

Diplomarbeit

**Evaluierung des diagnostischen und prognostischen
Potentials des pro-inflammatorischen Biomarkers
suPAR in der Pleuraflüssigkeit**

eingereicht von

Lucie-Marie Matzkies

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Klinischen Institut für Medizinische und Chemische
Labordiagnostik**

**Universitätsklinik für Innere Medizin, Sektion für Infektiologie und
Tropenmedizin**

unter der Anleitung von

**OA PD Dr. Reinhard Bernd Raggam
Dr. med. univ. Jürgen Prattes**

Graz, 30.03.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.03.2016

Lucie-Marie Matzkies eh.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich in erste Linie bei meinen Betreuern, Dr. med. univ. Jürgen Prattes und PD Dr. Reinhard Raggam, für die großartige Unterstützung während der gesamten Dauer der Studie bedanken. Bei Fragen und Problemen konnte ich immer mit sofortiger Hilfe rechnen. Besonderes Lob geht an Jürgen Prattes, ohne ihn wäre diese Arbeit nicht so reibungslos und erfolgreich durchführbar gewesen.

Daneben gilt mein Dank Dr. Jasmin Rabensteiner für ihre labortechnische Unterstützung. Außerdem möchte ich Dr. Holger Flick meinen Dank zum Ausdruck bringen, der bei der Auswertung der Daten eine große Hilfe war. Auch Dr. Martin Hönigl ist zu danken für die Mitwirkung an der Idee und Initiierung der Studie.

Meiner Familie und Freunden möchte ich dafür danken, dass sie mich stets während der gesamten Studienzeit motiviert und unterstützt haben. Bei meinem Vater, Donatella, meiner Oma, meinen Geschwistern Fritz, Lilly, Felix, Lea, Lisa und Emily und ganz besonders meiner Mutter möchte ich für alles bedanken. Ohne sie wäre die erfolgreiche Beendigung des Studiums nicht möglich gewesen. Besonderen Dank gilt außerdem Samuel Tabernig für seine Geduld, Verständnis und Hilfe während der letzten Monate.

Vielen Dank an alle Mitwirkenden!

Zusammenfassung

Einführung: Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Plasmaspiegel sind erhöht bei verschiedenen Infektionen und sind, unabhängig von der Erkrankungsart, assoziiert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Die Wertigkeit von suPAR in Pleuraergüssen (PE) ist bisher jedoch noch kaum untersucht. Das Ziel dieser Studie ist es das prognostische und diagnostische Potential von suPAR in Pleuraflüssigkeit (PL) zu evaluieren.

Methoden: 134 PE Proben, die im Rahmen von diagnostischen Routinemaßnahmen gewonnen wurden, wurden prospektiv zwischen 07/2013 und 08/2015 gesammelt. PL-suPAR wurde retrospektiv mithilfe eines Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) gemessen. Basierend auf retrospektiver Analyse der Krankenakten, wurden die Pleuraergüsse in folgende Ätiologie eingeteilt: kardiale Dekompensation (CF, n=30), maligne Pleuraergüsse (ME, n=48), parapneumonische Pleuraergüsse (PPE, n=31) und andere (n=25).

Für die 30- und 90-Tages Mortalität von PL-suPAR wurden mithilfe der Receiver-operating-characteristic (ROC) Curve Analyse die Area under the Curve (AUC) Werte bestimmt. Zusätzlich wurden die PL-suPAR Werte zwischen den einzelnen Gruppen verglichen.

Ergebnisse: Für die 30-Tages Mortalität beträgt der AUC-Wert 0.560 [95% Konfidenzintervall (CI) 0.414-0.705] und für die 90-Tages Mortalität 0.588 (95%CI 0.473-0.704). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den PL-suPAR Konzentrationen von Patienten/innen, die innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen verstorben sind, im Vergleich zu den Überlebenden beobachtet ($p=0.386$ und $p=0.137$).

