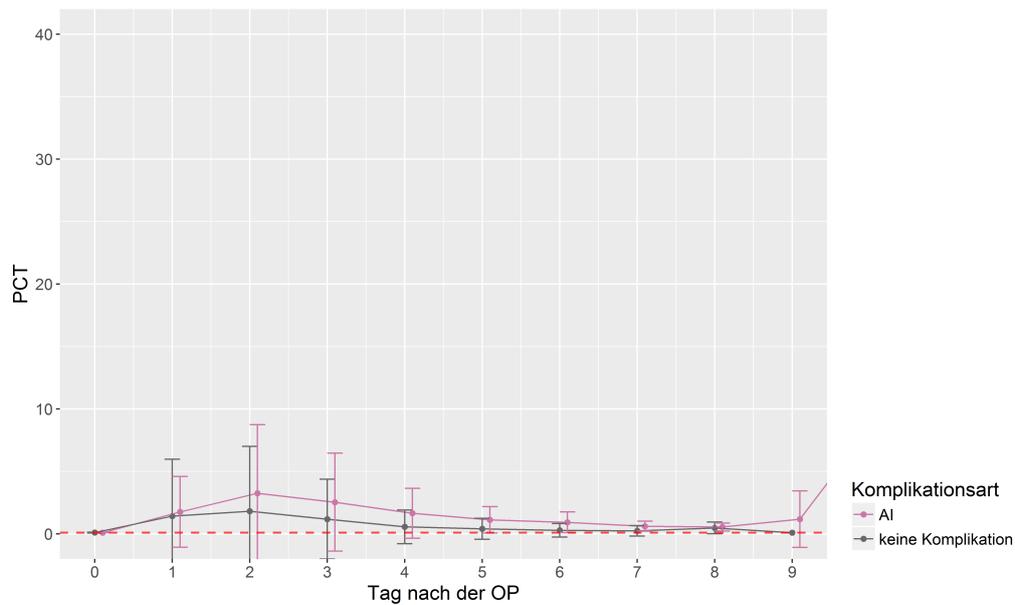
**Abbildung 16: postoperativer Verlauf der CRP-Konzentration [mg/dl]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des CRP (< 0,5 mg/dl) dar**

### 3.1.3 PCT – Procalcitonin

Der Verlauf der postoperativen PCT-Konzentration wird in den Abbildungen 17 und 18 graphisch dargestellt. Ab dem vierten POD zeigt sich ein deutlicher Anstieg der PCT-Konzentration bei Patienten mit IASC im Vergleich zu Patienten ohne septische Komplikation. Bei Patienten mit AI ist dieser Anstieg nicht zu beobachten. Es zeigen sich große Standardabweichungen bei der Darstellung der Patienten mit AI und IASC.



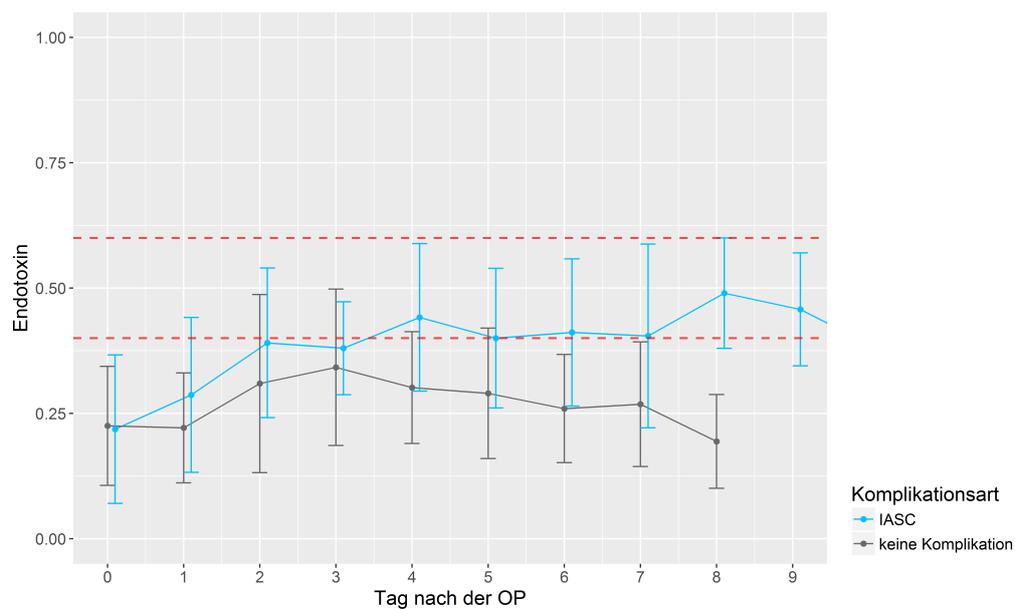
**Abbildung 17: postoperativer Verlauf der PCT-Konzentration [ng/ml]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des PCT ( $< 0,1 \text{ ng/ml}$ ) dar**



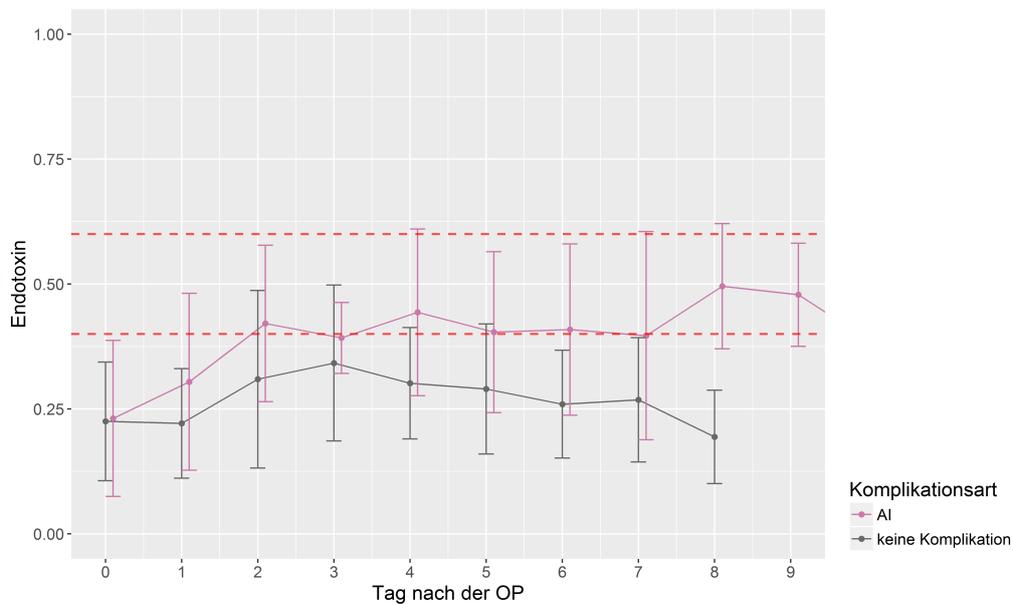
**Abbildung 18: postoperativer Verlauf der PCT-Konzentration [ng/ml]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des PCT (< 0,1 ng/ml) dar**

### 3.1.4 Endotoxin

In der graphischen Auswertung der postoperativen Endotoxin-Konzentration kann ein geringes Auseinanderweichen der Werte ab dem ersten POD zwischen Patienten mit IASC und AI und Patienten ohne septische Komplikation beobachtet werden, wobei es auch bei Patienten ohne Komplikation zu einem Anstieg kommt (siehe Abbildungen 19 und 20).



**Abbildung 19: postoperativer Verlauf der Endotoxin-Konzentration [RLU]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Endotoxin (Low level  $\leq 0,39$  RLU, Middle level 0,40-0,59 RLU, High level  $\geq 0,6$  RLU) dar**

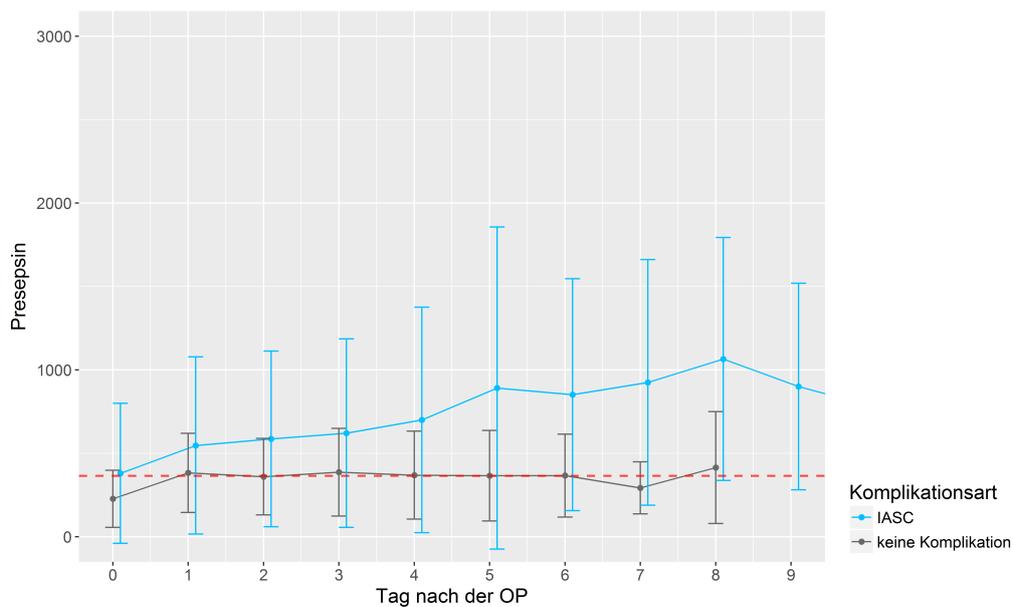


**Abbildung 20: postoperativer Verlauf der Endotoxin-Konzentration [RLU]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Endotoxin (Low level  $\leq 0,39$  RLU, Middle level 0,40-0,59 RLU, High level  $\geq 0,6$  RLU) dar**

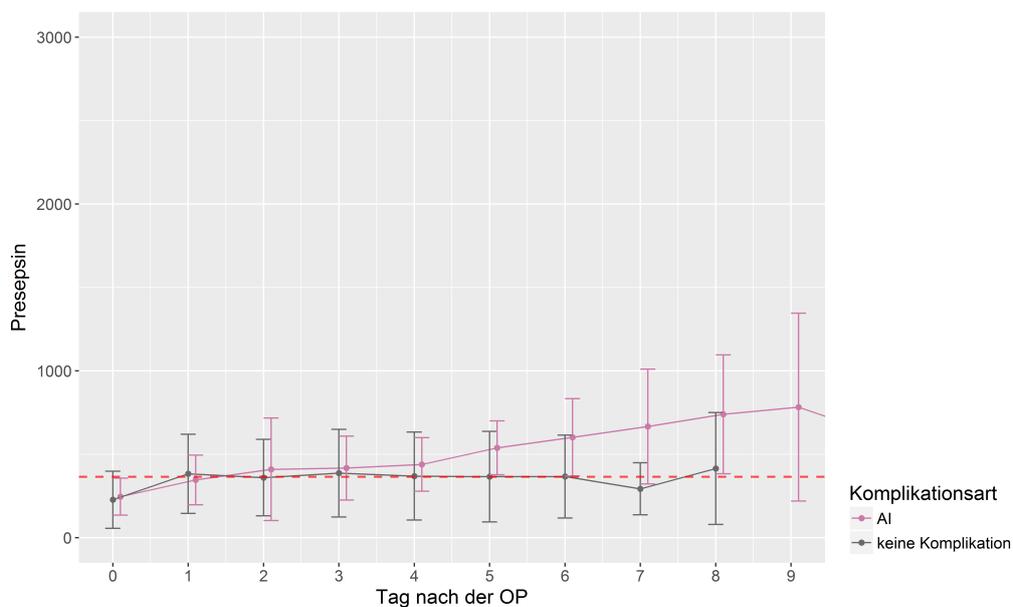
### 3.1.5 Presepsin

Bereits präoperativ zeigt sich bei der Presepsin-Konzentration ein Unterschied zwischen Patienten mit IASC und ohne septische Komplikation. Daraufhin folgt ein kontinuierlicher Anstieg der Presepsin-Konzentration bei Patienten mit IASC. Bei Patienten mit AI zeigt sich dieser Anstieg erst am dem vierten POD und ist deutlich schwächer ausgeprägt (siehe Abbildungen 21 und 22).

## Ergebnisse



**Abbildung 21: postoperativer Verlauf der Presepsin-Konzentration [pg/ml]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Presepsin (< 365 pg/ml) dar**



**Abbildung 22: postoperativer Verlauf der Presepsin-Konzentration [pg/ml]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Presepsin (< 365 pg/ml) dar**

## 3.2 Boxplot-Analyse

### 3.2.1 Postoperativer Tag 3

#### AI - Anastomoseninsuffizienz

In den Boxplot-Analysen für WCC, CRP und PCT zeigt sich am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI das beste Ergebnis unter den etablierten und den experimentellen Biomarkern für CRP. Der Medianwert bei Patienten mit AI liegt bei 17 mg/dl, im Vergleich zu 10 mg/dl bei Patienten ohne septische Komplikation. Es liegt eine große Streuung der Werte vor. Bei Patienten mit AI erstrecken sich die CRP-Werte von 6 mg/dl bis 30 mg/dl, sowie bei Patienten ohne AI von 1 mg/dl bis 27 mg/dl. Bei den WCC differieren die Medianwerte ebenfalls sehr. Es liegt ebenfalls eine große Streuung v.a. bei den Patienten ohne AI vor. Bei PCT zeigt sich kein Unterschied der Werte zwischen den Patienten mit AI und den Patienten ohne AI. Es zeigen sich zudem einige Abweichungen bei den Patienten ohne AI (siehe Abbildung 23).

Für Endotoxin zeigt sich am dritten POD nur ein geringer Unterschied der Medianwerte zwischen Patienten mit AI und ohne septische Komplikation. Es kommt zudem zu einer großen Streuung der Werte von 0,1 RLU bis 0,8 RLU bei Patienten ohne septische Komplikation. In der Analyse für Presepsin unterscheiden sich die Medianwerte nur sehr gering (siehe Abbildung 24).

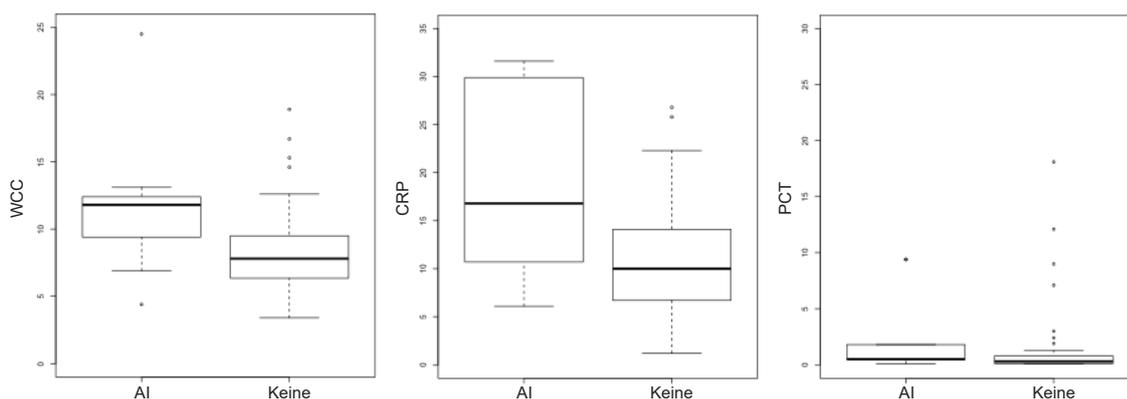
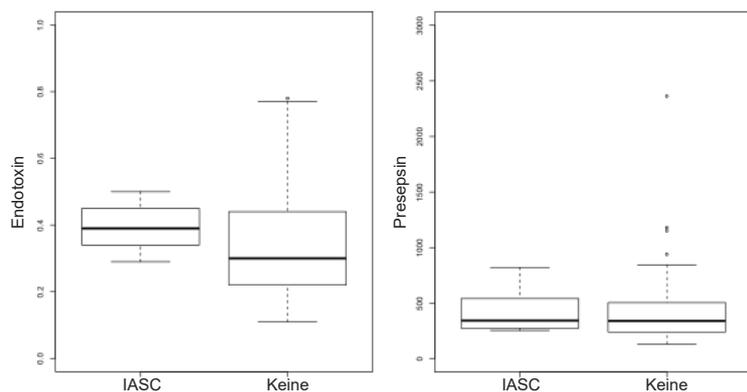


Abbildung 23: Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml

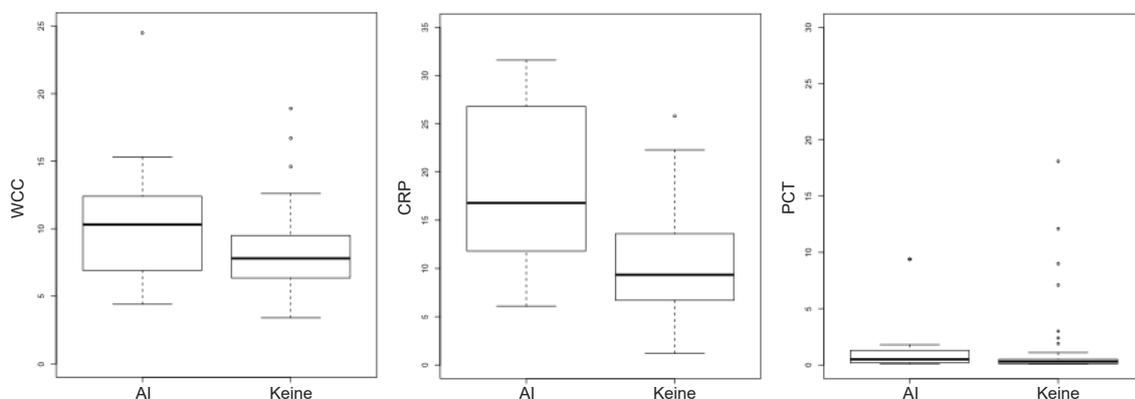


**Abbildung 24: Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml**

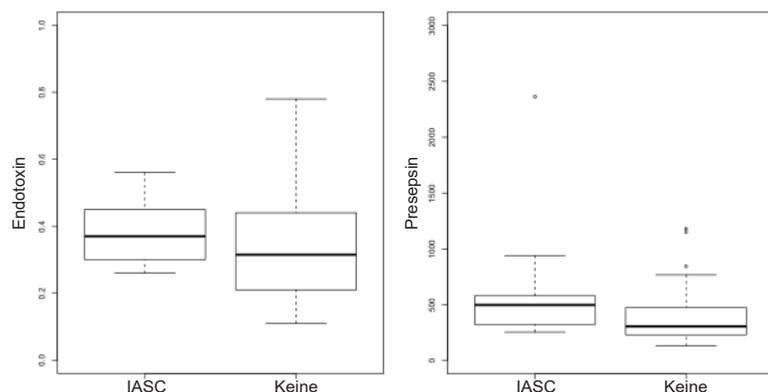
### IASC – Intraabdominelle septische Komplikation

Die Medianwerte der CRP-Konzentrationen zeigen einen deutlichen Unterschied (17 mg/dl vs. 10 mg/dl) zwischen Patienten mit IASC und denjenigen ohne septische Komplikation, jedoch liegt eine große Streuung der Werte vor. Bei den WCC differieren die Medianwerte ebenfalls, jedoch auch mit einer großen Streuung. Bei PCT zeigt sich kein wesentlicher Unterschied der Medianwerte zwischen den Patienten mit IASC und den Patienten ohne IASC. Zudem gibt es viele Abweichungen bei den Patienten ohne IASC (siehe Abbildung 25).