Signifikant niedrigere PL-suPAR Konzentrationen für CF (Median 13.5, Interquartilenabstand (IQR) 10.4-18.7, $p<0.001$) wurden im Gegensatz zu nicht-CF gemessen (Median 25.5, IQR 18.8-42). Dagegen ergaben sich für PL-suPAR signifikant höhere Konzentrationen in der Differenzierung von ME zu nicht-ME ($p<0.001$) und PPE zu nicht-PPE ($p=0.027$). Für nicht-CF wurde ein AUC-Wert von 0.878 (95%CI 0.745-0.910) ermittelt, für ME 0.695 (95%CI 0.606-0.784) und für PPE 0.631 (95%CI 0.522-0.740).

Fazit: Die PL-suPAR Konzentration kann möglicherweise hilfreich in die Differentialdiagnose von Pleuraergüssen sein. Ein Potential in der Mortalitätsprognose für 30 und 90 Tage konnte jedoch in unserer Studie nicht gezeigt werden.

Abstract

Objectives: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) plasma concentration is reflecting immune activation and is increased in several infections. Moreover, studies have shown its potential as predictor for poor clinical outcome. The aim of the study was to assess the diagnostic and prognostic potential of suPAR levels in pleural effusion (PE) as data regarding diagnostic and prognostic performance of suPAR in PE are lacking.

Methods: 134 PE samples, sent in for routine diagnostic work-up, were prospectively collected between 07/2013 and 09/2015. PE-suPAR levels were measured retrospectively using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Based on retrospective chart review, etiology of PE was stratified in either cardiac failure associated PE (CF) (n=30), PE associated with active malignancy (ME) (n=48), parapneumonic effusion (PPE) (n=31) or others (n=25).

Receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were calculated for PE-suPAR regarding prediction of 30- and 90-day mortality. Additionally, median PE-suPAR levels between our four groups and AUC-values were calculated to investigate diagnostic potential of PE-suPAR levels.

Results: ROC calculation for 30-day mortality rate yielded an AUC of 0.560 [95% confidence interval (CI) 0.414-0.705] and for 90-day mortality rate 0.588 (95%CI 0.473-0.704). Using Mann-Whitney-U Test no significant differences in PE-suPAR levels between patients who died within 30- and 90-days, respectively, and those who survived could be observed (p=0.386 and p=0.137, respectively).

Significantly lower PE-suPAR levels were measured in patients with CF (median 13.5, interquartile range (IQR) 10.4-18.7, p<0.001) compared with non-cardiac PE (median 25.5, IQR 18.8-42). Whereas PE-suPAR showed significantly higher levels in differentiating ME (median 26.5, IQR 19.6-42.5, p<0.001) from non-ME (median 19.4, IQR 13.8-33.2) and PPE (median 28.4, IQR 18.5-45.7, p=0.027) from non-PPE (median 20.9, IQR 14.5-31.8). Non-cardiac PE revealed an AUC of 0.878 (95%CI 0.745-0.910), ME an AUC of 0.695 (95%CI 0.606-0.784) and PPE of 0.631 (95%CI 0.522-0.740).

Conclusion: PE-suPAR levels may allow distinguishing among different etiologies of PE, as levels were significantly different within our study population. However, PE-suPAR levels could not predict 30- or 90-day mortality in our study as it was shown for plasma suPAR levels in previous publications.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xii
Tabellenverzeichnis.....	xv
1 Einleitung	1
1.1 Entzündung	1
1.2 Infektion.....	3
1.3 Systemic Inflammatory Response Syndrome	3
1.3.1 Sepsis Definition	4
1.4 Diagnostik der Inflammation: Entzündungsparameter	5
1.4.1 C-Reaktives Protein	5
1.4.2 Procalcitonin	7
1.4.3 Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor	9
1.5 Pleuraerguss	14
1.5.1 Definition.....	14
1.5.2 Ätiologie und Epidemiologie.....	14
1.5.3 Anatomie und Physiologie	15
1.5.4 Pathogenese.....	15
1.5.5 Klinik	20
1.5.6 Diagnostik	20

1.5.7	Der maligne Pleuraerguss	26
1.5.8	Der parapneumonische Erguss.....	27
1.5.9	Therapie.....	31
2	Material und Methoden	32
2.1	Zielgrößen	32
2.1.1	Hauptzielgröße.....	32
2.1.2	Nebenzielgrößen.....	32
2.2	Studiendesign und Datenerhebung	32
2.3	Datenanalyse	36
2.3.1	Labortestung.....	36
2.3.2	Statistische Analyse.....	37
3	Resultate.....	39
3.1	Baseline-Charakteristika der Studienpopulation	39
3.1.1	Demographische Daten	39
3.1.2	Mikrobiologische und laborchemische Befunde	42
3.2	Prognostische Bedeutung der Biomarker	45
3.3	Differentialdiagnostisches Potential.....	50
3.4	Korrelationen von suPAR mit herkömmlichen Parametern der Pleuraflüssigkeit und des Serums.....	59
4	Diskussion.....	63
5	Literaturverzeichnis.....	71

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ADA	Adenosin Deaminase
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANA	Antinukleäre Antikörper
AUC	Area under the Curve
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CA 125	Cancer Antigen 125
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CF	cardiac Failure
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CYFRA 21	Cytokeratin-21-Fragment
DI	Domäne I
DII	Domäne II
DIII	Domäne III
ELISA	Enzyme-linked immunosorbant Assay
GPI	Glykosyl-Phosphatidylinositol
HAART	High Active Anti-Retroviral Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICU	Intensive Care Unit
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
INF- γ	Interferon-gamma
IQR	Interquartilenabstand
LDH	Laktatdehydrogenase
ME	maligner Erguss
N-T pro-BNP	N-terminales pro-BNP
OR	Odds Ratio

PAMP	pathogen associated molecular Pattern
PCT	Procalcitonin
PE	Pleuraerguss
PL	Pleuraflüssigkeit
PPE	parapneumonischer Erguss
ROC	Receiver operating characteristic
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
suPAR	Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor
TBC	Tuberkulose
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
uPA	Urokinase Plasminogen Activator
uPAR	Urokinase Plasminogen Activator Receptor
VATS	Video assisted Thoracoscopic Surgery

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung von Urokinase Plasminogen Activator (uPA), Urokinase Plasminogen Activator Receptor (uPAR) und Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) zueinander [aus (21)].....	10
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung der Stratifizierung der Studienpopulation.....	34
Abbildung 3: Darstellung der relativen Anteile (%) der Stationen, die eine Pleurapunktion angefordert haben	42
Abbildung 4: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT für die Prognose der 30-Tages-Mortalität bei Patienten/innen mit Pleuraerguss; PL=Pleuraflüssigkeit.....	47
Abbildung 5: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT für die Prognose der 90-Tages-Mortalität bei Patienten/innen mit Pleuraerguss; PL=Pleuraflüssigkeit.....	47
Abbildung 6: ROC-Kurve verschiedener Biomarker für die Prognose der Gesamtmortalität bei Patienten/innen mit Pleuraerguss.....	48
Abbildung 7: Verteilung der Pleura-suPAR Konzentrationen, dargestellt als Boxplot, unterteilt in 5 Gruppen der Pleuraerguss-Ursachen: kardiale Dekompensation, maligner Erguss, parapneumonischer Erguss, chronische Pleuritis unklarer Genese und Sonstige; p-Wert<0.05 signifikant mittels Kruskal-Wallis Test	50
Abbildung 8: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zum Ausschluss einer kardialen Dekompensation von anderen Ursachen pleuraler Ergüsse	54
Abbildung 9: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zur Differenzierung maligner Ergüsse (ohne Lymphome) von anderen Ursachen pleuraler Ergüsse	55

Abbildung 10: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zur Differenzierung parapneumonischer Pleuraergüsse von Ergüssen anderer Genese	55
Abbildung 11: ROC-Kurve von PL-suPAR, PL-CRP, PL-PCT und ADA zur Differenzierung kompliziert parapneumonische Ergüsse /Empyeme (Ausschluss von TBC) von Pleuraergüssen anderer Ursache.....	56
Abbildung 12: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-CRP	60
Abbildung 13: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-PCT.....	60
Abbildung 14: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-ADA	60
Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen suPAR und LDH in der Pleuraflüssigkeit	60
Abbildung 16: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-Eiweiß.....	60
Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen der Leukozytenzahl und suPAR in der Pleuraflüssigkeit.....	60
Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen suPAR und Neutrophilenzahl (absolut) in der Pleuraflüssigkeit.....	61
Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen suPAR in der Pleuraflüssigkeit und CRP im Serum	61
Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Übereinstimmung von PL-suPAR mit PL-CRP; rote Linien: 95% Konfidenzintervall, schwarze Linie: Mittelwert der Differenz.....	62

Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Übereinstimmung von suPAR und ADA in der Pleuraflüssigkeit; rote Linie: 95% Konfidenzintervall, schwarze Linie: Mittelwert der Differenz 62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen für Transsudate [adaptiert von (58)].....	18
Tabelle 2: Ursachen von Exsudaten [adaptiert von (58)].....	19
Tabelle 3: Spezifische Pleuraergussdiagnostik in Abhängigkeit von der Grunderkrankung [adaptiert von (58)].....	22
Tabelle 4: Kategorisierung des Risikos eines schlechten klinischen Outcomes bei parapneumonischen Ergüssen (adaptiert von (84)).....	30
Tabelle 5: Einteilung der Studienpopulation nach Ätiologie des Pleuraergusses in 5 Gruppen, dargestellt als absolute Zahlen (n) und relative Anteile (%)	40
Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpopulation dargestellt als absolute Werte (n), Mediane, Interquartilenabstand (IQR) und relative Anteile (%).....	41
Tabelle 7: Laborchemische Parameter der Pleuraflüssigkeit und des Serums [Median und Interquartilenabstand (IQR)] nach Ätiologie des Pleuraergusses eingeteilt in 5 Gruppen; Gruppe 1: kardiale Dekompensation, Gruppe 2: maligner Pleuraerguss, Gruppe 3: parapneumonischer Pleuraerguss, Gruppe 4: chronische Pleuritis unklarer Genese, Gruppe 5: Sonstige; Untergruppen maligner Ergüsse: a) diagnostizierter maligner Erguss, b) V.a. maligner Erguss, c) Lymphom als Ursache des Ergusses; Untergruppen parapneumonischer Ergüsse: a) unkompliziert, b) kompliziert parapneumonisch und Empyeme, c) Tuberkulose; $p < 0.05$ signifikant mittels Kruskal-Wallis Test.....	44
Tabelle 8: Deskriptive Darstellung demographischer Daten [in absoluten Zahlen (n)] sowie Biomarker Konzentrationen der Pleuraflüssigkeit [Mediane und Interquartilenabstand (IQR)] aufgeteilt in zwei Outcome-Gruppen (überlebt/verstorben) für 30 Tage (30d), 90 Tage (90d) und insgesamt (>90d). p-Werte mit Chi-Quadrat Test und Mann-Whitney-U-Test ermittelt ($p < 0.05$ signifikant)	46
Tabelle 9: AUC Werte und 95 % Konfidenzintervalle (CI) von PL-suPAR, PL-CRP, PL-PCT und ADA für die Prognose der 30-Tage, 90-Tage und Gesamtmortalität mithilfe ROC-Kurven Analyse	47