Für Endotoxin und Presepsin zeigt sich am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC ein nur ein geringer Unterschied der Medianwerte zwischen Patienten mit IASC und Patienten ohne IASC. Es kommt außerdem zu einer großen Streuung der Werte beim Patientenkollektiv ohne IASC (siehe Abbildung 26).



**Abbildung 25: Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml**

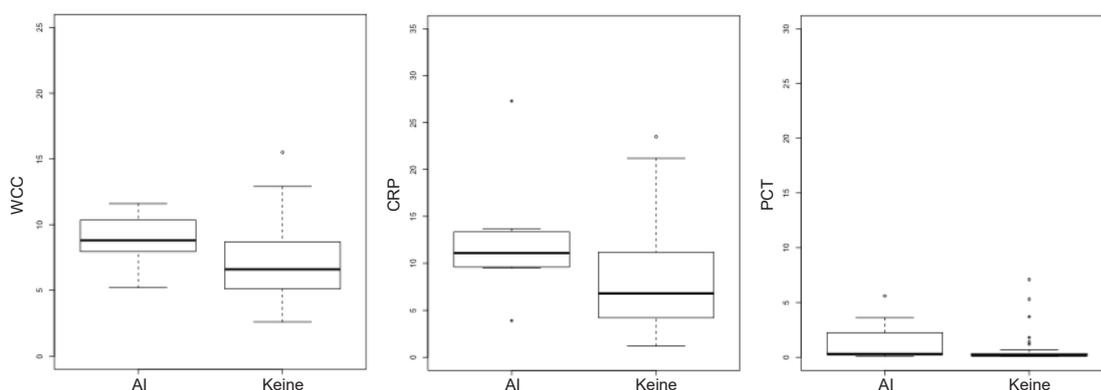


**Abbildung 26: Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml**

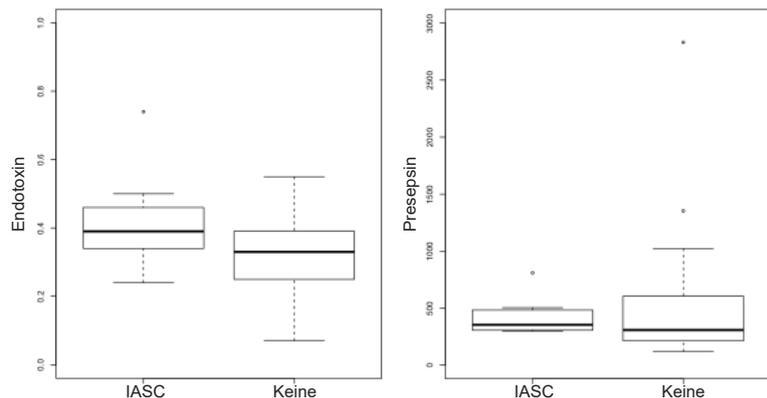
### 3.2.2 Postoperativer Tag 4

#### AI- Anastomoseninsuffizienzen

Die Boxplot-Analysen für WCC, CRP und PCT, Endotoxin und Presepsin zeigen am vierten POD sehr ähnliche Ergebnisse wie am dritten POD. Erneut ist der Unterschied der Medianwerte bei CRP am größten (11,5 mg/dl vs. 6 mg/dl), jedoch mit einer großen Streuung, v.a. bei Patienten ohne AI. Bei den WCC weichen die Medianwerte ebenfalls voneinander ab. Bei PCT zeigt sich kein Unterschied der Medianwerte zwischen den Patienten mit AI und den Patienten ohne AI, mit erneut großer Streuung. Bei Endotoxin ergibt die Boxplot-Analyse nur einen geringen Unterschied zwischen Patienten mit AI und Patienten ohne septische Komplikation, bei Presepsin nahezu keinen Unterschied (siehe Abbildungen 27 und 28).



**Abbildung 27: Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml**

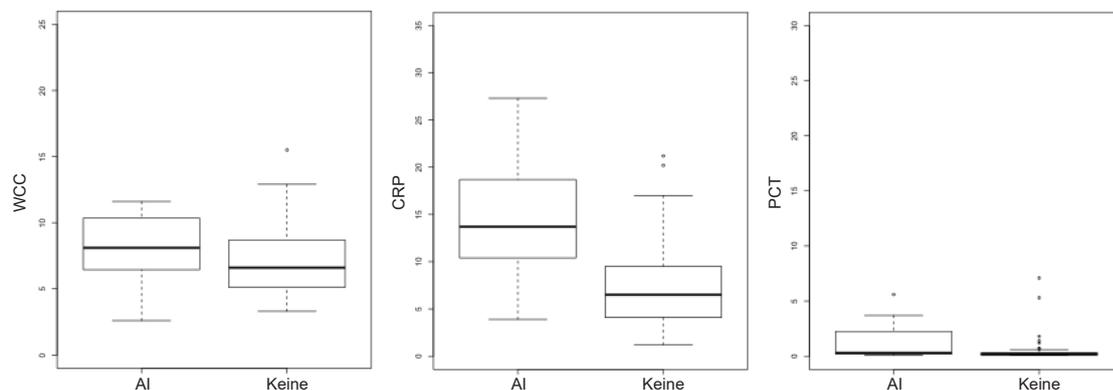


**Abbildung 28:** Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml

**IASC – Intraabdominelle septische Komplikationen**

Auch am vierten POD zeigt sich der größte Unterschied zwischen Patienten mit IASC und Patienten ohne septische Komplikation (13,5 mg/dl vs. 7 mg/dl) in der Boxplot-Analyse für CRP. Bei WCC und PCT unterscheiden sich die Medianwerte nur marginal (siehe Abbildung 29).

Endotoxin und Presepsin zeigen ähnliche Ergebnisse wie auch am dritten POD (siehe Abbildung 30).



**Abbildung 29:** Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml

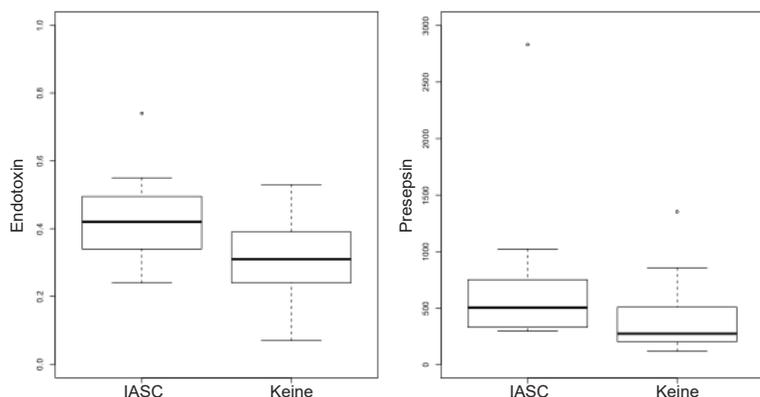


Abbildung 30: Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml

### 3.3 ROC-Analyse

#### 3.3.1 Postoperativer Tag 3

##### AI – Anastomoseninsuffizienzen

Die ROC-Analyse für den dritten POD zeigte in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI für WCC eine AUC von 0,7342 bei einem Grenzwert von 9,25 G/l. Die AUC von CRP und PCT waren im Vergleich dazu etwas geringer mit einer AUC von 0,7067 (Grenzwert 16,55 mg/dl) für CRP und 0,6722 (Grenzwert 0,45 ng/ml) für PCT (siehe Abbildung 31 und Tabelle 19).

Bei den experimentellen Markern zeigten sich für Endotoxin und Presepsin AUC-Werte von 0,6589 (Grenzwert 0,285 RLU) und 0,5603 (Grenzwert 253,5 pg/ml) (siehe Abbildung 32 und Tabelle 20).

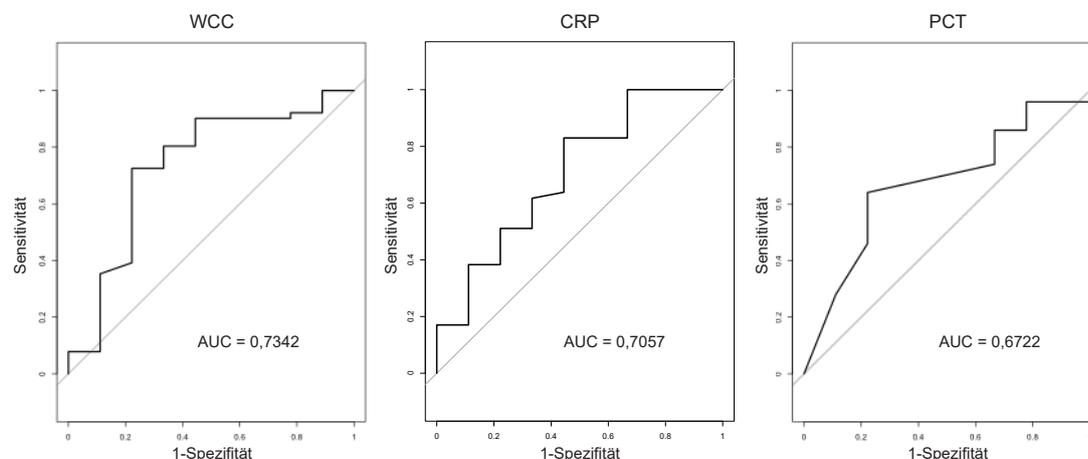


Abbildung 31: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI

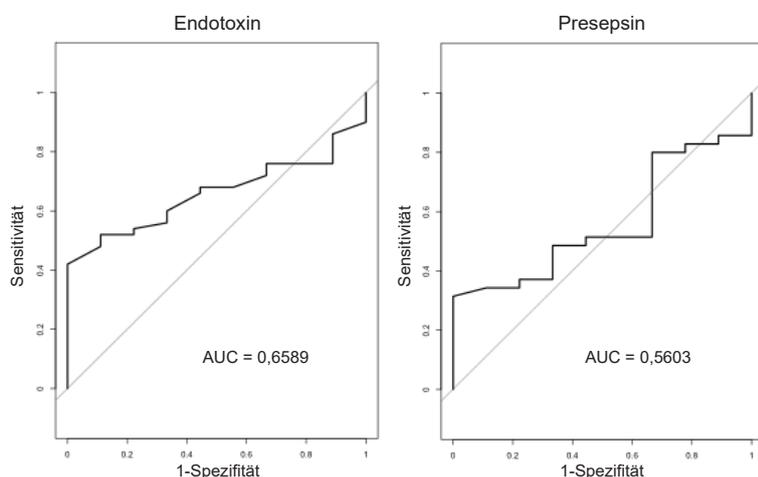
## Ergebnisse

AUC= Area under the curve

	WCC	CRP	PCT
<b>Youden-Index</b>	0,5033	0,3853	0,4178
<b>Grenzwert</b>	9,25 G/l	16,55 mg/dl	0,45 ng/ml
<b>AUC</b>	0,734	0,706	0,672
<b>Sensitivität</b>	0,7255	0,8298	0,64
<b>Spezifität</b>	0,7778	0,5556	0,7778
<b>PPW</b>	0,3610	0,2633	0,3326
<b>NPW</b>	0,9425	0,9446	0,9259

**Tabelle 19: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am dritten POD**

**Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert**



**Abbildung 32: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI**  
AUC= Area under the curve

	Endotoxin	Presepsin
<b>Youden-Index</b>	0,42	0,3143
<b>Grenzwert</b>	0,285 RLU	253,5 pg/ml
<b>AUC</b>	0,659	0,560
<b>Sensitivität</b>	0,42	0,3143
<b>Spezifität</b>	1,0000	1,0000
<b>PPW</b>	1,0000	1,0000
<b>NPW</b>	0,9088	0,8939

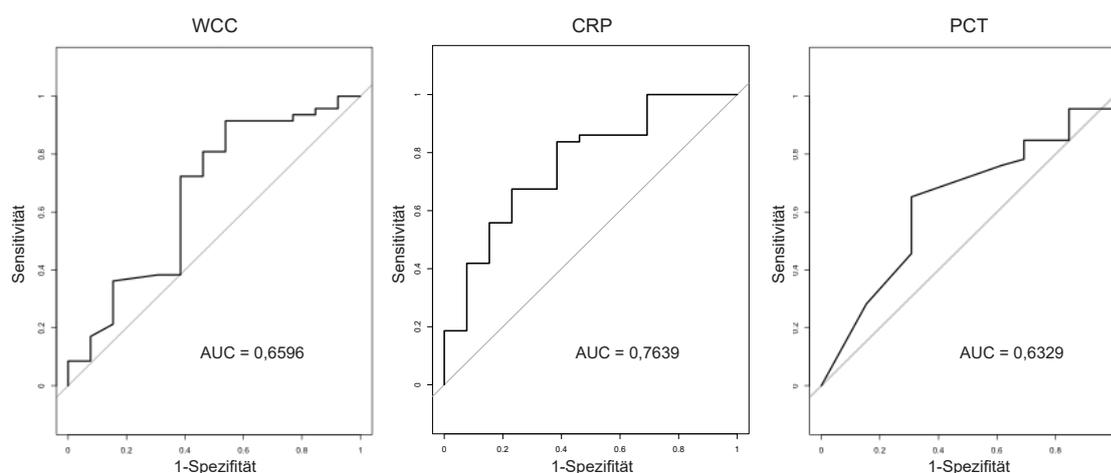
**Tabelle 20: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am dritten POD**

**Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert**

### IASC – Intraabdominelle septische Komplikation

Am dritten POD zeigt die ROC-Analyse bei der Auswertung der IASC für CRP eine AUC von 0,764 bei einem Grenzwert von 14,8 mg/dl. Die AUC von WCC und PCT waren, wie auch bei der Auswertung der AI, geringer mit einer AUC von 0,6596 (Grenzwert 11,6 G/l) für WCC und 0,6329 (Grenzwert 0,45 ng/ml) für PCT (siehe Abbildung 33 und Tabelle 21).

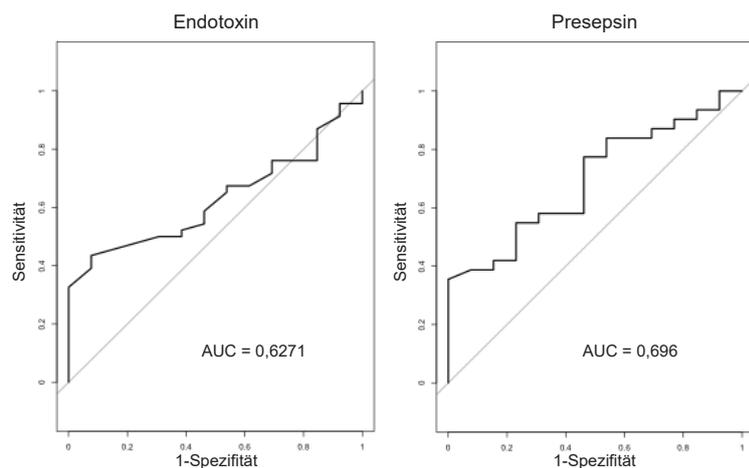
Für Endotoxin ergab sich eine AUC von 0,6271 (Grenzwert 0,285 RLU) und für Presepsin eine AUC von 0,6960 (Grenzwert 253,5 pg/ml) (siehe Abbildung 34 und Tabelle 22).



**Abbildung 33: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC**  
 AUC= Area under the curve

	<b>WCC</b>	<b>CRP</b>	<b>PCT</b>
<b>Youden-Index</b>	0,3764	0,4526	0,3445
<b>Grenzwert</b>	11,6 G/l	14,8 mg/dl	0,45 ng/ml
<b>AUC</b>	0,660	0,764	0,633
<b>Sensitivität</b>	0,9149	0,8372	0,6522
<b>Spezifität</b>	0,4615	0,6154	0,6923
<b>PPW</b>	0,3151	0,4268	0,3647
<b>NPW</b>	0,9524	0,9170	0,8802

**Tabelle 21: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am dritten POD**  
 Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert



**Abbildung 34: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC**  
 AUC= Area under the curve

	<b>Endotoxin</b>	<b>Presepsin</b>
<b>Youden-Index</b>	0,3579	0,3548
<b>Grenzwert</b>	0,285 RLU	253,5 pg/ml
<b>AUC</b>	0,627	0,696
<b>Sensitivität</b>	0,4348	0,3548
<b>Spezifität</b>	0,9231	1,0000
<b>PPW</b>	0,6049	1,0000
<b>NPW</b>	0,8578	0,8513

**Tabelle 22: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am dritten POD**  
 Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert

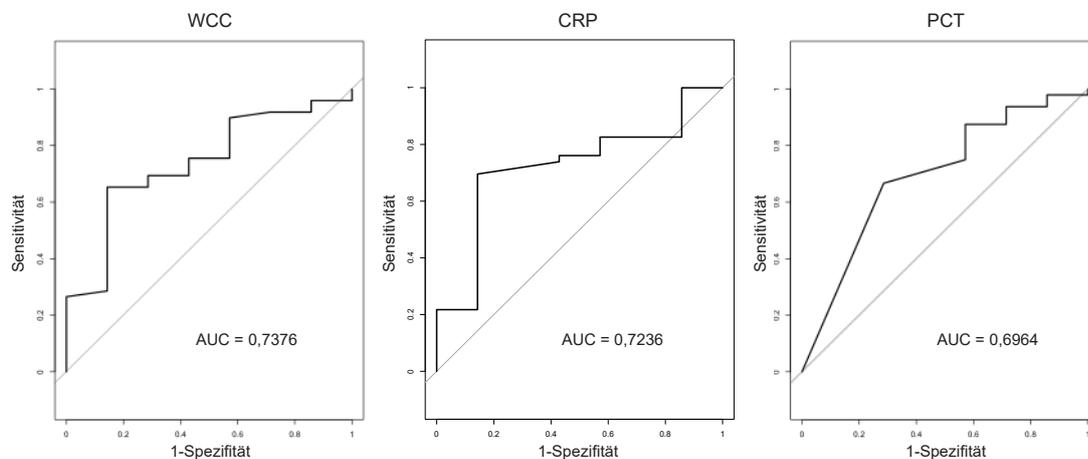
### 3.3.2 Postoperativer Tag 4

#### AI - Anastomoseninsuffizienz

Zwischen den Ergebnissen der ROC-Analysen für AI ergaben sich zwischen dem dritten und dem vierten POD nahezu keine Unterschiede. Für WCC zeigte sich eine AUC von 0,7376 bei einem Grenzwert von 7,7 G/l. Die AUC von CRP und PCT waren, wie auch bei den schon beschriebenen ROC-Analysen, etwas niedriger mit einer AUC von 0,724 (Grenzwert 9,4 mg/dl) für CRP und 0,6964 (Grenzwert 0,25 ng/ml) für PCT (siehe Abbildung 35 und Tabelle 23).