Tabelle 10: Cut-Off Werte von PL-suPAR für die Prognose der 30-Tages-, 90-Tages- und Gesamtmortalität [mit Sensitivität und Spezifität (%)]	48
Tabelle 11: Ergebnisse der binären logistischen Regression, univariat und schrittweise multivariat, für 30-Tages-, 90-Tages- und Gesamtmortalität, Ergebnisse als Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervalle (CI) dargestellt, n.s.= nicht signifikant bei $p>0.05$	49
Tabelle 12: deskriptive Darstellung der Konzentrationen von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT der Gruppe der kardialen Dekompensation als Mediane und Interquartilenabstand (IQR) im Vergleich zu anderen Ursachen eines Pleuraergusses; p-Werte mithilfe des Mann-Whitney-U Test ermittelt ($p<0.05$ signifikant)	51
Tabelle 13: Biomarker Konzentrationen (Mediane und Interquartilenabstand (IQR)) maligner Ergüsse (Gruppe 2, ohne Lymphome) gegenüber anderen Ursachen eines Pleuraergusses bzw. gegenüber der Untergruppe der Lymphome; p-Wert <0.05 signifikant mittels Mann Whitney U Test	51
Tabelle 14: Mediane und Interquartilenabstand (IQR) verschiedener Biomarker der Gruppe 2, parapneumonischer Ergüsse (unkompliziert, kompliziert parapneumonisch/ Empyem/ Tuberkulose) im Vergleich zu anderen Ursachen eines Pleuraergusses; $p<0.05$ signifikant mittels Mann-Whitney U Test.....	52
Tabelle 15: Vergleich von Medianen und Interquartilenabstand (IQR) verschiedener Biomarker in der Pleuraflüssigkeit der Untergruppe der parapneumonischen Ergüsse, kompliziert parapneumonisch/Empyem (ohne TBC) (CPE), mit anderen Ursachen des Pleuraergusses; $p<0.05$ signifikant mittels Mann-Whitney U Test.....	52
Tabelle 16: Vergleich von Median und Interquartilenabstand (IQR) verschiedener Biomarker innerhalb der Gruppe der parapneumonischen Pleuraergüsse (ausgenommen TBC): unkomplizierter parapneumonischer Erguss (UPE) im Vergleich zu komplizierten parapneumonischen/Empyem Erguss (CPE); p-Wert <0.05 signifikant mittels Mann Whitney U Test	52

Tabelle 17: deskriptive Darstellung von Biomarkerkonzentrationen (Mediane und Interquartilenabstand (IQR)) der Gruppe der chronischen Pleuritis unklarer Genese im Vergleich zu anderen Ursachen des Pleuraergusses; p-Wert wurden mithilfe des Mann Whitney U Tests ermittelt ($p < 0.05$ signifikant) 53

Tabelle 18: AUC Werte und 95% Konfidenzintervall (CI) von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zur Differenzierung verschiedener Ursachen eines Pleuraergusses: Ausschluss kardiale Dekompensation (Gruppe 1), Differenzierung maligner Ergüsse (ohne Lymphome)(Gruppe 2), Differenzierung parapneumonischer Ergüsse (Gruppe 3) von Ergüssen anderer Ursache, Differenzierung komplizierter Ergüsse/Empyeme (ohne TBC) (Gruppe 3b, CPE) von anderen Ergüssen und unkomplizierten parapneumonischen Ergüssen (UPE), Differenzierung maligner Ergüsse von unkomplizierten und komplizierten parapneumonischen Ergüssen/Empyeme (ohne TBC); n.s.=nicht signifikant bei $p > 0.5$ 58

Tabelle 19: Korrelation zwischen PL-suPAR und herkömmlichen Entzündungsparametern der Pleuraflüssigkeit und des Serums und biochemische Marker der Pleuraflüssigkeit dargestellt als Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman Rho; signifikant bei $p > 0.05$ 59

1 Einleitung

1.1 Entzündung

Definitionsgemäß ist die Entzündung eine körpereigene Abwehrreaktion auf eine lokale Gewebsschädigung durch Noxen, also pathogene Faktoren, mit dem Ziel das auslösende Agens und deren Folgen zu beseitigen und den ursprünglichen Gewebezustand wiederherzustellen. Damit stellt die Entzündungsreaktion einen Schutzmechanismus für den Organismus dar. Zu den Noxen zählen einerseits Mikroorganismen (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten) oder Prionen andererseits chemische Fremdstoffe (z.B. Metalle, Säuren, Basen), physikalische Faktoren (z.B. Reibung, Trauma, Hitze, Kälte, Bestrahlung) und körpereigenen Reize wie z.B. Urämie oder Zellzerfall bei Tumoren. Die Abwehrreaktion kann normal (normerg), abgeschwächt (hyperg), gesteigert (hypererg) oder gar nicht (anerg) ablaufen. Man unterscheidet einen akuten, subakuten, chronischen und rezidivierenden Verlauf. Des Weiteren lässt sich die Entzündungsreaktion anhand der Ausbreitung einteilen: lokal, generalisiert und metastasiert als Absiedelung entzündlicher Herde. Morphologisch kann sich die Schädigung bzw. Reaktion des Gewebes als exsudative, granulomatöse, proliferative oder nekrotisierende Form präsentieren. Unter Einwirkung der Noxen kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die ihrerseits wiederum kaskadenartig vaskuläre, zelluläre und humorale Reaktionen auslösen. Verlauf und Schwere der Entzündung werden von immunpathologischen Mechanismen bestimmt.