## Ergebnisse

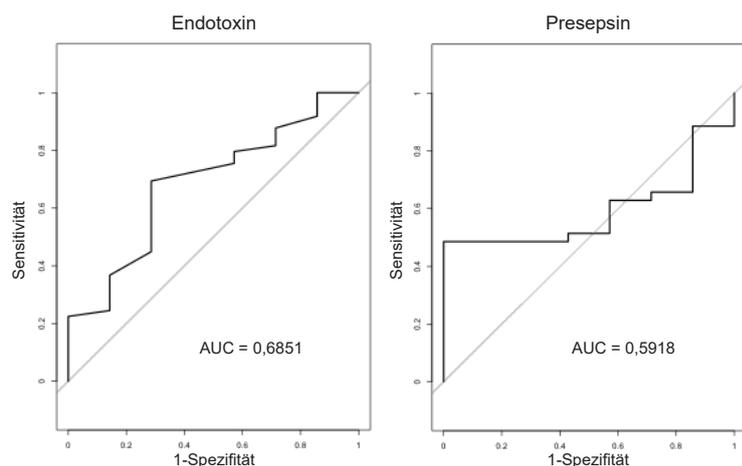
Die niedrigsten AUC-Werte ergaben sich erneut für die experimentellen Marker, Endotoxin und Presepsin mit AUC-Werten von 0,6851 (Grenzwert 0,385 RLU) und 0,5918 (Grenzwert 293,0 pg/ml) (siehe Abbildung 36 und Tabelle 24).



**Abbildung 35: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI**  
AUC= Area under the curve

	<b>WCC</b>	<b>CRP</b>	<b>PCT</b>
<b>Youden-Index</b>	0,5102	0,5528	0,381
<b>Grenzwert</b>	7,7 G/l	9,4 mg/dl	0,25 ng/ml
<b>AUC</b>	0,738	0,724	0,696
<b>Sensitivität</b>	0,6531	0,6957	0,6667
<b>Spezifität</b>	0,8571	0,8571	0,7143
<b>PPW</b>	0,4416	0,4824	0,2876
<b>NPW</b>	0,9346	0,9363	0,9253

**Tabelle 23: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am vierten POD**  
Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert



**Abbildung 36: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI**  
 AUC= Area under the curve

	<b>Endotoxin</b>	<b>Presepsin</b>
<b>Youden-Index</b>	0,4082	0,4857
<b>Grenzwert</b>	0,385 RLU	293,0 pg/ml
<b>AUC</b>	0,685	0,591
<b>Sensitivität</b>	0,6939	0,4857
<b>Spezifität</b>	0,7143	1,0000
<b>PPW</b>	0,2959	1,0000
<b>NPW</b>	0,9310	0,9183

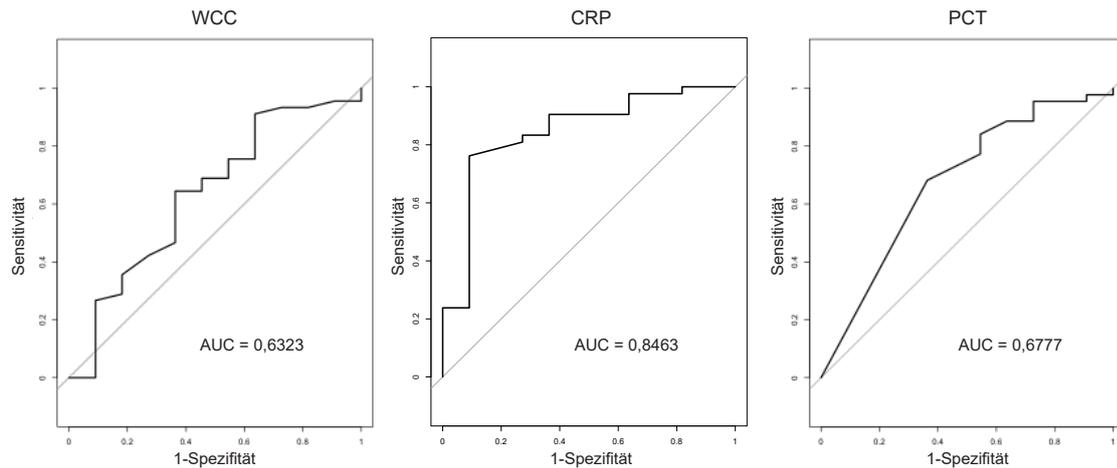
**Tabelle 24: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am vierten POD**  
 Youden-Index=Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert

### **IASC – Intraabdominelle septische Komplikation**

Die ROC-Analysen, welche wir für den vierten POD erstellten, ergaben ähnliche, jedoch etwas höhere AUC-Werte, als die Analysen für den dritten POD.

In Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC ergab sich für CRP die beste AUC von 0,846 bei einem Grenzwert von 9,4 mg/dl. WCC und PCT hatten hier ebenfalls geringere AUC-Werte von 0,6323 (Grenzwert 7,7 G/l) für WCC und 0,6777 (Grenzwert 0,25 ng/ml) für PCT (siehe Abbildung 37 und Tabelle 25).

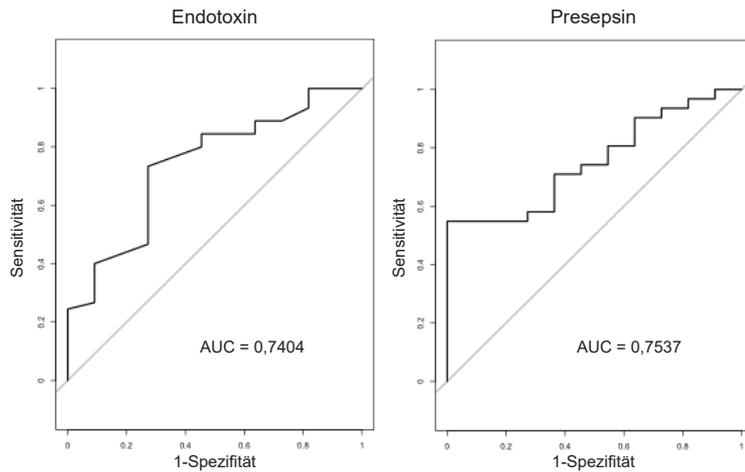
Für die experimentellen Marker ergaben sich am vierten POD für die Diagnosestellung einer IASC die höchsten AUC-Werte von 0,7404 (Grenzwert 0,39 RLU) und 0,7537 (Grenzwert 293,0 pg/ml) (siehe Abbildung 38 und Tabelle 26).



**Abbildung 37: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC**  
 AUC= Area under the curve

	<b>WCC</b>	<b>CRP</b>	<b>PCT</b>
<b>Youden-Index</b>	0,2808	0,671	0,3182
<b>Grenzwert</b>	7,7 G/l	9,4 mg/dl	0,25 ng/ml
<b>AUC</b>	0,632	0,846	0,678
<b>Sensitivität</b>	0,6444	0,7619	0,6818
<b>Spezifität</b>	0,6364	0,9091	0,6364
<b>PPW</b>	0,3243	0,7414	0,3368
<b>NPW</b>	0,8686	0,9178	0,8807

**Tabelle 25: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am vierten POD**  
 Youden-Index= Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert



**Abbildung 38: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC**  
**AUC= Area under the curve**

	<b>Endotoxin</b>	<b>Presepsin</b>
<b>Youden-Index</b>	0,4606	0,5484
<b>Grenzwert</b>	0,385 RLU	293,0 pg/ml
<b>AUC</b>	0,740	0,754
<b>Sensitivität</b>	0,7333	0,5484
<b>Spezifität</b>	0,7273	1,0000
<b>PPW</b>	0,4214	1,0000
<b>NPW</b>	0,9097	0,8910

**Tabelle 26: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am vierten POD**  
**Youden-Index= Sensitivität+Spezifität-1; Grenzwert=mit Hilfe des Youden-Index berechneter Wert zur Trennung zweier Gruppen; AUC=Area under the curve; PPW=Positiv prädiktiver Wert, NPV=Negativ prädiktiver Wert**

## Ergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle (siehe Tabelle 27) sind die AUC-Werte der unterschiedlichen Biomarker für die Diagnose einer AI und einer AI an den POD 3 und 4 zusammengefasst.

	AI		IASC	
	AUC POD 3	AUC POD 4	AUC POD 3	AUC POD 4
<b>WCC [G/l]</b>	0,734	0,738	0,660	0,632
<b>CRP [mg/dl]</b>	0,706	0,724	0,764	0,846
<b>PCT [ng/ml]</b>	0,672	0,696	0,633	0,678
<b>Endotoxin [RLU]</b>	0,658888889	0,685131195	0,627090301	0,74040404
<b>Presepsin [pg/ml]</b>	0,56031746	0,591836735	0,696029777	0,753665689

**Tabelle 27: Gegenüberstellung der AUC; Vergleich zwischen dem POD 3 (POD 3) und POD 4 (POD 4) und zwischen AI und IASC**

## 4 Diskussion

Wie schon in der Einleitung erwähnt sind IASC, darunter v.a. AI, schwerwiegende Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen. Um diese frühzeitig zu erkennen und somit Morbidität und Mortalität zu senken, ist es sinnvoll, postoperativ zusätzlich zu engmaschigen klinischen Kontrollen Biomarker im Blut zu bestimmen. In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse der durchgeführten klinischen Studie zu gängigen Biomarkern wie CRP und WCC sowie zu experimentellen Biomarkern wie Presepsin und Endotoxin bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft diskutiert und die Resultate mit Daten aus der Literatur verglichen.

In der deskriptiven Darstellung der Biomarker mittels Boxplot-Analysen zeigte sich bei allen Biomarkern mit Ausnahme von PCT ein deutlicher Unterschied der Mittelwerte von Patienten mit und ohne Komplikation ab dem zweiten POD. In unserer Studie zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von CRP gegenüber allen anderen untersuchten Biomarkern im Hinblick auf die Diagnosestellung einer IASC, sowohl am dritten als auch am vierten POD. In Bezug auf die Diagnosestellung einer AI waren die WCC dem CRP jedoch am dritten und vierten POD leicht überlegen. PCT war im Vergleich zu allen anderen gemessenen Biomarkern bei beiden Fragestellungen unterlegen. Endotoxin und Presepsin waren lediglich am vierten POD in Bezug auf die Fragestellung einer IASC sinnvolle Biomarker, jedoch CRP unterlegen. Zusammenfassend kann die Aussage getroffen werden, dass in unserer Arbeit CRP am vierten POD die höchste Aussagekraft in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC besitzt.

In den letzten Jahren wurden viele Studien veröffentlicht, welche sich mit dem Thema der Früherkennung von AI und IASC mit Hilfe von Biomarkern befassen. In der unten stehenden Tabelle (siehe Tabelle 28) sind zur Übersicht die Studien, auf die in der folgenden Diskussion im Besonderen eingegangen wird, aufgelistet. Die Auswahl der Studien wurde nach eingehender Literaturrecherche getroffen. Es handelt sich dabei um die wissenschaftlich relevantesten Studien zu der von uns untersuchten Thematik, welche in den letzten 12 Jahren publiziert worden sind. Sie zeichnen sich alle durch eine hohe methodische Qualität aus.

Autor, Jahr	Studiendesign	Rekrutierungs dauer	n	Elektive OP [%]	Maligne Erkrankung [%]	AI-Rate [%]	Untersuchte Biomarker	Besonderheiten
Adamina et al. 2014 [104]	Prospektiv	13 Jahre	355	95,8	3,4	2,7	CRP, WCC	100 % laparoskopisch
Almeida et al. 2012 [105]	Retrospektiv	22 Monate	173	95	75	13,9	CRP, WCC	
Bilgin et al. 2017 [106]	Prospektiv	14 Monate	50	100	100	14	CRP, PCT, IL-6 u. TNF $\alpha$ in Drainagefl.	100 % TAR

## Diskussion

Facy et al. 2016 [107]	Prospektiv	29 Monate	510	100	69,5	11,5	CRP, PCT	
Garcia-Granero et al. 2013 [108]	Prospektiv	17 Monate	205	100	73,2	5,4	CRP, PCT	Unterteilung in major und minor AI
Guirao et al. 2013 [109]	Prospektiv	33 Monate	208	100	89,9	NB	CRP	Verlaufsanalyse
Korner et al. 2009 [110]	Retrospektiv	12 Monate	201	77	63	8,9	CRP, WCC	
Lyu et al. 2018 [111]	Retrospektiv	35 Monate	455	100	100	9,0	CRP	100 % laparoskopisch, ERAS
MacKay et al. 2011 [112]	Prospektiv	38 Monate	150	100	100	7,5	CRP	
Matthiessen et al. 2008 [113]	Prospektiv	19 Monate	33	100	97	27	CRP, WCC	
Munoz et al. [114]	Prospektiv	3 Jahre	134	100	100	4,5	CRP, WCC, PCT	100 % laparoskopisch, ERAS
Oberhofer et al. 2012 [115]	Prospektiv	12 Monate	79	100	92,4	6,3	CRP, PCT, WCC	
Ortega-Deballon et al. 2010 [116]	Prospektiv	11 Monate	133	100	61,7	15,5	CRP, WCC	
Pedersen et al. 2012 [117]	Retrospektiv	12 Monate	129	NB	NB	18	CRP, WCC	100 % laparoskopisch
Platt et al. 2012 [118]	Retrospektiv	10 Jahre	454	87	100	5,7	CRP, WCC, Albumin	
Ramanathan et al. 2013 [119]	Prospektiv	7 Jahre	357	100	100	3,9	CRP	zweiter postoperativer Tag
Reisinger et al. 2017 [120]	Prospektiv	26 Monate	84	100	100	10	CRP, Calprotectin, IL-6, Fatty-acid-binding proteins	
Reynolds et al. 2017 [121]	Retrospektiv	6 Jahre	211	NB	100	12,8	CRP	100 % TAR
Silvestre et al. 2014 [122]	Prospektiv	21 Monate	50	100	82	2	CRP, PCT	
Smith et al. 2017 [123]	Prospektiv	NB	197	100	NB	5,6	CRP, PCT, WCC, Gamma-glutamyl-transferase	Verlaufsanalyse
Takakura et al. 2013 [124]	Prospektiv	18 Monate	114	100	100	5,3	CRP, PCT, WCC	
Warschkow et al. 2011 [125]	Retrospektiv	12 Jahre	1115	91,8	100	8	CRP, WCC	Nur offene OPs
Welsch et al. 2007 [126]	Retrospektiv	4 Jahre	96	NB	100	6	CRP, WCC, Thrombozyten	
Woeste et al. 2010 [127]	Retrospektiv	3 Jahre	342	88	48	7,6	CRP, WCC	
Zawadzky et al. 2018 [128]	Prospektiv	2 Jahre	32	100	100	15	CRP	Vergleich mit 27 Zytokinen

**Tabelle 28: Zusammenfassung der in der Diskussion erwähnten Studien zu CRP, PCT und WCC**  
**n=Anzahl der eingeschlossenen Patienten, AI-Rate=Rate der AI, TAR=Tiefe anteriore Rektumresektion, ERAS=enhanced recovery after surgery, NB=nicht berichtet**

### 4.1 WCC - Leukozyten

Die WCC zeigten in unserer Studie eine höhere Aussagekraft in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI als auf eine IASC. Dies ist möglicherweise durch eine höhere Spezifität für Diagnosen von AI zu erklären. In der deskriptiven Darstellung der WCC im postoperativen Verlauf wurde bereits am ersten POD ein Auseinanderweichen der Kurven berichtet. In der Boxplot-Analyse ergab sich die größte Differenz zwischen Patienten mit AI

und Patienten ohne septische Komplikation am dritten POD. Die ROC-Analyse zeigte für die WCC die höchste Aussagekraft in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI am dritten POD mit einer AUC von 0,734. Hierbei ergaben sich zudem eine Spezifität von 77,8 % und ein hoher NPW von 94,2 %. Im klinischen Gebrauch wäre durch den hohen NPW eine frühzeitige Entlassung möglich, da eine AI am dritten POD nahezu ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zu CRP, welches die größte diagnostische Aussagekraft am vierten POD aufwies, ergab sich die beste Aussagekraft für WCC bereits einen Tag früher. Dies könnte daran liegen, dass CRP erst nach Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen in der Leber synthetisiert werden muss.

*Ortega-Deballon et al.* und *Korner et al.* verglichen in ihren Publikationen WCC und CRP in Bezug auf ihre diagnostische Relevanz zur Detektion einer AI, einer IASC oder einer septischen Komplikation [110, 116]. In der deskriptiven Darstellung der postoperativen Konzentrationen von WCC und CRP war bei *Ortega-Deballon et al.* wie auch in unserer Studie ein Auseinanderweichen der Kurven von Patienten mit AI und ohne Komplikation zu beobachten. Es wurden zudem die AUC an den POD zwei, vier und sechs untersucht. Die WCC waren dem CRP bei beiden Fragestellungen und an allen untersuchten Tagen unterlegen. Die höchste AUC berechnete sich für die WCC am sechsten POD mit einer AUC von 0,701 in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI. Da der Mittelwert der Tage, an dem die klinische Diagnosestellung einer AI erfolgte, jedoch auch am sechsten Tag lag, ergibt sich daraus kein zusätzlicher klinischer Nutzen. Am POD vier war für die WCC eine AUC von 0,687 zu beobachten, welche der AUC von CRP mit 0,716 deutlich unterlegen war. In unserer Studie ergab sich jedoch bei der Diagnosestellung einer AI am POD vier bei den WCC eine AUC von 0,738 und beim CRP eine AUC von 0,724. Dieser Unterschied könnte sich durch unterschiedliche Grenzwerte erklären. Der Grenzwert für WCC ist leider nicht aus der Originalarbeit zu entnehmen [116]. *Korner et al.* kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass sich in der ROC-Analyse für die WCC eine AUC von 0,76 am dritten POD bei einem Grenzwert von 13,1 G/l für die Diagnose einer IASC errechnete [110]. Im Vergleich dazu lag in unserer ROC-Analyse die AUC bei 0,66 bei einem Grenzwert von 11,6 G/l. Dieser Unterschied kann auf eine höhere Spezifität zurückgeführt werden, die mit einem höheren Grenzwert assoziiert ist. Die Ergebnisse für CRP werden weiter unten diskutiert.

In einer prospektiven Studie mit 94 Patienten verglichen *Oberhofer et al.* WCC, CRP und PCT in Hinblick auf septische Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen. Bei den WCC

zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit septischer Komplikation und ohne Komplikation an allen gemessenen Tagen [115].

*Welsch et al.* verglichen den postoperativen Verlauf der WCC- und CRP-Konzentrationen bei Patienten mit tiefer anteriorer Rektumresektion (TAR) aufgrund eines Rektumkarzinoms im Hinblick auf das Auftreten septischer Komplikationen [126]. In der graphischen Darstellung der postoperativen WCC-Konzentrationen zeigte sich ein Auseinanderweichen der Kurven von Patienten mit und ohne Komplikation erst am siebten POD. Da der Medianwert der Tage, an denen die Diagnose einer septischen Komplikation erfolgte, bei acht lag, ergab sich in dieser Studie daraus kein relevanter klinischer Nutzen. In unserer Studie konnte ein Auseinanderweichen der beiden Kurven bereits am zweiten POD dargestellt werden. Zudem lag der Medianwert der Diagnosestellung in unserer Studie am fünften POD. In der Arbeit von *Welsch et al.* wurden zwischen 2001 und 2005 383 Rektumresektionen durchgeführt, demzufolge ist die Patientenzahl deutlich größer als in unserer Arbeit. Der Unterschied dieser beiden Ergebnisse könnte zudem darauf zurückzuführen sein, dass in jener Studie nur Patienten mit Rektumkarzinom eingeschlossen wurden, in unserer Studie jedoch auch Patienten mit benignen Erkrankungen wie z.B. chronisch rezidivierender Divertikulitis des Kolons. Bei Patienten mit malignen Erkrankungen könnte es aufgrund neoadjuvanter Therapien zur Reduktion der WCC gekommen sein. Diese Hypothese konnte durch die Studie von *Matthiessen et al.* bestärkt werden [113, 126]. Diese Arbeit untersuchte die postoperativen CRP- und WCC-Konzentrationen nach TAR bei Patienten mit Rektumkarzinom. Für WCC ergab sich in der Boxplot-Analyse keine Erhöhung der WCC-Konzentration bei Patienten mit AI gegenüber Patienten ohne Komplikation. Es war jedoch eine erniedrigte WCC-Konzentration der Patienten, welche eine neoadjuvante Radiotherapie erhalten hatten, gegenüber den Patienten ohne neoadjuvante Radiotherapie an den POD eins bis fünf zu beobachten. In dieser Studie wurden bei allen Patienten am zweiten und siebten POD standardisiert CT-Untersuchungen durchgeführt.