Eine akute Entzündung tritt plötzlich auf und weist einen raschen Verlauf auf. Klinische Kardinalzeichen sind Dolor (Schmerz), Rubor (Rötung), Calor (Wärme), Tumor (Schwellung) und Functio Laesa (eingeschränkte Funktion). Pathophysiologisch erfolgt bei einer lokalen Entzündungsreaktion auf eine direkte Schädigung zunächst eine kurzzeitige ischämische Phase (Blässe). Unter Einfluss von Entzündungsmediatoren (Histamin, Plättchenaktivierender Faktor, Serotonin, Kinine, Prostaglandine) kommt es zur Vasodilatation der lokalen Arteriolen und Kapillaren mit konsekutiv gesteigerter Durchblutung, die sich klinisch als aktive Hyperämie mit einer Rötung und Wärme präsentiert. Daneben bildet sich durch einen gesteigerten hydrostatischen Druck zunächst ein Transsudat im umliegenden Gewebe. Ein- bis zwei Stunden später tritt eine Permeabilitätsstörung des Endothels auf, einerseits durch

Endothelkontraktion, andererseits durch direkte strukturelle Schädigung durch starke zytotoxische Noxen. Durch die Verlangsamung des Blutflusses werden die Leukozyten in den randnahen Bereich der Blutgefäße gedrängt (Margination) und können mit dem Endothel interagieren. Eine initiale Adhäsion über schwache Bindung durch Selektine zwischen Leukozyten und Endothel führt zum Rolling der Leukozyten auf dem Endothel. Dabei werden Endothelzellen und Leukozyten aktiviert, sodass vermehrt Adhäsionsmoleküle exprimiert werden, die schlussendlich die Leukozyten auf dem Endothel immobilisieren (Sticking). Es folgt die Blutplasmaexsudation, die Migration von v.a. neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten durch die Lücken des Endothels in das geschädigte Gewebe (Diapedese). Ein Gradient von Chemotaxinen (proinflammatorische Zytokine wie z.B. Interleukine, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α)) leitet die Leukozyten zum Ort des Geschehens. Die Aufgabe der neutrophilen Granulozyten ist die Phagozytose der Noxe mit nachfolgendem intrazellulärem Abbau. Je nach Art der schädigenden Noxe treten bestimmte zelluläre Effektormechanismen auf den Plan.

Zu einer chronischen Entzündung kommt es bei Persistenz des pathogenen Reizes. Im Verlauf einer chronischen Entzündung resultiert eine Gewebedestruktion, Gewebeumbau und Vernarbung. Bei jeder Entzündungsreaktion kommt es zum Untergang von Zellen. Der vollwertige Ersatz von Parenchymzellen wird als Regeneration bezeichnet, der vollständige Ersatz von Epithelien als Reepithelialisierung. Der ursprüngliche Zustand ist wiederhergestellt (Restitutio ad integrum) sobald die Noxe eliminiert ist und das Exsudat sich aufgelöst hat. Ist dieses nicht möglich, erfolgt der Ersatz des defekten Gewebes durch kollagenes Bindegewebe (Reparatio).

Die Entzündungsreaktion hat auch eine systemische Wirkung auf den Organismus. Durch endogene oder exogene Pyrogene wie z.B. Interleukin-1 (IL-1) und TNF- α oder Endotoxine gramnegativer Bakterien kommt es zur Sollwertverstellung der Temperatur im Hypothalamus mit der Folge von Fieber. Ein reaktiver Anstieg von Leukozyten im peripheren Blut wird als Leukozytose bezeichnet. Bei bakteriellen Infektionen steigt insbesondere die Granulozytenzahl an mit einer Ausschwemmung von unreifen Granulozyten ins periphere Blut, was als Linksverschiebung bezeichnet wird. Bei einer parasitären Infektion beobachtet man vor allem eine Eosinophilie, eine Lymphozytose bei viralen Infektionen. Des Weiteren nimmt bei einer

Entzündungsreaktion die Zahl verschiedener Plasmaproteine, die Akut-Phase-Proteine, im peripheren Blut zu. Insgesamt bewirkt diese Zunahme eine Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG). Ein gesteigerter Stoffwechsel während der Entzündungsreaktion resultiert im Gewichtsverlust. Subjektiv stellt sich ein Krankheitsgefühl und Abgeschlagenheit beim betroffenen Organismus ein.