*Warschkow et al.* untersuchten in ihrer retrospektiven Studie, welche Daten aus einem Zeitraum von 12 Jahren analysierte, die postoperativen Konzentrationen von WCC und CRP bei Patienten mit kolorektalen Eingriffen aufgrund von kolorektalen Karzinomen [125]. Es wurden zwei verschiedene Fragestellungen ausgewertet, und zwar die Detektion einer septischen Komplikation und die Detektion einer AI. Die ROC-Analyse zeigte für WCC die größte AUC am fünften POD mit 0,66 zur Diagnose einer septischen Komplikation. Für die Detektion einer AI ergab sich die größte AUC ebenfalls am fünften POD mit 0,63. Diese

Werte sind deutlich niedriger als die von uns erhobenen Werte (AUC am vierten POD 0,738), was durch die stark differierende Patientenzahl erklärt werden könnte. Zudem handelt es sich bei der genannten Studie um eine retrospektive Analyse und es wurden nur Patienten mit kolorektalen Adenokarzinomen eingeschlossen. Auch in dieser Arbeit könnte es, ähnlich wie bei *Welsch et al.* und *Matthiessen et al.*, durch das isolierte Einschließen von Patienten mit malignen Erkrankungen und dementsprechender Immunsuppression, zu gegenüber unserer Arbeit differierenden Ergebnissen kommen.

*Adamina et al.* untersuchten in einer großen prospektiven Studie die diagnostische Relevanz von WCC und CRP in Bezug auf die Detektion septischer Komplikationen nach laparoskopischen kolorektalen Eingriffen [104]. Es konnte gezeigt werden, dass bei den WCC lediglich am sechsten POD ein signifikanter Unterschied zwischen den WCC-Konzentrationen bei Patienten mit septischer Komplikation und ohne Komplikation besteht. Die Arbeitsgruppe kam bei durchgehend niedrigeren AUC-Werten der WCC (AUC<0,63 an POD eins bis fünf) als bei CRP zu der Schlussfolgerung, dass es keinen weiteren diagnostischen Nutzen brächte, die WCC zusätzlich zu CRP postoperativ zu bestimmen.

Auch in der Studie von *Almeida et al.* wurde berichtet, dass sich zwischen Patienten mit AI und ohne AI nach kolorektalen Eingriffen für WCC lediglich ab dem sechsten POD ein signifikanter Unterschied ergibt [105]. Die Ergebnisse für CRP entsprechen den Ergebnissen einiger anderer Studien und werden im Kapitel 4.2 vorgestellt.

### **4.2 CRP – C-Reaktives Protein**

Im Gegensatz zu der WCC zeigte sich in unseren Ergebnissen beim CRP eine deutlich bessere Aussagekraft in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC. Am vierten POD hatte CRP den besten prädiktiven Nutzen mit einer AUC von 0,846, einer Sensitivität von 76,2 %, einer Spezifität von 90,9 %, einem positiv prädiktiven Wert (PPW) von 74,1 % und einem negativ prädiktiven Wert (NPW) von 91,8 %. Auch am dritten POD war die AUC mit 0,763 den anderen Biomarkern überlegen. In der deskriptiven Darstellung der CRP-Konzentration im postoperativen Verlauf war ein Auseinanderweichen der Kurven ab dem zweiten POD zu beobachten. In der Boxplot-Analyse ergab sich der größte Unterschied am vierten POD zwischen den Patienten mit IASC und ohne Komplikation.

*Ortega-Deballon et al.* untersuchten, wie schon im Kapitel 4.1 erwähnt, die unterschiedliche diagnostische Relevanz in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI oder einer anderen septischen Komplikation [116]. CRP zeigte bei einem höheren Grenzwert von 12,5 mg/dl als

in unserer Studie (9,4 mg/dl) eine AUC von 0,716 am vierten POD. Dieser Wert ist geringfügig höher als in unserer Studie (AUC 0,724). Die Sensitivität in dieser Arbeit betrug am vierten POD 81,8 %, die Spezifität betrug 64,4 % und der NPW 95,8 %. Bei unseren Untersuchungen unterschieden sich die Werte bezüglich der Sensitivität und Spezifität deutlich von den Ergebnissen von *Ortega-Deballon et al.* Dies erklärt sich möglicherweise auch durch den deutlich höher gelegenen Grenzwert. Der NPW in unserer Studie betrug am vierten POD in Bezug auf die Diagnose einer AI 93,6 %. Die größte AUC (0,845) wurde für CRP zwar am sechsten POD erreicht, aber wie bereits oben erwähnt, ergibt sich zu diesem späten postoperativen Zeitpunkt daraus kein zusätzlicher prädiktiver Nutzen. Der hohe NPW nahe 100 % scheint einen nahezu sicheren Ausschluss einer AI und damit eine frühe und sichere Krankenhaus-Entlassung zu ermöglichen, was von hoher klinischer Relevanz sein könnte. Besonders in der Fast-Track-Chirurgie kann der hohe NPW in dieser frühen postoperativen Phase von großem Nutzen sein. Es ist dadurch möglich, Patienten mit einem geringen Risiko einer postoperativen Komplikation frühzeitig zu entlassen. Einerseits können so die Kosten des Gesundheitssystems deutlich reduziert werden, andererseits können weitere krankenhaussassoziierte Komorbiditäten bei geringerer Aufenthaltsdauer reduziert werden.

Zudem ist noch zu erwähnen, dass die Patienten in der wissenschaftlichen Arbeit von *Ortega-Deballon et al.* mit 15,5 % die höchste Insuffizienzrate der untersuchten Studien aufweisen. (siehe Tabelle 28). Dies erklärt die Arbeitsgruppe dadurch, dass alle eingeschlossenen Patienten intraoperativ eine Drainage erhielten und viele Insuffizienzen, welche klinisch inapparent waren, durch ein auffälliges Drainagesekret detektiert wurden. Es ist zu spekulieren, dass einige Insuffizienzen ohne Drainage nicht als AI diagnostiziert worden wären. Hierzu ist bezüglich unserer Studie zu ergänzen, dass aufgrund der prospektiven Datenerhebung bei auffällig erhöhten Entzündungsparametern vermehrt CT Untersuchungen und Endoskopien durchgeführt wurden und somit die Anzahl der AI und IASC gegebenenmaßen erhöht sein könnte.

Ähnlich wie *Ortega-Deballon et al.* berichteten *Korner et al.* von einer deutlichen Überlegenheit von CRP gegenüber WCC in Bezug auf die frühzeitige Diagnose einer IASC [110, 116]. In der ROC-Analyse zeigte sich eine AUC von 0,82 am dritten POD bei einem sehr hoch gewählten Grenzwert von 19,0 mg/dl. Am fünften POD war die AUC mit 0,87 (Grenzwert 15,4 mg/dl) der AUC am Tag drei überlegen. Die klinische Relevanz ist jedoch am fünften Tag geringer als am dritten Tag, da zu einem späteren Zeitpunkt bereits viele Patienten klinisch symptomatisch werden und der besondere klinische Nutzen der Serum-

Marker in einem frühzeitigen Anzeigen einer potentiellen Komplikation liegt. Der hoch gewählte Grenzwert von 19,0 mg/dl am dritten POD ergibt sich durch den frühen Zeitpunkt der Messung, da am dritten Tag ein hoher CRP-Wert zumindest zum Teil noch durch das Operationstrauma zu erklären ist. Somit ist die Interpretation der CRP-Konzentration in der frühen postoperativen Phase im Allgemeinen kritisch zu betrachten, da nicht zwischen dem Anstieg durch das Operationstrauma und dem Anstieg aufgrund einer potentiellen Komplikation unterschieden werden kann. Zu beachten ist jedoch, dass zwischen offenen und laparoskopischen Operationstechniken unterschieden werden muss, da laparoskopisch durchgeführte Operationen einen geringeren postoperativen Anstieg des CRP bedingen [104, 110, 125].

*Facy et al.* verglichen CRP und PCT in Bezug auf die Detektion von IASC nach elektiven kolorektalen Eingriffen [107]. CRP war PCT deutlich überlegen. Der höchste AUC-Wert wurde, wie auch in unserer Studie, am vierten POD erhoben (AUC=0,775 bei Grenzwert 10 mg/dl). Der Grenzwert in unserer Forschungsarbeit wurde im Rahmen der ROC-Analyse mit Hilfe des Youden-Index berechnet und lag mit 9,4 mg/dl geringgradig unter dem Wert von *Facy et al.* (10 mg/dl). Diese Autoren schlussfolgerten, eine Messung des CRP am vierten POD durchzuführen, um die Entscheidung zu erleichtern, ob Patienten entlassen werden können oder ob diese einer weiteren Überwachung und Abklärung bedürfen. Ein ähnlicher Ansatz wurde auch bei *Ortega-Deballon et al.* und *Reynolds et al.* beschrieben [116, 121]. Dieser Hypothese ist von hoher klinischer Relevanz, da einerseits die Aufenthaltsdauer für Patienten, welche höchstwahrscheinlich keine Komplikation erleiden werden, möglichst kurz gehalten wird und die Kosten dadurch reduziert werden, und andererseits die Patienten mit größerem Risiko, eine Komplikation zu erleiden, identifiziert und frühzeitig einer weiteren Diagnostik und ggf. effektiven Therapie unterzogen werden können.

In der Arbeit von *Silvestre et al.* wurden ebenfalls postoperative CRP- und PCT-Werte bei Patienten mit elektiven kolorektalen Eingriffen verglichen [122]. Es wurde in der deskriptiven Darstellung der Konzentrationen im postoperativen Verlauf, wie auch in unserer Studie, ein deutliches Auseinanderweichen der CRP-Konzentrationen ab dem zweiten POD beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte sich beim PCT ein beinahe paralleler Kurvenverlauf. Es konnte beim CRP ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit septischer Komplikation und ohne Komplikation an den POD sechs, sieben und acht beobachtet werden. Erwähnenswert ist jedoch, dass in jener Studie nicht zwischen unterschiedlichen septischen Komplikationen unterschieden wurde bzw. alle septischen Komplikationen (AI, Abszesse, surgical site

infection, Pneumonien, Harnwegsinfekte, und Infekte aufgrund von zentralvenösen Zugängen) miteingeschlossen wurden, was den Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie, bei welcher der Fokus auf intraabdominellen septischen Komplikationen lag, erschwert.

*Reynolds et al.* untersuchten ebenfalls, ob CRP eine AI nach TAR vorhersagen kann [121]. Es ergaben sich an den POD fünf, sechs und sieben signifikante Unterschiede in den CRP-Konzentrationen zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne AI. Am fünften POD lag der Grenzwert bei 13,2 mg/dl, deutlich über unserem Grenzwert von 9,4 mg/dl, und die AUC bei 0,8, die Sensitivität bei 70 %, die Spezifität bei 76,6 %, der PPW bei 16,3 % und der NPW bei 97,5 % im Hinblick auf die Diagnose einer AI nach TAR. Am siebten POD zeigte sich bei einem Grenzwert von 13,1 mg/dl eine AUC von 0,831, eine Sensitivität von 77,8 %, eine Spezifität von 81,7 %, ein PPW von 24,1 % und ein NPW von 98 %. Die Aussagekraft nahm vom fünften bis zum siebten POD zu. Dies war jedoch von geringer klinischer Relevanz, da die Patienten am siebten POD meistens bereits klinisch manifeste Symptome entwickelt hatten oder schon entlassen wurden. Wie auch schon bei *Ortega-Deballon et al.* erwähnt ergibt sich aus dem hohen NPW nahe 100 % ein potentieller klinischer Nutzen, da nach diesen Ergebnissen zu diesem Zeitpunkt eine AI nahezu sicher ausgeschlossen werden und der Patient möglicherweise nach Hause entlassen werden kann [116]. Der bei *Ortega-Deballon et al.* gering niedrigere NPW von 95,8 % kann möglicherweise potentiell aus der früheren Messung am vierten POD, im Gegensatz zum fünften und zum siebten POD, erklärt werden.

Wie bereits im Kapitel 4.1 erwähnt, untersuchten *Oberhofer et al.* WCC, CRP und PCT in Bezug auf die Detektion septischer Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen [115]. In der Boxplot-Analyse ergab sich an allen Tagen, an denen Messungen durchgeführt wurden, ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der CRP-Konzentrationen zwischen Patienten mit und ohne septische Komplikationen ( $p=0,026$  an Tag eins,  $p=0,002$  an Tag zwei und  $p<0,001$  an Tag drei und fünf). CRP am dritten POD und PCT am zweiten POD wiesen nahezu identische AUC-Werte mit 0,746 und 0,750 auf (Grenzwerte für CRP 9,9 mg/dl und PCT 1,34 ng/ml), woraus die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass es keinen zusätzlichen diagnostischen Wert hätte, postoperativ routinemäßig den PCT-Wert zu bestimmen. Auch bei dieser Studie wurde jedoch nicht zwischen verschiedenen septischen Komplikationen (Wundinfektion, intraabdominelle Infektion, Abszess und AI) unterschieden. Es ist zu spekulieren, dass dies ein maßgeblicher Grund für die größere AUC mit 0,746 im Vergleich zu den von uns erhobenen AUC-Werten (0,706 für AI am dritten POD) ist, da die Spezifität

von CRP in Bezug auf die Diagnose einer AI geringer ist, in unserer Studie 55,6 %, als in Bezug auf die Diagnose aller septischen Komplikationen. Am dritten POD präsentierten *Oberhofer et al.* für CRP eine Sensitivität von 75,9 % und eine Spezifität von 68,0 % und für PCT eine Sensitivität von 69,0 % und eine Spezifität von 78,7 %. Der mit 1,34 ng/ml hohe Grenzwert für PCT wirkt sich in einer niedrigeren Sensitivität und einer höheren Spezifität aus. Die größte AUC von 0,851 für CRP und PCT wurde am fünften POD erhoben. Die Grenzwerte waren jedoch mit 4,8 mg/dl für CRP und 0,42 ng/ml deutlich niedriger, als die Werte in unserer Studie.

*Welsch et al.* und *Matthiessen et al.* untersuchten, wie bereits im Kapitel 4.1 erwähnt, die Rolle des CRP in der postoperativen Phase nach TAR bei Patienten mit Rektumkarzinom [113, 126]. Die graphische Darstellung der postoperativen CRP-Konzentrationen zeigte in beiden Forschungsarbeiten, wie auch in unserer, ein Auseinanderweichen der Kurven von Patienten mit und ohne septische Komplikation bzw. AI am zweiten POD. In der ROC-Analyse von *Welsch et al.* errechnete sich für den dritten POD eine AUC von 0,88, eine Sensitivität von 80,0 %, und eine Spezifität von 81,0 % und am vierten POD eine AUC von 0,88, eine Sensitivität von 54,3 %, und eine Spezifität von 92,3 % bei einem Grenzwert von 14,0 mg/dl in Bezug auf die Vorhersage eines komplizierten postoperativen Verlaufes. Zum einen ist dieser Erfassungszeitpunkt sehr unspezifisch gewählt, zum anderen ist der Grenzwert mit 14,0 mg/dl höher als der von uns errechnete Grenzwert von 9,4 mg/dl. Dies könnte u.a. die höheren Spezifitäten als in unserer Studie bedingt haben. *Welsch et al.* berichteten jedoch auch, dass CRP zwar bei allen Komplikationen erhöht war, jedoch keine Unterscheidung zwischen verschiedenen Komplikationen möglich war [126]. In unserer Studie wurde die Unterscheidung zwischen AI und IASC mittels Koloskopie, bildgebendem Verfahren oder Relaparotomie getroffen. *Matthiessen et al.* vertraten die Hypothese, dass prolongiert erhöhte CRP-Werte ab dem zweiten POD ein guter Indikator für eine AI seien. Es wurde demnach ein engmaschiges postoperatives Monitoring mit CRP-Messungen empfohlen. Diese Aussage ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl kritisch zu betrachten [113]. Jedoch konnte auch in unserer Studie beobachtet werden, dass bei Patienten mit AI oder IASC die CRP-Werte ab dem zweiten POD dauerhaft erhöht waren.

Auch *Bilgin et al.* untersuchten den prädiktiven Nutzen von CRP und PCT für die Detektion einer AI nach TAR bei Patienten mit Rektumkarzinom am dritten POD [106]. Bei einer Fallzahl von 50 Patienten gab es eine Insuffizienzrate von 14 % (7 Patienten), [10, 17, 19]. Es wurden die Mittelwerte der CRP- und PCT-Werte zwischen den Patienten mit AI und den

Patienten ohne AI am dritten POD verglichen. Es zeigte sich sowohl für CRP ( $p=0,001$ ) als auch für PCT ( $p=0,02$ ) ein signifikanter Unterschied. Da der Mittelwert der POD, an denen die klinische Diagnosestellung der AI erfolgte, am sechsten POD lag, ergibt sich daraus ein diagnostischer Vorteil. Auch in unserer Studie lag der Mittelwert des POD der klinischen Diagnosestellung am sechsten POD. Es wurde in der oben genannten Arbeit jedoch keine ROC-Analyse durchgeführt, wodurch eine weitere Einschätzung der diagnostischen Güte nicht möglich war.

*Zawadzki et al.* verglichen in ihrer Arbeit CRP mit 27 verschiedenen Zytokinen in Hinblick auf ihre diagnostische Aussagekraft zur Detektion einer AI bei Patienten mit elektiver offener oder laparoskopischer Operation bei Rektumkarzinom [128]. Es wurden lediglich Werte präoperativ und am dritten POD erhoben. Hierbei kam man zu dem Ergebnis, dass CRP mit einer AUC von 0,99, einem Grenzwert von 20,4 mg/dl, einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 92,3 % die beste diagnostische Aussagekraft für die Diagnose einer AI besitze. Lediglich IL-6 sei, wenn man den Verlauf beobachte, ein besserer Biomarker, nicht jedoch der absolute Wert.

*Lyu et al.* präsentierten Ergebnisse von 455 Patienten, welche aufgrund eines Rektumkarzinoms eine laparoskopische Resektion erhielten [111]. In jeder Studie wurde ein besonderes Augenmerk auf eine frühzeitige Diagnosestellung gelegt, da die Patienten im Rahmen des enhanced recovery after surgery (ERAS) Programms operiert wurden. ERAS ist ein Programm, bei welchem minimalinvasive Operationstechniken mit optimaler postoperativer Schmerz- und antiemetischer Therapie, sowie einem frühzeitigen Kostenaufbau und frühzeitiger Mobilisation kombiniert werden, sodass eine frühzeitige Entlassung ermöglicht werden kann [114]. Hierbei kam man zu dem Ergebnis, dass CRP die beste diagnostische Aussagekraft zur Diagnose einer AI am dritten POD bei einer AUC von 0,93 und einem Grenzwert von 8,1 mg/dl besitzt. Im Vergleich zu unserer Studie (Grenzwert: 16,55 mg/dl) ist der Grenzwert hier auffallend niedrig gewählt. Dies könnte sich durch die ausschließlich laparoskopisch durchgeführten Operationen erklären, da das geringere Operationstrauma zu einem geringeren Anstieg der CRP-Konzentration führt.

Auch *Munoz et al.* führten eine prospektive Studie durch, bei der WCC, CRP und PCT in den ersten drei POD untersucht und miteinander verglichen wurden, sodass eine AI frühzeitig im Rahmen des ERAS Programms ausgeschlossen werden konnte [114]. Es konnte gezeigt werden, dass am dritten POD CRP und PCT eine hohe diagnostische Aussagekraft für die Diagnose einer AI erreichen. Die AUC von CRP betrug am dritten POD 0,84, die Sensitivität

80 %, die Spezifität 99 % und der NPW 99 %. Dies bei einem Grenzwert von 16,3 mg/dl. Der Grenzwert ist in dieser Studie überraschend hoch gewählt, da zu 100 % laparoskopische Operationen durchgeführt wurden. Übertroffen wurde dieses Ergebnis lediglich von PCT, welches im folgenden Kapitel besprochen wird. Bei einem NPW von 99% jedoch könnte der Patient in Hinblick auf das ERAS Programm bereits am dritten POD entlassen werden, da eine AI nahezu ausgeschlossen werden kann.

Ähnlich wie *Welsch et al.* kamen *MacKay et al.* zu dem Ergebnis, dass CRP am vierten POD bei einem Grenzwert von 14,5 mg/dl (*Welsch et al.* 14,0 mg/dl) die größte Aussagekraft besitzt, um die frühzeitige Diagnosefindung einer postoperativen infektiösen Komplikation zu unterstützen [112, 126]. Es zeigte sich bei *MacKay et al.* am vierten POD eine AUC von 0,87 mit einer Sensitivität von 0,85 %, einer Spezifität von 0,86 %, welche jedoch nur auf die Detektion infektiöser Komplikationen zu beziehen ist, ein PPW Wert von 61 % und ein NPW von 96 %. Der hohe NPW nahe 100 % könnte wiederum eine frühzeitige und sichere Entlassung erlauben. Es konnte jedoch nicht zwischen verschiedenen infektiösen Komplikationen unterschieden werden, da sich die hohe Spezifität auf alle infektiösen Komplikationen bezog. Am dritten POD errechnete sich bei einer AUC von 0,82 ein nur gering reduzierter NPW von 91 % bei einem deutlich höheren Grenzwert von 19,5 mg/dl.

Auch *Almeida et al.* konnten zeigen, dass sich zwischen Patienten mit AI und ohne AI nach kolorektalen Eingriffen ein signifikanter Unterschied ( $p=0,003$ ) der CRP-Konzentrationen ab dem zweiten POD ergibt [105]. Zudem waren die Ergebnisse der ROC-Analyse am dritten POD, ähnlich wie bei *Welsch et al.* und *Matthiessen et al.*: Bei einem Grenzwert von 14,0 mg/dl errechnete sich eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 86 % hinsichtlich der Diagnose einer AI [113, 126].

*Woeste et al.* führten eine retrospektive Studie mit über 3 Jahre erhobenen Daten durch, welche den postoperativen Verlauf von CRP und WCC im Hinblick auf eine frühzeitige Erkennung einer AI untersuchte [127]. Es wurde lediglich eine deskriptive Verlaufsanalyse durchgeführt, nicht jedoch eine ROC-Analyse. Dies erschwert die Einschätzung der Studienergebnisse bezüglich der diagnostischen Güte beträchtlich. Es wurde jedoch diskutiert, dass Patienten mit einer AI am dritten und siebten POD signifikant höhere CRP-Werte aufwiesen als solche ohne Komplikation ( $p=0,03$  und  $p<0,001$ ). *Woeste et al.* kamen zu dem Ergebnis, dass bei einem postoperativ deutlich verlangsamten Abfall des CRP bzw. einer prolongierten CRP-Erhöhung die Wahrscheinlichkeit einer AI erhöht ist. Diese Aussage

scheint gerechtfertigt, jedoch wurden in dieser Studie keine ROC-Analyse durchgeführt und keine Grenzwerte berechnet.

In der Publikation von *Warschkow et al.* hatte CRP die höchste diagnostische Wertigkeit für die Diagnosestellung einer septischen Komplikation und einer AI am vierten POD (AUC 0,76 bei septischer Komplikation und 0,77 bei AI) [125]. Sie beschrieben bei einem Grenzwert von 12,3 mg/dl eine Sensitivität von 66 %, eine Spezifität von 77 % für die Diagnose einer septischen Komplikation. Für die Diagnose einer AI wurde ein Grenzwert von 14,3 mg/dl errechnet, welcher eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 71 % bedingt. Beide Grenzwerte sind im Vergleich zu unserem Grenzwert deutlich höher. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die absoluten CRP-Werte aufgrund der ausschließlich offenen Operationstechnik generell höher gelegen sein könnten als in unserer Studie, in der auch laparoskopische Eingriffe durchgeführt wurden. Auch *Welsch et al.* empfahlen eine routinemäßige CRP-Kontrolle am vierten POD nach kolorektalen Eingriffen, zur Früherkennung von septischen Komplikationen [126].

*Platt et al.* kamen wie auch *Welsch et al.*, *Korner et al.*, *Ortega-Deballon et al.*, *MacKay et al.* und *Warschkow et al.* zu dem Ergebnis, dass CRP am dritten und vierten POD eine hohe Aussagekraft besitzt, infektiöse postoperative Komplikationen u.a. auch AI nach kolorektalen Eingriffen vorherzusagen [110, 112, 116, 118, 125, 126]. *Platt et al.* untersuchten einerseits die diagnostische Aussagekraft von WCC, Albumin und CRP im Hinblick auf die frühzeitige Erkennung infektiöser Komplikationen (Pneumonien, Harnwegsinfekte, Infektion zentraler Venenkatheter, usw.), und andererseits auch im Hinblick auf die spezifische Fragestellung einer AI. In der deskriptiven Analyse zeigte sich ein deutliches Auseinanderweichen der CRP-Werte zwischen Patienten mit infektiöser Komplikation und Patienten ohne infektiöse Komplikation und zwischen Patienten mit AI und Patienten ohne Komplikation. In der ROC-Analyse ergab sich für den dritten POD für die Diagnose einer infektiösen Komplikation eine AUC von 0,80 bei einer Sensitivität von 74 %, einer Spezifität von 75 % und einem Grenzwert von 17 mg/dl. Im Hinblick auf die Diagnose einer AI ergab sich am dritten POD eine AUC von 0,84 bei einer Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 80 %, jedoch bei einem deutlich höheren Grenzwert von 18 mg/dl. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen der oben genannten Studien von *Welsch et al.*, *Korner et al.*, *Ortega-Deballon et al.*, *MacKay et al.* und *Warschkow et al.* Die Grenzwerte variieren jedoch stark. Zum einen sollte berücksichtigt werden, dass der Grenzwert am dritten Tag deutlich höher liegt als am vierten POD, da in einer frühen postoperativen Phase, bedingt durch das Operationstrauma,

das CRP durchschnittlich höher ist, zum anderen sollte unterschieden werden, ob es sich um laparoskopisch oder offen durchgeführte Operationen handelt, da eine laparoskopisch durchgeführte Operation, wie schon bei *Lyu et al.* erwähnt, ein deutlich geringeres Operationstrauma bedingt. In dieser Studie wurden leider keine NPW und PPW angegeben, welche für die Fragestellung einer Intervention oder einer frühzeitigen Entlassung interessant wären.

Wie bereits im Kapitel 4.1 erwähnt, führten *Adamina et al.* eine große prospektive Studie durch, bei der die diagnostische Relevanz von WCC und CRP in Bezug auf die Detektion septischer Komplikationen nach laparoskopischen kolorektalen Eingriffen untersucht wurde [104]. Sie zeigten für den vierten POD eine AUC von 0,78 mit einer Sensitivität und einem NPW von 100 % bei einem niedrigen Grenzwert von 5,6 mg/dl im Hinblick auf die Fragestellung einer septischen Komplikation. Erwähnenswert ist, dass in dieser Studie nicht zwischen unterschiedlichen septischen Komplikationen unterschieden wurde, zum anderen wurde der Fokus auf ausschließlich laparoskopische Eingriffe gelegt, wodurch sich der niedrige Grenzwert mit 5,6 mg/dl im Vergleich zu unserem Grenzwert von 9,4 mg/dl erklären lassen könnte. Der NPW von 100 % bedingt, dass eine septische Komplikation am vierten POD nahezu ausgeschlossen werden kann, was eine frühzeitige und sichere Entlassung ermöglichen würde. Denselben Ansatz beschrieben bereits *Ortega-Deballon et al.*, *Facy et al.* und *Reynolds et al.*, jedoch mit unterschiedlichen Grenzwerten [107, 116, 121]. Der ideale Grenzwert differierte jedoch vor allem zwischen den unterschiedlichen Operationstechniken (offen vs. laparoskopisch) und hing auch davon ab, an welchem Tag die Messung durchgeführt wurde (dritter vs. vierter POD). *Adamina et al.* schlussfolgerten des Weiteren, dass am vierten POD bei einem CRP-Wert von mehr als 12,0 mg/dl auch bei Abwesenheit klinischer Symptome ein CT mit Kontrastmittel durchgeführt werden sollte, da die Spezifität in Bezug auf das Vorhandensein einer septischen Komplikation bei diesem Grenzwert bei über 80 % liegt. Dieser Wert kann jedoch nur auf laparoskopische Eingriffe bezogen werden. Der Grenzwert bei offenen Eingriffen dürfte somit höher liegen. Das Konzept, geeignete Grenzwerte in Bezug auf verschiedene Fragestellungen und Patientenkollektive zu detektieren, könnte sich als klinisch relevant erweisen, erschwert jedoch zusätzlich die Vergleichbarkeit der durchgeführten Studien

*Pedersen et al.* kamen im Unterschied zu einigen bisher beschriebenen Studien zu dem Ergebnis, dass WCC und CRP lediglich eine geringe Aussagekraft besitzen, eine AI frühzeitig vorherzusagen [117]. In dieser Arbeit wurden nur Patienten eingeschlossen, welche

laparoskopisch nach dem Fast-Track-Schema operiert wurden. Eine Entlassung wurde am dritten POD angestrebt. Es konnte sowohl für WCC als auch für CRP an allen POD ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen Patienten mit septischer Komplikation und Patienten ohne septische Komplikation erhoben werden. Zwischen Patienten mit AI und ohne AI zeigte sich jedoch an keinem der POD ein signifikanter Unterschied. In der ROC-Analyse errechnete sich im Hinblick auf die frühzeitige Detektion einer septischen Komplikation lediglich eine Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 74 % am dritten POD, bei einem sehr hohen Grenzwert von 20,0 mg/dl. Die AUC, der PPW und der NPW wurden in der Veröffentlichung nicht angegeben. Dieses Ergebnis, welches von denen der anderen Arbeiten abweicht, könnte sich durch die besonders für laparoskopische Eingriffe hohe obere Normgrenze des Markers erklären lassen. Diese wiederum wäre zum Teil durch die große Streuung der Messwerte erklärbar. Am dritten POD liegt der Medianwert bei 15,0 mg/dl (Streuung 1,0-31,6 mg/dl) für die Patienten ohne septische Komplikation und der Medianwert bei 24,9 mg/dl (Streuung 4,8-49,1 mg/dl). Bei einem größeren Patientenkollektiv würde der Grenzwert höchstwahrscheinlich niedriger sein. Außerdem zeigten die Ergebnisse bereits am ersten POD eine Streuung zwischen 0,9 mg/dl und 21 mg/dl, was den Verdacht nahe legt, dass Patienten eingeschlossen wurden, welche bereits präoperativ erhöhte CRP-Werte hatten. Leider ist in der Studie nicht beschrieben, welche Grunderkrankungen zu den Operationen geführt haben, und wie hoch der Prozentsatz der elektiven Operationen ist. Dies macht einen Vergleich schwierig. Zudem ist der Beobachtungszeitraum von 3 Tagen, der durch das Fast-Track-Verfahren bedingt ist, sehr kurz gegriffen, da in vielen Studien das beste Ergebnis am vierten POD erzielt wurde.

Die kombinierte Messung von CRP und Calprotectin im Plasma am dritten POD, welche von *Reisinger et al.* durchgeführt wurde, war der alleinigen CRP-Messung überlegen [120]. Die alleinige Messung von CRP ergab am vierten POD das beste Ergebnis hinsichtlich der Diagnose einer AI. Es gab einen signifikanten Unterschied ( $p=0,002$ ) zwischen Patienten mit AI und Patienten ohne AI. Zudem wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, bei der eine AUC von 0,82 bei einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 64 % (Grenzwert: 9,9 mg/dl) errechnet wurde. Die deutlich niedrigere Spezifität gegenüber z.B. *MacKay et al.* erklärt sich eventuell dadurch, dass die Spezifität in der Studie von *Reisinger et al.* sich nur auf die Diagnose einer AI bezieht, nicht jedoch auf alle infektiösen Komplikationen [112]. Für den dritten POD wurde die kombinierte Messung von CRP und Calprotectin betrachtet. Calprotectin ist ein Protein, welches vor allem im Zytoplasma von neutrophilen Granulozyten

vorkommt. In der klinischen Praxis wird Calprotectin überwiegend im Stuhl bestimmt, wo es ein Indikator für chronisch entzündliche Darmerkrankungen ist. In der Studie von *Reisinger et al.* wurde Calprotectin jedoch im Plasma bestimmt. Es wurden logistische Regressionen für beide Biomarker durchgeführt und in einer ROC-Analyse vereinigt. Daraus ergab sich eine AUC von 0,93 bei einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 89 % und einem NPW von 100 %. Im Vergleich zur alleinigen Messung von CRP ergibt sich demnach eine deutliche Steigerung der Spezifität. Der Grenzwert wurde mit der folgenden Formel beschrieben:  $[\text{Calprotectin (ng/ml)}] + 0,83 * [\text{CRP (mg/l)}] = 707 [120]$ . Es kann gefolgert werden, dass die Kombination aus vielversprechenden Biomarkern die diagnostische Güte im Vergleich zur alleinigen Bestimmung eines Markers verbessern kann. Die könnte Inhalt zukünftiger Forschungsarbeiten sein.

*Ramanathan et al.* untersuchten den Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten am zweiten POD und den untersuchten Grenzwerten gängiger Studien der letzten Jahre [104, 105, 110, 112, 116, 118, 126] an den POD drei und vier [119]. Der Grenzwert lag am zweiten POD bezüglich der Detektion infektiöser Komplikationen bei 19,0 mg/dl, bezüglich der Detektion einer AI bei 20,0 mg/dl. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Grenzwerten des dritten und vierten POD. Diese Publikation könnte für die klinische Anwendung von geringerer Relevanz sein, da die Entlassung am zweiten POD nach kolorektalen Eingriffen äußerst selten durchgeführt wird. Prinzipiell ist eine möglichst frühe Diagnose erstrebenswert, dies ist jedoch am zweiten POD erschwert, da hier der CRP-Wert noch durch das Operationstrauma erhöht ist. Es wurde angestrebt, von der Höhe der postoperativen maximalen Erhöhung auf den weiteren CRP-Verlauf und somit auf die diagnostische Relevanz zu schließen. Dies ist jedoch kritisch zu betrachten, da einerseits jede Operation unterschiedlich verläuft und ein unterschiedlich starkes Trauma hervorruft. Zudem weisen die Studien, welche als Bezug genommen wurden, alle ein unterschiedliches Patientenkollektiv auf.

*Smith et al.* und *Guirao et al.* untersuchten den Verlauf der postoperativen CRP-Konzentrationen [109, 123]. *Smith et al.* entdeckten bei ihren Untersuchungen, dass ein täglicher CRP-Anstieg um 5,3 mg/dl eine hohe diagnostische Aussagekraft bezüglich einer AI hat. Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 0,961 mit einer Sensitivität von 90,9 % und einer Spezifität von 95,7 %. Diese Schlussfolgerung ist klinisch überaus interessant, da im klinischen Alltag dem Verlauf des CRP hohe Aufmerksamkeit geschenkt wird. In dieser Studie wurden auch WCC und PCT-Werte gemessen. Diese brachten jedoch gegenüber dem CRP keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen. *Guirao et al.* untersuchten die Aussagekraft

von CRP hinsichtlich der Diagnose Surgical site Infektionen (SSI), welche sich in Organen befinden, oder an Orten weit entfernt von der Inzision. Diese werden Organ-space surgical site Infektionen (OSI) genannt. Es wurde die Aussagekraft von CRP nach offenen und laparoskopischen kolorektalen Eingriffen an den POD zwei und fünf untersucht. Am zweiten POD resultierten niedrige AUC-Werte. Am fünften POD war die AUC bei offenen Eingriffen bei 0,6, mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 84,8 %, einem PPW von 60,5 % und einem NPW von 100 % (Grenzwert 12,0 mg/dl). Für laparoskopische Eingriffe errechnete sich eine AUC von 0,921 mit einer Sensitivität von 90,9 %, einer Spezifität von 83,3 %, einem PPW von 45,5 % und einem NPW von 98,4 % (Grenzwert 6,6 mg/dl). Für laparoskopische Eingriffe ergibt sich, wie schon erwähnt, ein niedrigerer Grenzwert, da das Operationstrauma im Mittel zu einem niedrigeren postoperativen CRP-Anstieg führt. Zudem wurde der Anstieg bzw. Abfall der CRP-Werte zwischen dem zweiten und dem fünften POD angegeben. Die ROC-Analysen zeigten für offene Eingriffe eine AUC von 0,968 mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 87,5 %, einem PPW von 62,5 % und einem NPW von 100 % (Grenzwert 40 %). Für laparoskopische Eingriffe erbrachten die Untersuchungen eine AUC von 0,894 mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 77,5 %, einem PPW von 38,5 % und einem NPW von 100 % (Grenzwert 48,0 %). Die Verlaufsbeobachtung ist, wie schon bei *Smith et al.* beschrieben klinisch relevant, da der fünfte POD für den Ausschluss einer Komplikation, wie er mit dem NPW von 100 % möglich ist, etwas verspätet ist. Ein NPW nahe 100 % wurde in einigen bereits beschriebenen Studien bereits am dritten oder spätestens am vierten POD erreicht. Zudem scheint die Fragestellung der Diagnose einer OSI eine relativ unspezifische Fragestellung zu sein.

### 4.3 PCT - Procalcitonin

In der deskriptiven Darstellung der postoperativen PCT-Konzentrationen in unserer Studie kam es zu einem deutlichen Auseinanderweichen der PCT-Konzentrationen zwischen Patienten mit IASC bzw. AI und Patienten ohne Komplikation erst am fünften POD, vier Tage nach den WCC und drei Tage nach dem CRP. In der Boxplot-Analyse konnte weder am dritten, noch am vierten POD bei beiden untersuchten Fragestellungen ein Unterschied der PCT-Werte festgestellt werden. Auch in der ROC-Analyse waren die AUC von PCT den WCC und dem CRP deutlich unterlegen.

Wie schon erwähnt untersuchten *Facy et al.* den Unterschied zwischen CRP und PCT bezüglich der diagnostischen Aussagekraft für die Detektion von IASC nach elektiven

kolorektalen Eingriffen [107]. CRP hatte eine höhere diagnostische Güte als PCT. PCT zeigte in der deskriptiven graphischen Darstellung der postoperativen PCT-Konzentrationen ein Auseinanderweichen der Kurven von Patienten mit IASC und ohne Komplikation bereits ab dem ersten POD. Dies konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden. *Facy et al.* beschrieben aber, wie auch in unserer Studie, eine erhebliche Streuung der PCT-Werte. Für PCT errechnete sich die größte AUC (0,689) am vierten POD bei einem Grenzwert von 0,25 mg/l, bezogen auf die Diagnose einer IASC. Diese war CRP mit einer AUC von 0,775 jedoch unterlegen. Die zusätzliche Messung von PCT scheint demnach keinen weiteren Nutzen zur Diagnosestellung einer IASC zu erbringen.

*Oberhofer et al.* verglichen die diagnostische Wertigkeit zur Detektion infektiöser Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen für WCC, CRP und PCT [115]. In der Boxplot-Analyse zeigte sich an allen Tagen, an denen Messungen durchgeführt wurden, ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte der PCT-Konzentrationen zwischen Patienten mit und ohne septische Komplikationen ( $p=0,003$  an Tag 1 und  $p<0,001$  an Tag 2-5). Für die Ergebnisse der ROC-Analysen sei auf das Kapitel 4.2 verwiesen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die routinemäßige postoperative Messung von PCT ergänzend zu CRP nach kolorektalen Eingriffen keinen zusätzlichen Nutzen zur Detektion von septischen Komplikationen zu bieten scheint.

In der Publikation von *Takakura et al.* hingegen war PCT dem CRP hinsichtlich der Diagnosestellung einer SSI nach elektiven kolorektalen Eingriffen überlegen [124]. In der Boxplot-Analyse konnte für den ersten und dritten POD sowohl bei CRP als auch bei PCT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit SSI und ohne Komplikation festgestellt werden. Bei PCT kam es jedoch zu einer großen Streuung der Werte, was auch in unserer Boxplot-Analyse beobachtet werden konnte. Für WCC ergab sich an beiden Tagen kein signifikanter Unterschied. Für CRP lag bei der durchgeführten ROC-Analyse am dritten POD die AUC bei 0,71, die Sensitivität bei 77,7 % und die Spezifität bei 58,3 %, bei einem Grenzwert von 9,5 mg/dl. Dieser Wert ist mit unseren Ergebnissen vergleichbar, wobei es sich bei SSI, AI und IASC um drei unterschiedliche Endpunkte handelt. Bei PCT konnte für den dritten POD eine AUC von 0,77 bei einem Grenzwert von 1,5 ng/ml ermittelt werden. Durch den hohen Grenzwert ergab sich eine Spezifität von 94,8 %, jedoch lediglich eine Sensitivität von 50 %. Es kann jedoch nicht unterschieden werden, ob es sich um eine schwere AI, IASC oder lediglich um einen bakteriellen Harnwegsinfekt handelt. Die niedrige

Sensitivität mit 50 % könnte zudem als großes Problem gesehen werden, da somit lediglich 50 % aller Komplikationen erfasst werden [124].

*Munoz et al.* beschrieben, wie im Kapitel CRP bereits erwähnt, eine Überlegenheit von PCT gegenüber CRP und WCC bezüglich der Diagnose einer AI am dritten POD im Rahmen des ERAS Programms [114]. Es wurde von einer AUC von 0,95, einer Sensitivität von 85 %, einer Spezifität von 95 % und einem NPW von 99 % bei einem Grenzwert von 2,5 ng/ml berichtet. Ähnlich wie bereits bei CRP erwähnt ist auch beim PCT eine frühzeitige Entlassung im Rahmen des ERAS Programms bei einem NPW nahe 100 % möglich.

*Garcia-Granero et al.* kamen während ihrer Forschungstätigkeit zu dem Ergebnis, dass PCT gegenüber CRP in Bezug auf die Diagnose einer schwerwiegenden AI (major AI) besser sei [108]. Es wurde in der folgenden Publikation mit Hilfe der Dindo-Klassifikation (siehe Tabelle 4 in Kapitel 1.2.4) zwischen leichten (minor AI = Clavien-Dindo I, II) und schwerwiegenden (major AI = Clavien-Dindo III, IV) unterschieden. Hinsichtlich einer major AI betrug die AUC am dritten POD 0,843 und am fünften POD 0,867 mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 72 % und einem NPW von 100 % (Grenzwert 0,31 ng/ml). Für CRP waren die AUC mit 0,808 und 0,850 nur geringfügig niedriger. Im Hinblick auf die Diagnosestellung aller AI betrugen die AUC-Werte bei PCT und CRP weniger als 0,80. Die höhere Aussagekraft von PCT im Vergleich zu CRP könnte in dieser Studie dadurch erklärt werden, dass durch die Unterteilung in major und minor AI schwer septische Patienten (major) getrennt betrachtet wurden, was bisher in keiner weiteren Studie der Fall war. In unserer Arbeit wurde bewusst bezüglich des Endpunktes und im Rahmen der ROC-Analyse nicht zwischen major und minor AI unterschieden, was möglicherweise niedrigere PCT-Werte zur Folge hatte. Zudem muss diese Publikation aufgrund ihrer geringen Fallzahl (major AI n=11, minor AI n=6) kritisch betrachtet werden. Prinzipiell zeigte sie jedoch, wie auch einige schon beschriebene Publikationen, dass CRP und hier auch PCT, mit dem richtig gewählten Grenzwert in der Lage zu sein scheinen, bei einem NPW nahe 100 % eine frühzeitige und sichere Entlassung zu gewährleisten [108].

### **4.4 Endotoxin**

In der von uns durchgeführten ROC-Analyse ergab sich das beste Ergebnis am vierten POD in Bezug auf die Diagnose einer IASC mit einer AUC von 0,740 bei einem Grenzwert von 0,385 RLU.

*Yaegashi et al.* untersuchten verschiedene Biomarker, unter anderem auch Endotoxin, bezüglich der prädiktiven Güte der Diagnosestellung einer Sepsis [129]. In der ROC-Analyse ergab sich beim Vergleich von Patienten mit Sepsis mit Patienten mit SIRS und gesunden Probanden (Sepsis vs. SIRS + gesunde Probanden) eine AUC von 0,702. Der Grenzwert wurde in der Studie nicht berichtet. Der AUC-Wert entspricht im Wesentlichen unseren Ergebnissen (AUC-Werte von 0,627 bis 0,740). Es ist jedoch zu erwähnen, dass die Messung von Endotoxin in der Studie von *Yaegashi et al.* mit dem LAL-Assay bestimmt wurde und sich die Werte demnach unterscheiden können. Die Ergebnisse von *Yaegashi et al.* zu Presepsin werden im Kapitel 4.5 diskutiert.

Bisher sind keine weiteren Studien zur diagnostischen Aussagekraft von Endotoxin in Bezug auf septische Komplikationen oder AI veröffentlicht worden.

### 4.5 Presepsin

Da die Spezifität und Sensitivität der bisher verwendeten Biomarker wie WCC, CRP, und PCT bezüglich der Diagnosestellung einer Sepsis nicht zufriedenstellend sind, wird schon seit langem nach einem Biomarker mit einer höheren Aussagekraft zur frühzeitigeren Detektion der Sepsis gesucht. In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien und Metaanalysen zur Erforschung von Presepsin als neuem Sepsismarker durchgeführt. Diese zeigten beinahe alle eine deutliche Überlegenheit von Presepsin im Vergleich zu anderen Biomarkern. Bis auf eine Arbeit von *Cikot et al.* wird in den folgenden Arbeiten Bezug auf die Sepsis im Allgemeinen genommen. Die Publikationen, welche im Folgenden diskutiert werden, sind in Tabelle 29 zusammengefasst.

Autor, Jahr	Studiendesign	Rekrutierungsdauer	n	Patientenkollektiv	Presepsin Grenzwert [pg/ml]	Untersuchte Biomarker	Methode
Behnes et al. 2014 [130]	Prospektiv	NB	116	Ohne Verbrennungen und Trauma	530	Presepsin, PCT, IL-6, CRP, WCC	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Cikot et al. 2018 [131]	Prospektiv	13 Monate	100	Patienten mit Anlage einer gastrointestinalen Anastomose	833	Presepsin, CRP, WCC	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Endo et al. 2012 [97]	Prospektiv	1 Jahr	185	Alle Typen	600	Presepsin, PCT, IL-6	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Godnic et al. 2015 [132]	Retrospektiv	NB	47	Alle Typen	413	Presepsin, CRP, PCT	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Kweon et al. 2014 [98]	Prospektiv	10 Monate	93	Ohne Verbrennungen und Polytrauma	430	Presepsin, PCT, IL-6, CRP	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Leli et al. 2016 [133]	Prospektiv	4 Monate	92	Alle Typen	843,5	Presepsin, CRP, PCT	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Liu et al. 2013 [134]	Prospektiv	11 Monate	859	Alle Typen	317	Presepsin, PCT	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)

## Diskussion

							Corporation, Japan)
Masson et al. 2014 [96]	Retrospektiv	NB	100	Patienten mit Schwere Sepsis oder septischem Schock	NB	Presepsin, PCT	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Romualdo et al. 2014 [135]	Prospektiv	4 Monate	226	Alle Typen	729	Presepsin, PCT, CRP	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Shozushima et al. 2011 [136]	Prospektiv	10 Monate	41	Alle Typen	399	Presepsin, CRP, PCT, IL-6	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Ulla et al. 2013 [137]	Prospektiv	1 Jahr	189	Alle Typen	600	Presepsin, PCT	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Vodnik et al. 2013 [95]	Prospektiv	NB	60	OP bei akutem Abdomen	730	Presepsin, PCT, CRP, WCC	PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan)
Yaegashi et al. 2005 [129]	Prospektiv	NB	146	Alle Typen	NB	Presepsin, PCT, IL-6, Endotoxin	Anderes Verfahren: sCD14-ST EIA

**Tabelle 29: Zusammenfassung der in der Diskussion erwähnten Studien zu Presepsin  
n=Anzahl der eingeschlossenen Patienten, NB=nicht berichtet**

In unseren Ergebnissen der ROC-Analyse war das beste Ergebnis am vierten POD für die Diagnose einer IASC mit einer AUC von 0,754 bei einem Grenzwert von 293 pg/ml. Zudem errechneten sich eine Spezifität von 100 % am dritten und vierten POD und ein NPW von 85 % am dritten und von 89 % am vierten POD. Die hohen NPW-Werte ermöglichen zwar einen nahezu sicheren Ausschluss einer IASC am dritten bzw. vierten POD, die Bestimmung von Presepsin ist jedoch derzeit noch um einiges aufwendiger und kostenintensiver, weshalb Presepsin im Vergleich zu CRP in unserer Studie keinen zusätzlichen Nutzen zur frühzeitigen Diagnose einer IASC brächte. Die AUC im Hinblick auf eine AI waren deutlich niedriger mit Werten <0,592 bei Grenzwerten von 253,5 pg/ml und 293 pg/ml.

*Cikot et al.* untersuchten in ihrer Arbeit die diagnostische Aussagekraft von Presepsin in Hinblick auf die frühzeitige Diagnosestellung einer AI [131]. Es wurden insgesamt 100 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei welchen eine elektive Operation mit Anlage einer gastrointestinalen Anastomose durchgeführt wurde. 27 % erlitten eine AI. Es erfolgten Blutentnahmen präoperativ, sowie am ersten, dritten und fünften POD. Es wurden die Differenzen zwischen den präoperativen Werten und dem dritten bzw. fünften POD berechnet. Zudem wurden Berechnungen zwischen dem ersten und dritten, sowie dem ersten und fünften und dem dritten und fünften POD durchgeführt. In dieser Auswertung ergab sich für alle Differenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv ohne Komplikation und dem mit AI ( $p=0,0001$ ).

*Shozushima et al.*, *Leli et al.* und *Yaegashi et al.* berichteten über eine deutliche Überlegenheit von Presepsin im Vergleich zu PCT, CRP und IL-6 hinsichtlich der Diagnose einer Sepsis [129, 133, 136]. *Shozushima et al.* untersuchten die Presepsin-Konzentrationen bei gesunden

Probanden ( $294,3 \pm 121,4$  pg/ml), bei Patienten mit lokaler Infektion ( $721,0 \pm 611,3$  pg/ml), bei solchen mit SIRS ( $333,5 \pm 130,6$  pg/ml), mit Sepsis ( $817,9 \pm 572,7$  pg/ml) und mit schwerer Sepsis ( $1.992,9 \pm 1509,2$  pg/ml). Es zeigte sich, dass die Mittelwerte der Presepsin-Konzentrationen bei Patienten mit vorhandener Infektion im Vergleich zu Patienten ohne Infektion (gesunde Probanden + SIRS ohne Infektion) stark erhöht waren. Zudem wurden ROC-Analysen für Presepsin, CRP, PCT und IL-6 durchgeführt, bei denen zwischen der Gruppe mit Infektion (Lokale Infektion, Sepsis und schwere Sepsis) und der Gruppe ohne Infektion (gesunde Probanden und SIRS ohne Infektion) unterschieden wurde. Dabei ergaben sich AUC-Werte von 0,845 für Presepsin, 0,815 für CRP, 0,672 für IL-6 und 0,652 für PCT. Für Presepsin ergab sich bei einem Grenzwert von 399 pg/ml eine Sensitivität von 80,3 % und eine Spezifität von 78,5 % in Bezug auf die Diagnose einer Infektion. Die hohe AUC für Presepsin im Vergleich zu den von uns erhobenen AUC-Werten könnte sich durch den weniger spezifischen Endpunkt einer Sepsis im Vergleich zum Endpunkt einer AI oder einer IASC erklären.

*Yaegashi et al.* konnten eine Korrelation zwischen Presepsin, PCT, CRP und dem SOFA-Score feststellen, was wiederum zeigt, dass es sich bei Presepsin um einen aussagekräftigen Sepsismarker zu handeln scheint [129]. Es wurden die Medianwerte zwischen gesunden Probanden (21.000,8 pg/ml), Patienten mit SIRS (81.000,3 pg/ml) und Patienten mit Sepsis (22.000,7 pg/ml) verglichen. Es zeigte sich, wie auch bei *Shozushima et al.* ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten mit Infektion (Sepsis) und ohne Infektion (gesunde Probanden und SIRS), jedoch waren die Werte im Allgemeinen deutlich höher als die Werte bei *Shozushima et al.* [136]. Dies könnte eventuell an den unterschiedlichen Messarten liegen, da im Jahr 2005 die Pathfast-Chemilumineszenzanalyse noch nicht entwickelt war. Es sind demnach lediglich die Unterschiede der Konzentrationen in den Patientenkollektiven sinnvoll zu vergleichen. Zudem wurde eine ROC-Analyse für die Diagnose einer Sepsis durchgeführt (Sepsis vs. gesunde Probanden und SIRS) welche AUC Werte von 0,817 für Presepsin, 0,702 für Endotoxin, und 0,744 für PCT ergab. Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte wurden nicht angegeben, was den Vergleich erschwert. Eine AUC von 0,817 scheint jedoch eine hohe Aussagekraft in Bezug auf die Diagnose einer Sepsis zu haben. Laut den drei diskutierten Studien scheint es, als wäre Presepsin ein Marker mit guter diagnostischer Güte, um zwischen SIRS (ohne Infektion) und Sepsis (mit Infektion) zu unterscheiden.

*Leli et al.* und *Romualdo et al.* verglichen CRP, PCT und Presepsin zwischen Patienten mit und ohne Bakteriämie [133, 135]. Bei *Leli et al.* wurden für Presepsin bei Patienten mit

Bakteriämie Medianwerte von 1290 pg/ml und 659 pg/ml bei Patienten ohne Bakteriämie erhoben. Das Ergebnis der ROC-Analyse ergab für Presepsin eine AUC von 0,788 für die Diagnose einer Bakteriämie (Sensitivität 88 %, Spezifität 71 %, PPW 54 % und NPW 94 % bei einem im Vergleich zu anderen Publikationen sehr hohen Grenzwert von 843,5 pg/ml), für PCT eine AUC von 0,876 und für CRP 0,602. *Romualdo et al.* diskutierten ähnliche Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe errechnete für Presepsin eine AUC von 0,750 (Sensitivität 81,1 %, Spezifität 63,0 %, PPW 30,0 %, und NPW 94,4 % bei einem Grenzwert von 729 pg/ml), für PCT eine AUC von 0,783 und für CRP eine AUC von 0,602. Demnach wären PCT und Presepsin gute Biomarker zur Diagnose einer Bakteriämie bzw. Sepsis und CRP diesbezüglich deutlich überlegen. Interessant ist, dass sowohl bei *Leli et al.*, als auch bei *Romualdo et al.* höhere Grenzwerte errechnet wurden. Eventuell hängt dies mit der besonderen Fragestellung einer Bakteriämie zusammen.

*Endo et al.* untersuchten Presepsin, PCT und IL-6 im Hinblick auf die Diagnose einer Sepsis [97]. Das Patientenkollektiv wurde in 5 Gruppen eingeteilt, systemische bakterielle Infektion, lokale bakterielle Infektion, nicht bakterielle Infektion (z.B. Pilzinfektion), Verdacht auf bakterielle Infektion und nicht infektiöse Erkrankung. Es konnte gezeigt werden, dass die Presepsin-Werte in der Gruppe von Patienten mit systemischer und lokaler bakterieller Infektion signifikant höher waren, als bei den übrigen Patienten ( $p < 0,0001$ ). Zwischen Patienten mit lokalisierter bakterieller Infektion und systemischer bakterieller Infektion konnte kein signifikanter Unterschied erhoben werden ( $p = 0,0840$ ). In der ROC-Analyse, bei welcher ebenfalls die Patienten mit bakterieller Infektion mit den Patienten ohne bakterielle Infektion unterschieden wurden, errechneten sich für Presepsin eine AUC von 0,908, eine Sensitivität von 87,8 %, eine Spezifität von 81,4 %, ein PPW von 88,4 % und ein NPW von 80,3 % bei einem Grenzwert von 600 pg/ml. Dieser war gegenüber den von uns erhobenen Werten (253,5 pg/ml und 293,0 pg/ml) höher. Auch in den meisten anderen vorgestellten Studien ist der Grenzwert deutlich höher. Dies könnte zum einen daran liegen, dass in der Arbeit von *Endo et al.* mehr Patienten mit Sepsis eingeschlossen wurden, welche wahrscheinlich höhere Presepsin-Werte aufweisen als Patienten mit beginnender Sepsis. Generell kann davon ausgegangen werden, dass die unterschiedlichen oberen Grenzwerte insbesondere mit den unterschiedlichen Patientenkollektiven zusammenhängen. Zum anderen wurden zahlreiche Patienten mit Niereninsuffizienz eingeschlossen, was wiederum erhöhte Presepsin-Werte bedingt. In der Studie von *Endo et al.* wurde darauf aufmerksam gemacht, dass bei einigen Patienten mit Niereninsuffizienz, welche erhöhte Presepsin-Werte aufwiesen,

die PCT-Werte im Normalbereich lagen, und dass in Bezug auf die Presepsin-Werte bei Patienten mit Niereninsuffizienz noch weitere Studien notwendig seien [97]. In unserer Studie wurden entsprechende Daten nicht erhoben.

Auch *Kweon et al.* konnten zeigen, dass ein signifikanter Unterschied in den Presepsin-Konzentrationen zwischen Patienten mit Infektion und ohne Infektion besteht (1403,47 pg/ml vs. 239,00 pg/ml) [98]. Auch für PCT, IL-6 und CRP wurden signifikante Unterschiede hinsichtlich dieser Fragestellung erhoben. Die Ergebnisse der ROC-Analyse ergaben jedoch für Presepsin mit einer AUC von 0,937 (Sensitivität 87,7 %, Spezifität 82,2 %, PPW 88,9 % und NPW 80,4 % bei einem Grenzwert von 430 pg/ml) die höchste Aussagekraft.

*Godnic et al.* untersuchten Presepsin ebenfalls mit der Fragestellung, ob es möglich ist, zwischen SIRS und Sepsis zu unterscheiden [132]. Es wurde in der ROC-Analyse von einer AUC von lediglich 0,705 mit einer Sensitivität von 84,6 % und einer Spezifität von 62,5 % bei einem eher niedrigen Grenzwert von 413 pg/ml berichtet. Dieser Wert war dem CRP mit einer AUC von 0,734 unterlegen. Dies könnte unter anderem auf die geringe Patientenzahl von 47 zurückzuführen sein. Zudem wurden in der beschriebenen Studie lediglich Patienten mit SIRS, Sepsis, oder septischem Schock eingeschlossen. Diesen Patienten wurde keine gesunde Kontrollgruppe gegenübergestellt.

*Masson et al.* führten eine retrospektive Studie durch, bei der die prädiktive Aussagekraft von Presepsin bezüglich der Mortalität bei schwerer Sepsis und septischem Schock mit PCT verglichen wurde [96]. Die Daten von je 50 verstorbenen und 50 überlebenden Patienten wurden analysiert und Presepsin sowie PCT am ersten, dritten und siebten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation untersucht. Der Mittelwert von Presepsin war an Tag 1 signifikant höherer bei den verstorbenen Patienten (2,269 pg/ml) als bei den überlebenden Patienten (1,184 pg/ml,  $p=0,002$ ). Für PCT war diesbezüglich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,13$ ) eruierbar. Dieser Ansatz ist zwar interessant, jedoch für die Klinik im Vergleich zu den anderen diskutierten Studien eher nachrangig, da fraglich ist, ob die Therapie bei einem höheren Mortalitätsrisiko noch weiter forciert werden kann.

Auch *Ulla et al.* stellten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Presepsin-Konzentration am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation und der 60-Tage Mortalitätsrate fest [137]. Für die Ergebnisse der ROC-Analyse im Hinblick auf die Diagnose einer Sepsis, einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks kann für Presepsin lediglich eine AUC von 0,701 mit einer Sensitivität von 78,95 % und einer Spezifität von 61,9 % bei einem Grenzwert von 600 pg/ml berichtet werden. Für PCT wurde für die gleiche

Fragestellung eine AUC von 0,875 errechnet. Bei dieser Studie muss angemerkt werden, dass die Mittelwerte und auch die Standardabweichungen des Presepsin deutlich höher liegen als in allen bisher beschriebenen Studien. Zudem wurde das Plasma in dieser Studie vor Messung bei -70 °C eingefroren und vor der Messung aufgetaut. Dies könnte unter Umständen der Grund für die insgesamt höheren Werte und die geringere AUC sein. Wie auch bereits im Methodenteil beschrieben, kam es in unserer Studie zu Unterschieden der durch Frischplasma und durch kryokonserviertes Plasma gemessenen Presepsin-Werte. Gegebenenfalls kam es auch bei *Ulla et al.* zu den beschriebenen Abweichungen. *Ulla et al.* erklären sich die geringere AUC mit einem von den anderen Studien differierenden Patientenkollektiv.

*Behnes et al.* zeigten, dass sich die Presepsin-Werte zwischen Patientenkollektiven mit SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock signifikant unterschieden [130]. Zudem wurden verschiedene Grenzwerte zur Diagnose von Sepsis (Grenzwert 530 pg/ml), schwerer Sepsis (Grenzwert 600 pg/ml) und septischem Schock (Grenzwert 700 pg/ml) etabliert. Diese ergaben je nach Fragestellung und Tag der Messung AUC-Werte zwischen 0,77 und 0,84. Zur Diagnose der Sepsis konnte bei einem Grenzwert von 530 pg/ml die größte AUC mit 0,84, bei einer Sensitivität von 90 %, einer Spezifität von 60 %, einem PPW von 93 % und einem NPW von 56 % erhoben werden. Zudem konnte wie auch bei *Ulla et al.* und *Masson et al.* gezeigt werden, dass hohe Presepsin-Werte mit der 30-Tages- und 6-Monats-Mortalitätsrate korrelieren. Presepsin-Werte waren signifikant höher bei Patienten, welche im Verlauf verstarben, als bei den überlebenden Patienten ( $p < 0,001$ ) [96, 130, 137]. In unserer Studie verstarb kein Patient innerhalb der ersten 90 Tage, weshalb diesbezüglich keine Auswertung vorliegt.

Ähnlich wie *Behnes et al.* konnten auch *Liu et al.* zeigen, dass die Presepsin-Konzentration mit steigendem Grad der Sepsis ansteigt [130, 134]. Die ROC-Analyse ergab für die Diagnosestellung einer Sepsis für Presepsin eine AUC von 0,820, eine Sensitivität von 70,8 %, eine Spezifität von 85,8 %, ein PPW von 93,2 % und ein NPW von 51,6 % bei einem Grenzwert von 317 pg/ml. Diese war höher als die AUC von PCT (0,724). Die AUC von Presepsin im Hinblick auf die 28-Tage-Mortalitätsrate bei septischen Patienten lag bei 0,658, etwas niedriger als von PCT mit 0,679.

*Vodnik et al.* untersuchten bisher als einzige die Rolle von Presepsin in der Sepsis-Diagnostik bei Patienten nach chirurgischen Eingriffen bei akutem Abdomen [95]. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt, nämlich gesunde Probanden ( $258,7 \pm 92,53$  pg/ml), Patienten mit SIRS ( $430,0 \pm 141,33$  pg/ml) und Patienten mit Sepsis ( $1508,3 \pm 866,6$  pg/ml). Zwischen den

beschriebenen Mittelwerten ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Sepsis und den Patienten mit SIRS ( $p < 0,0001$ ). In der durchgeführten ROC-Analyse ergab sich für Presepsin eine AUC von 0,999 mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 98 % bei einem Grenzwert von 630 pg/ml. Für PCT, CRP und WCC ergaben sich ebenfalls hohe AUC-Werte mit 0,956, 0,957 und 0,853. Auch *Vodnik et al.* schätzen Presepsin als einen zuverlässigen Sepsismarker ein und sehen einen großen Vorteil gegenüber Blutkulturen aufgrund des schnellen Ergebniseingangs.

## 5 Zusammenfassung

Intraabdominelle septische Komplikationen (IASC) gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen. Ein häufiger Grund dafür sind Anastomoseninsuffizienzen (AI). Abhängig von der Art des Eingriffes beträgt das Risiko einer solchen Komplikation zwischen 3,0 und 23 %. Vor allem die verzögerte Diagnostik und damit verspätet eingeleitete Therapie der Komplikation kann zu einem Anstieg der Mortalitätsrate auf bis zu 22 % führen. Aufgrund der oftmals unspezifischen klinischen Symptome ist die frühzeitige Diagnose einer IASC erschwert. Aufgrund dessen können ergänzend im Blut gemessene Biomarker Aufschluss auf eine beginnende septische Komplikation geben, sodass frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden kann. Bisher wurden überwiegend gängige Biomarker, wie die Leukozytenzahl (WCC) und das C-reaktive Protein (CRP), für postoperative Verlaufskontrollen verwendet. Im Laufe der letzten Jahre wurden weitere Biomarker, wie Procalcitonin (PCT), Presepsin und Endotoxin zur Diagnosestellung der Sepsis erprobt.

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war es, postoperative septische Komplikationen, wie AI und IASC frühzeitig zu detektieren. Es sollte die diagnostische Aussagekraft einzelner bereits etablierter und experimenteller Biomarker bezüglich des Auftretens einer AI oder einer IASC untersucht und miteinander verglichen werden.

Im Zeitraum von Juni 2013 bis September 2014 wurden 61 Patienten in eine prospektive klinische Studie eingeschlossen, welche sich einem kolorektalen Eingriff mit Anlage einer Anastomose unterzogen. Es wurde ein engmaschiges klinisches und laborchemisches Monitoring durchgeführt. Es erfolgte täglich postoperativ eine standardisierte Blutentnahme. Unter den untersuchten Biomarkern waren WCC, CRP, PCT, Presepsin und Endotoxin. Die statistische Auswertung erfolgte mittels deskriptivem Vergleich der Medianwerte am jeweiligen postoperativen Tag und mittels Boxplot-Analyse. Für die postoperativen Tage drei und vier wurde für die Endpunkte AI und IASC eine ROC-Analyse durchgeführt.

Die Inzidenz von IASC betrug 21%, und 14% der eingeschlossenen Patienten entwickelten eine AI. Die Mortalität betrug 0%. CRP zeigte die beste diagnostische Aussagekraft am vierten POD bezüglich der Diagnosestellung einer IASC (AUC: CRP 0,828 (Grenzwert: 9,4 mg/dl)). Für die Diagnosestellung einer AI war WCC CRP am vierten POD überlegen (AUC: WCC 0,737 (Grenzwert 7,7 G/l) CRP 0,708 (Grenzwert 9,4 mg/dl)). Für CRP ergaben sich am dritten und vierten POD sowohl in Bezug auf die Diagnose einer AI, als auch einer IASC

hohe NPW (AI POD3: 0,9446, AI POD4: 0,9363, IASC POD3: 0,9179, IASC POD4: 0,9178). Für Endotoxin ergab sich das beste Ergebnis am vierten POD in Bezug auf die Diagnose einer IASC mit einer AUC von 0,740 bei einem Grenzwert von 0,385 RLU, für Presepsin errechnete sich das beste Ergebnis am vierten POD für die Diagnose einer IASC mit einer AUC von 0,754 bei einem Grenzwert von 293 pg/ml.

Aus den gewonnenen Daten lässt sich schlussfolgern, dass CRP sowohl in Hinblick auf die Diagnose einer IASC als auch einer AI den Biomarkern WCC und PCT sowie Endotoxin und Presepsin überlegen zu sein scheint. Die größte diagnostische Aussagekraft ergab sich bei CRP am vierten POD bei einem Grenzwert von 9,4 mg/dl. Zudem konnten am dritten und vierten POD hohe NPW ermittelt werden, welche eine frühzeitige und sichere Entlassung der Patienten ermöglichen.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die ISREC Konsensusdefinition der AI, nach [3].....	8
Tabelle 2: Scoring System zur Früherkennung von AI, modifiziert nach [27] .....	12
Tabelle 3: Klinische Manifestation der AI und deren therapeutische Konsequenz, nach [25]	14
Tabelle 4: Clavien-Dindo Klassifikation, modifiziert nach [32] .....	14
Tabelle 5: Einteilung der Peritonitis nach der Hamburger Klassifikation, modifiziert nach [40] .....	18
Tabelle 6: Diagnostische Kriterien der Sepsis (2001 Konsensus-Konferenz), nach [51].....	21
Tabelle 7: <i>The sequential organ failure assesment score</i> (SOFA-Score), nach [55] .....	22
Tabelle 8: Tabellarische Darstellung der WCC im peripheren Blut, nach [77].....	28
Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien .....	33
Tabelle 10: Geräte und Materialien zur Blutentnahme .....	35
Tabelle 11: Geräte und Materialien zur Plasmagewinnung und Blutverarbeitung.....	35
Tabelle 12: Geräte und Materialien; Pipetten und Pipettenspitzen.....	35
Tabelle 13: Geräte und Materialien zur Durchführung der Durchflusszytometrie.....	36
Tabelle 14: Geräte und Materialien; Antikörperkonjugate .....	36
Tabelle 15: Geräte und Materialien zur Durchführung des EAA .....	37
Tabelle 16: Geräte und Materialien zur Durchführung der Presepsin-Messung .....	37
Tabelle 17: Inhalt der Reagenzkartuschen.....	40
Tabelle 18: Patientencharakteristika, Vergleich zwischen Patienten mit und ohne IASC .....	44
Tabelle 19: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am dritten POD.....	56
Tabelle 20: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am dritten POD...	56
Tabelle 21: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am dritten POD.....	57
Tabelle 22: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am dritten POD...	58
Tabelle 23: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am vierten POD .....	59
Tabelle 24: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am vierten POD ..	60

Tabelle 25: Ergebnisse der ROC-Analysen von WCC, CRP und PCT am vierten POD .....	61
Tabelle 26: Ergebnisse der ROC-Analysen von Endotoxin und Presepsin am vierten POD ..	62
Tabelle 27: Gegenüberstellung der AUC; Vergleich zwischen dem POD 3 (POD 3) und POD 4 (POD 4) und zwischen AI und IASC.....	63
Tabelle 28: Zusammenfassung der in der Diskussion erwähnten Studien zu CRP, PCT und WCC .....	65
Tabelle 29: Zusammenfassung der in der Diskussion erwähnten Studien zu Presepsin .....	83

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Allgemeine Risikofaktoren und Komplikationen in der kolorektalen Chirurgie, modifiziert nach [16].....	10
Abbildung 2: Scoring System zur Früherkennung von AI, modifiziert nach [27] .....	12
Abbildung 3 (links) und 4 (rechts): Reaktion auf pathogene Keime, nach [63] und [70] .....	25
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Leukozytendifferenzierung (Leukopoese), nach [76] .....	28
Abbildung 6: Strukturformel von Endotoxin, nach [71].....	29
Abbildung 7: Signaltransduktion im Monozyten, modifiziert nach [71].....	30
Abbildung 8: Hypothetischer Mechanismus der Presepsin-Sekretion, modifiziert nach [93].	32
Abbildung 9: Entnahmeschema der Patientenproben .....	34
Abbildung 10 (links) und 11 (rechts): EAA Pipettierschema, EAA Messkit, nach [100].....	39
Abbildung 12: Pathfast Testprinzip, nach [101].....	41
Abbildung 13: postoperativer Verlauf der WCC-Konzentration [G/l]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich der WCC (4-10 G/l) dar .....	45
Abbildung 14: postoperativer Verlauf der WCC-Konzentration [G/l]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich der WCC (4-10 G/l) dar .....	45
Abbildung 15: postoperativer Verlauf der CRP-Konzentration [mg/dl]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des CRP (< 0,5 mg/dl) dar .....	46
Abbildung 16: postoperativer Verlauf der CRP-Konzentration [mg/dl]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des CRP (< 0,5 mg/dl) dar .....	46
Abbildung 17: postoperativer Verlauf der PCT-Konzentration [ng/ml]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des PCT (< 0,1 ng/ml) dar .....	47

Abbildung 18: postoperativer Verlauf der PCT-Konzentration [ng/ml]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des PCT ( $< 0,1$  ng/ml) dar ..... 48

Abbildung 19: postoperativer Verlauf der Endotoxin-Konzentration [RLU]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Endotoxin (Low level  $\leq 0,39$  RLU, Middle level 0,40-0,59 RLU, High level  $\geq 0,6$  RLU) dar ..... 48

Abbildung 20: postoperativer Verlauf der Endotoxin-Konzentration [RLU]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Endotoxin (Low level  $\leq 0,39$  RLU, Middle level 0,40-0,59 RLU, High level  $\geq 0,6$  RLU) dar ..... 49

Abbildung 21: postoperativer Verlauf der Presepsin-Konzentration [pg/ml]; Vergleich von Patienten mit IASC und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Presepsin ( $< 365$  pg/ml) dar ..... 50

Abbildung 22: postoperativer Verlauf der Presepsin-Konzentration [pg/ml]; Vergleich von Patienten mit AI und ohne Komplikation; die rot-weiß gestrichelte Linie stellt den Referenzbereich des Presepsin ( $< 365$  pg/ml) dar ..... 50

Abbildung 23: Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml ..... 51

Abbildung 24: Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml ..... 52

Abbildung 25: Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml ..... 52

Abbildung 26: Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml ..... 53

Abbildung 27: Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml ..... 53

Abbildung 28: Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml ..... 54

Abbildung 29: Vergleich der Werte der WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; WCC in G/l, CRP in mg/dl, PCT in ng/ml ..... 54

Abbildung 30: Vergleich der Werte von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC; EAA in RLU, Presepsin in pg/ml ..... 55

Abbildung 31: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI ..... 55

Abbildung 32: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI 56

Abbildung 33: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC ..... 57

Abbildung 34: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am dritten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC ..... 58

Abbildung 35: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI ..... 59

Abbildung 36: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer AI 60

Abbildung 37: ROC-Analysen von WCC (links), CRP (Mitte) und PCT (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC ..... 61

Abbildung 38: ROC-Analysen von Endotoxin (links) und Presepsin (rechts) am vierten POD zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer IASC ..... 62

---

## Literaturverzeichnis

1. Findlay G., G.A., Protopappa K., Smith N., Mason M., *Knowing the risk: a review of the peri-operative care of surgical patients*. London: National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, 2011.
2. Pearse, R.M., et al., *Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study*. Lancet, 2012. **380**(9847): p. 1059-65.
3. Welsch, T., et al., [*Diagnosis and definition of anastomotic leakage from the surgeon's perspective*]. Chirurg, 2011. **82**(1): p. 48-55.
4. Caulfield, H. and N.H. Hyman, *Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities*. JAMA Surg, 2013. **148**(2): p. 177-82.
5. Shah, A., *Postoperative Peritonitis*. The Internet Journal of Surgery, 2005. **6**(2).
6. Bruce, J., *Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery*. British Journal of Surgery, 2001. **88**.
7. Hyman, N., et al., *Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think*. Ann Surg, 2007. **245**(2): p. 254-8.
8. Khan, A.A., et al., *The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery*. Colorectal Dis, 2008. **10**(6): p. 587-92.
9. Krarup, P.M., et al., *A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery*. Colorectal Dis, 2012. **14**(10): p. e661-7.
10. Daams, F., M. Luyer, and J.F. Lange, *Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(15): p. 2293-7.
11. Hyman, N.H., *Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses*. Surgeon, 2009. **7**(1): p. 31-5.
12. Althumairi, A.A., et al., *Benefits of Bowel Preparation Beyond Surgical Site Infection: A Retrospective Study*. Ann Surg, 2016. **264**(6): p. 1051-1057.
13. Fingerhut, A., et al., *Infraperitoneal colorectal anastomosis: hand-sewn versus circular staples. A controlled clinical trial. French Associations for Surgical Research*. Surgery, 1994. **116**(3): p. 484-90.
14. Lustosa, S.A., et al., *Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2001(3): p. CD003144.
15. Liu, B.W., et al., *Comparison of hand-sewn and stapled anastomoses in surgeries of gastrointestinal tumors based on clinical practice of China*. World J Surg Oncol, 2014. **12**: p. 292.
16. Kirchhoff, P., P.A. Clavien, and D. Hahnloser, *Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies*. Patient Saf Surg, 2010. **4**(1): p. 5.
17. Rullier, E., et al., *Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer*. Br J Surg, 1998. **85**(3): p. 355-8.
18. Rudinskaite, G., et al., *Risk factors for clinical anastomotic leakage following the resection of sigmoid and rectal cancer*. Medicina (Kaunas), 2005. **41**(9): p. 741-6.
19. Dekker, J.W., et al., *Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score*. J Surg Res, 2011. **166**(1): p. e27-34.

20. Stumpf, M., et al., [*Risk factors for anastomotic leakage after colorectal surgery*]. Zentralbl Chir, 2009. **134**(3): p. 242-8.
21. Wong, N.Y. and K.W. Eu, *A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study*. Dis Colon Rectum, 2005. **48**(11): p. 2076-9.
22. Ulrich, A., *Protektives Stoma nach tiefer anteriorer Rektumresektion: Pro*. Der Chirurg, 2010. **81**(11): p. 962, 964-967.
23. Kasparek, M.S., *Stoma bei tiefer anteriorer Resektion: Kontra*. Der Chirurg, 2010. **81**(11): p. 968-973.
24. Karliczek, A., et al., *Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery*. Int J Colorectal Dis, 2009. **24**(5): p. 569-76.
25. Bartels, H., *Postoperativer Verlauf und seine Störungen - Chirurgische Intensivmedizin in der Viszeralchirurgie, in Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie*, V. Schumpelick, Editor. 2011, Springer: Berlin Heidelberg.
26. Su'a, B.U., et al., *Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery*. Br J Surg, 2017. **104**(5): p. 503-512.
27. den Dulk, M., et al., *Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(4): p. 420-6.
28. Bundy, B.D., *Diagnostik und Definition der Nahtinsuffizienz aus radiologischer Sicht*. Der Chirurg, 2011. **82**(56-67).
29. Bakker, I.S., et al., *Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit*. Br J Surg, 2014. **101**(4): p. 424-32; discussion 432.
30. Thomas, M.S. and D.A. Margolin, *Management of Colorectal Anastomotic Leak*. Clin Colon Rectal Surg, 2016. **29**(2): p. 138-44.
31. Phitayakorn, R., et al., *Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery*. World J Surg, 2008. **32**(6): p. 1147-56.
32. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
33. Fujita, S., et al., *Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence and poor prognosis*. Jpn J Clin Oncol, 1993. **23**(5): p. 299-302.
34. Law, W.L., et al., *Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy*. J Gastrointest Surg, 2007. **11**(1): p. 8-15.
35. Noh, G.T., et al., *Impact of anastomotic leakage on long-term oncologic outcome and its related factors in rectal cancer*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(30): p. e4367.
36. Lu, Z.R., et al., *Anastomotic Leaks After Restorative Resections for Rectal Cancer Compromise Cancer Outcomes and Survival*. Dis Colon Rectum, 2016. **59**(3): p. 236-44.

37. Krarup, P.M., et al., *Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study*. Ann Surg, 2014. **259**(5): p. 930-8.
38. Mirnezami, A., et al., *Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis*. Ann Surg, 2011. **253**(5): p. 890-9.
39. Wang, S., et al., *Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. World J Surg, 2017. **41**(1): p. 277-284.
40. Borgonovo, G., et al., *Definition and classification of peritonitis*. Medecine Et Maladies Infectieuses, 1995. **25**: p. 7-12.
41. Hall, J.C., et al., *The pathobiology of peritonitis*. Gastroenterology, 1998. **114**(1): p. 185-96.
42. Farthmann, E.H. and U. Schoffel, *Epidemiology and pathophysiology of intraabdominal infections (IAI)*. Infection, 1998. **26**(5): p. 329-34.
43. Oettinger, W., *Pathogenese und Pathophysiologie der Peritonitis*, in *Peritonitis*, Springer, Editor. 1993, R. Häring: Berlin.
44. Bartels, H.H., J.; Schachtrupp, A.; Töns, C. , *Abdominelle Sepsis und Peritonitisbehandlung*, in *Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie*, V. Schumpelick, Editor. 2011, Springer: Berlin Heidelberg.
45. Henne-Bruns, D., *Duale Reihe: Chirurgie*. Vol. 4. 2012, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
46. Lemmen, S.E., C., *Prävention und Antibiotikatherapie postoperativer Komplikationen*, in *Praxis der Viszeralchirurgie: Gastroenterologische Chirurgie*, V. Schumpelick, Editor. 2011, Springer: Berlin Heidelberg.
47. Thalhammer, F., *Intraabdominelle Infektionen*. Österreichische Ärztezeitung; Supplementum, 2011(März).
48. Solomkin, J.S., et al., *Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America*. Surg Infect (Larchmt), 2010. **11**(1): p. 79-109.
49. Vincent, J.L., et al., *Sepsis definitions: time for change*. Lancet, 2013. **381**(9868): p. 774-5.
50. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1644-55.
51. Wahl, G.H., I. Herzum, and H. Renz, *Sepsis und Sepsismarker - Update*. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2003. **27**(11-12): p. 431-439.
52. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
53. Singer, M., et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 801-10.

54. Angus, D.C., et al., *A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria*. Crit Care Med, 2016. **44**(3): p. e113-21.
55. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
56. Shankar-Hari, M., et al., *Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 775-87.
57. Vincent, J.L., et al., *Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine*. Crit Care Med, 1998. **26**(11): p. 1793-800.
58. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. **29**(7): p. 1303-10.
59. Angus, D.C., C.A. Pereira, and E. Silva, *Epidemiology of severe sepsis around the world*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2006. **6**(2): p. 207-12.
60. Donnell, M.L., et al., *Endotoxin hitchhiking on polymer nanoparticles*. Nanotechnology, 2016. **27**(28): p. 285601.
61. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.
62. Angus, D.C. and R.S. Wax, *Epidemiology of sepsis: an update*. Crit Care Med, 2001. **29**(7 Suppl): p. S109-16.
63. van der Poll, T. and S.M. Opal, *Host-pathogen interactions in sepsis*. Lancet Infect Dis, 2008. **8**(1): p. 32-43.
64. Werner, M., *Der Immunologische Risikopatient bei Sepsis und Transplantation*. Transplantationsmedizin, 2003.
65. Mayr, F.B., S. Yende, and D.C. Angus, *Epidemiology of severe sepsis*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 4-11.
66. Faix, J.D., *Biomarkers of sepsis*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2013. **50**(1): p. 23-36.
67. Cinel, I. and S.M. Opal, *Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer\**. Critical Care Medicine, 2009. **37**(1): p. 291-304.
68. Cheng, B., et al., *Sepsis: pathogenesis, biomarkers, and treatment*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 846935.
69. Roger, P.-M., et al., *The early phase of human sepsis is characterized by a combination of apoptosis and proliferation of T cells*. Journal of Critical Care, 2012. **27**(4): p. 384-393.
70. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med, 2003. **348**(2): p. 138-50.
71. Rensing, H., *Endotoxin-Pathogenetische Bedeutung bei der Sepsis*. Anaesthesist, 2003. [Suppl 1](52): p. 7-13.

72. Gentile, L.F., et al., *Persistent inflammation and immunosuppression*. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2012. **72**(6): p. 1491-1501.
73. Wagner, F., *Immunmonitoring bei Sepsis*. Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, 2003. **17**(4): p. 185-190.
74. Pierrakos, C. and J.-L. Vincent, *Sepsis biomarkers: a review*. Critical Care, 2010. **14**(1).
75. Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2006. **34**(7): p. 1996-2003.
76. Šajdiková, M. *Functions of cells and human body*. [cited 2017 18.06.]; Available from: <http://fblt.cz/wp-content/uploads/2013/12/hematopoeza-ENG-01.jpg>.
77. Aumüller, G., *Duale Reihe: Anatomie*. Vol. 2. 2010, Georg Thieme Verlag, KG Stuttgart.
78. Rietschel, E.T., et al., *Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function*. FASEB J, 1994. **8**(2): p. 217-25.
79. Romaschin, A., et al., *A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence*. Journal of Immunological Methods, 1998. **212**(1998): p. 169-185.
80. Casey, L.C., R.A. Balk, and R.C. Bone, *Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome*. Ann Intern Med, 1993. **119**(8): p. 771-8.
81. van Deventer, S.J., et al., *Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways*. Blood, 1990. **76**(12): p. 2520-6.
82. Romaschin, A.D., D.J. Klein, and J.C. Marshall, *Bench-to-bedside review: Clinical experience with the endotoxin activity assay*. Crit Care, 2012. **16**(6): p. 248.
83. Danner, R.L., et al., *Endotoxemia in human septic shock*. Chest, 1991. **99**(1): p. 169-75.
84. Balk, R.A., *Endotoxemia in critically ill patients: why a reliable test could be beneficial*. Crit Care, 2002. **6**(4): p. 289-90.
85. Dinarello, C.A., *Molecular mechanisms in endotoxin fever*. Agents Actions, 1983. **13**(5-6): p. 470-86.
86. Wright, S.D., et al., *CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein*. Science, 1990. **249**(4975): p. 1431-3.
87. Grundwald, U., C. Krüger, and J. Westermann, *An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantifications of solubilized CD14 in biological fluids*. Journal of Immunological Methods, 1992. **155**(1992): p. 225-232.
88. Landmann, R., et al., *Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock*. J Infect Dis, 1995. **171**(3): p. 639-44.
89. Landmann, R., et al., *Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock*. J Infect Dis, 1996. **173**(3): p. 661-8.
90. Zou, Q., W. Wen, and X. Zhang, *Presepsin as a novel sepsis biomarker*. World Journal of Emergency Medicine, 2014. **5**(1).

91. Zheng, Z., et al., *The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intensive Care, 2015. **5**(1): p. 48.
92. Agilli, M. and I. Sener, *A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin*. Journal of Investigational Biochemistry, 2012. **1**(1): p. 55-57.
93. Mitsubishi\_Chemical\_Europe\_GmbH. *New Sepsis Parameter PATHFAST PRESEPSIN (Produktbroschüre)*. [cited 2016 03.07.]; Available from: [http://www.pathfast.eu/index.php?option=com\\_content&view=article&id=100&Itemid=95](http://www.pathfast.eu/index.php?option=com_content&view=article&id=100&Itemid=95).
94. Ramana, K.V., *Presepsin: A Novel and Potential Diagnostic Biomarker for Sepsis*. American Journal of Medical and Biological Research, 2014. **2**(4): p. 97-100.
95. Vodnik, T., et al., *Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis*. Clin Chem Lab Med, 2013. **51**(10): p. 2053-62.
96. Masson, S., et al., *Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial*. Crit Care, 2014. **18**(1): p. R6.
97. Endo, S., et al., *Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study*. J Infect Chemother, 2012. **18**(6): p. 891-7.
98. Kweon, O.J., et al., *Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population*. J Crit Care, 2014. **29**(6): p. 965-70.
99. Endo, S., et al., *Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study*, in *J Infect Chemother*. 2014. p. 30-4.
100. Estor. *EAA ENDOTOXIN ACTIVITY ASSAY - Rapid test for identification of patient at risk of developing sepsis*. Available from: <http://www.estor.it/en/product/28>.
101. Mitsubishi\_Chemical\_Europe\_GmbH. *New Sepsis Parameter PATHFAST PRESEPSIN (Produktbroschüre)*. [cited 2015 31.3.]; Available from: [http://www.pathfast.de/index.php?option=com\\_content&view=article&id=80&Itemid=77](http://www.pathfast.de/index.php?option=com_content&view=article&id=80&Itemid=77).
102. Hosmer, D.W., S. Lemeshow, and R.X. Sturdivant, *Applied logistic regression*. Third edition / ed. Wiley series in probability and statistics. 2013, Hoboken, New Jersey: Wiley. xvi, 500 pages.
103. Carter, J.V., et al., *ROC-ing along: Evaluation and interpretation of receiver operating characteristic curves*. Surgery, 2016. **159**(6): p. 1638-1645.
104. Adamina, M., et al., *Monitoring c-reactive protein after laparoscopic colorectal surgery excludes infectious complications and allows for safe and early discharge*. Surg Endosc, 2014. **28**(10): p. 2939-48.
105. Almeida, A.B., et al., *Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery*. Int J Surg, 2012. **10**(2): p. 87-91.
106. Bilgin, I.A., et al., *Predicting Value of Serum Procalcitonin, C-Reactive Protein, Drain Fluid Culture, Drain Fluid Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor-alpha Levels in Anastomotic Leakage after Rectal Resection*. Surg Infect (Larchmt), 2017. **18**(3): p. 350-356.

107. Facy, O., et al., *Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery: Results From the IMACORS Study*. Ann Surg, 2016. **263**(5): p. 961-6.
108. Garcia-Granero, A., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study*. Dis Colon Rectum, 2013. **56**(4): p. 475-83.
109. Guirao, X., et al., *Value of C-reactive protein in the assessment of organ-space surgical site infections after elective open and laparoscopic colorectal surgery*. Surg Infect (Larchmt), 2013. **14**(2): p. 209-15.
110. Korner, H., et al., *Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections*. J Gastrointest Surg, 2009. **13**(9): p. 1599-606.
111. Lyu, Z., et al., *[Use of C response protein in predicting postoperative anastomotic leakage in patients with rectal cancer]*. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2018. **21**(4): p. 442-447.
112. MacKay, G.J., R.G. Molloy, and P.J. O'Dwyer, *C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection*. Colorectal Dis, 2011. **13**(5): p. 583-7.
113. Matthiessen, P., et al., *Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection*. Colorectal Dis, 2008. **10**(1): p. 75-80.
114. Munoz, J.L., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program*. Surg Endosc, 2018. **32**(9): p. 4003-4010.
115. Oberhofer, D., et al., *Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery*. Croat Med J, 2012. **53**(6): p. 612-9.
116. Ortega-Deballon, P., et al., *C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery*. World J Surg, 2010. **34**(4): p. 808-14.
117. Pedersen, T., O. Roikjaer, and P. Jess, *Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection*. Dan Med J, 2012. **59**(12): p. A4552.
118. Platt, J.J., et al., *C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(13): p. 4168-77.
119. Ramanathan, M.L., et al., *Impact of day 2 C-reactive protein on day 3 and 4 thresholds associated with infective complications following curative surgery for colorectal cancer*. World J Surg, 2013. **37**(11): p. 2705-10.
120. Reisinger, K.W., et al., *Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation*. J Am Coll Surg, 2014. **219**(4): p. 744-51.
121. Reynolds, I.S., et al., *C-reactive protein as a predictor of anastomotic leak in the first week after anterior resection for rectal cancer*. Colorectal Dis, 2017.

122. Silvestre, J., et al., *Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early detection of infection after elective colorectal surgery - a pilot study*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 444.
123. Smith, S.R., et al., *Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard*. ANZ J Surg, 2017.
124. Takakura, Y., et al., *Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery*. Langenbecks Arch Surg, 2013. **398**(6): p. 833-9.
125. Warschkow, R., et al., *Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients*. Int J Colorectal Dis, 2011. **26**(11): p. 1405-13.
126. Welsch, T., et al., *C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery*. Int J Colorectal Dis, 2007. **22**(12): p. 1499-507.
127. Woeste, G., et al., *Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery*. World J Surg, 2010. **34**(1): p. 140-6.
128. Zawadzki, M., et al., *Serum cytokines in early prediction of anastomotic leakage following low anterior resection*. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2018. **13**(1): p. 33-43.
129. Yaegashi, Y., et al., *Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis*. J Infect Chemother, 2005. **11**(5): p. 234-8.
130. Behnes, M., et al., *Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 507.
131. Cikot, M., et al., *The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study*. J Surg Res, 2018. **228**: p. 100-106.
132. Godnic, M., et al., *Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST--presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit (ICU)*. Wien Klin Wochenschr, 2015. **127**(13-14): p. 521-7.
133. Leli, C., et al., *Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteremia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis*. J Med Microbiol, 2016.
134. Liu, B., et al., *Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department*. Crit Care, 2013. **17**(5): p. R244.
135. Romualdo, L.G., et al., *Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department*. Clin Biochem, 2014. **47**(7-8): p. 505-8.
136. Shozushima, T., et al., *Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome*. J Infect Chemother, 2011. **17**(6): p. 764-9.
137. Ulla, M., et al., *Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study*. Crit Care, 2013. **17**(4): p. R168.

## **Abkürzungsverzeichnis**

AI Anastomoseninsuffizienz

AFC Association Française de Chirurgie

AMG Arzneimittelgesetz

ANV Akutes Nierenversagen

AUC Area under the curve

CARS Compensatory anti-inflammatory response syndrome

CD Cluster of differentiation

CLS Colon leakage Score

CRP C-reaktives Protein

DAMP Damage-associated molecular pattern

DIC Disseminierte intravasale Gerinnung

EAA Endotoxin activity assay

ERAS Enhanced recovery after surgery

FACS Fluoreszenz-activated-cell-sorting

FSC Forward scatter

GCS Glasgow coma scale

GPI Glycosyl-phosphatidylinositol

HLA-DR Human leukocyte antibody

HWI Harnwegsinfekt

IASC Intraabdominelle septische Komplikation

IF Interferon

IL Interleukin

ISREC International study group for rectal cancer

IQR Interquartilsabstand

LAL Limulus ameocyte lysate assay

LPS Lipopolysaccharid

LBP Lipopolysaccharid binding protein

MAP Mittlerer arterieller Druck

MODS Multi organ dysfunction syndrome

MPG Medizinproduktgesetz

MPI Mannheimer Peritonitis Index

NB Nicht berichtet

NF $\kappa$ B nukleärer Faktor kappa B

NPW Negativ prädiktiver Wert

OSI Organ space SSI

PAMP Pathogen-associated molecular pattern

PCT Procalcitonin

PPR Pattern recognition receptor

PPW Positiv prädiktiver Wert

RLU Relative light units, Einheit des Endotoxin

ROC Receiver operating characteristics

SIRS Systemic inflammatory response syndrome

SOFA Sequential organ failure assesment

SSC Sideward scatter

SSI Surgical side infection

TAR Tiefe anteriore Rektumresektion

TLR Toll like receptor

TNF Tumornekrosefaktor

t-PA Tissue plasminogen activator

WCC White blood cell count, Leukozyten-Konzentration

## **Danksagung**

Mein Dank geht an meinen Doktorvater Prof. Dr. med. Eugen Faist und meinen Betreuer Priv. Doz. Dr. med. Tobias Schiergens für die Ermöglichung der Dissertation und die tatkräftige Hilfe bei der Umsetzung. Ebenso bedanke ich mich bei unserer Laborleitung Dipl. Throph. Cornelia Limbach für die gute Betreuung während der Experimente im Labor.

Ebenso danke ich Frau Silvia Marth für die Unterstützung und Betreuung während der gesamten Zeit. Dank ihr wurde neben der Arbeit stets die soziale Komponente gepflegt.

Weiteres danke ich meinen Kollegen Alena Sint und Alexander Frank für die gute und freundschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung. Besonders danke ich meinem Kollegen Sven Schallhorn. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich zudem meiner Tante Univ. Prof. Dr. Claudia Stöllberger aussprechen. Sie unterstützte mich von Beginn an bei der Durchführung meiner Dissertation und besonders in der Phase der Verschriftlichung war sie eine tragende Stütze.

Meiner lieben Freundin Nastasia Wilfinger-Lutz und meinem Freund Lukas Thonhauser danke ich ebenfalls. Die beiden standen mir besonders in der Schlussphase der Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite.

Abschließend möchte ich mich besonders bei meinen Eltern bedanken, da sie mich während meines gesamten Studiums und während der Durchführung meiner Dissertation stets liebevoll begleiteten und mich immer voll und ganz unterstützten.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Rebecca Lutz, erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Entwicklung eines perioperativen immunoinflammatorischen Monitoringsystems zur Früherkennung von Anastomoseninsuffizienzen und intraabdominellen septischen Komplikationen nach kolorektalen Eingriffen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wien, den 22.10.2020

Rebecca Lutz

---

Unterschrift Doktorand