Die Dauer und Art der Entzündungsreaktion ist oft abhängig vom auslösenden Reiz aber auch von der Immunkompetenz des Organismus.(1) (2)

1.2 Infektion

Als eine Infektion wird die Übertragung, Haftenbleiben, Eindringen (Invasion) von Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Pilzen, Protozoen u.a.) in einen Makroorganismus (Pflanze, Tier, Mensch) und die Vermehrung in ihm bezeichnet. Krankheiten, die durch Mikroorganismen ausgelöst werden, bezeichnet man als Infektionskrankheiten. Pathogenität und Virulenz des Mikroorganismus sowie Empfänglichkeit und Abwehrkraft (Allgemeinzustand und Immunität) des Makroorganismus bestimmen die Entstehung sowie Verlauf einer Infektionskrankheit. Eine Infektionskrankheit kann stumm ohne klinische Erscheinungsformen (stille Feiung), abortiv mit leichten Krankheitserscheinungen und manifest mit deutlicher Klinik ablaufen. Verschiedene Einteilungen der Infektion sind möglich: nach Eintrittspforte des Erregers (perkutan, permukös, inhalativ, enteral, über Wunden), nach Übertragbarkeit [direkt von Mensch zu Mensch über Tröpfcheninfektion, Kontaktinfektion, fliegende Infektion, über Zwischenträger (Vektoren) z.B. Tiere], nach zeitlichen Ablauf (foudyrant, akut, chronisch, rezidivierend, latent) nach Ätiologie (viral, bakteriell, parasitär etc.), sowie nach Immunitätslage (opportunistisch bei gestörte Immunabwehr, inapparent bei wirksamer Immunabwehr). (3)

1.3 Systemic Inflammatory Response Syndrome

Die englische Bezeichnung Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) stellt ein klinisches Syndrom dar, welches als Folge einer generalisierten, fehlregulierten Entzündungsreaktion auf infektiöse und nicht-infektiöse Noxen auftritt. Definitionsgemäß müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien für die Bezeichnung eines SIRS erfüllt sein: (4)

1. Temperatur $>38.3^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$ (rektal, intravasal, intravesikal gemessen)
2. Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
3. Tachypnoe mit einer Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder eine Hyperventilation mit einem arteriellen CO_2 Partialdruck von $> 33\text{mmHg}$
4. Leukozytose $\geq 12000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie mit $\leq 4000/\mu\text{l}$ oder Linksverschiebung oder $>10\%$ stabkernige neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild.

Mögliche Ursachen können sein: Infektion (Nachweis des Erregers nicht erforderlich), Gewebnekrosen, lokale Entzündungen z.B. Pankreatitis, Autoimmunkrankheiten. (4)

1.3.1 Sepsis Definition

Sepsis ist definiert als eine komplexe systemische hyperinflammatorische Reaktion (SIRS) auf eine Infektion mit Gefährdung der Vitalfunktionen. Die Einteilung erfolgt nach dem Konsensus des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) nach Schweregrad der Erkrankung: Sepsis, schwere Sepsis mit organischer Dysfunktion und septischer Schock mit arterieller Hypotonie. Die Diagnose einer Sepsis beinhaltet folgende Kriterien:

1. Nachgewiesener oder wahrscheinlicher infektiöser Fokus (mikrobiologisch gesicherte Infektion oder klinisch gesicherte Infektion, radiologischer Fokus oder vermutete Infektion)
2. Nachweis eines SIRS

Bei schwerer Sepsis muss zusätzlich der Nachweis einer akuten organischen Dysfunktion, also mindestens eines der folgenden Kriterien, erfüllt sein:

- a) Zeichen der akuten Enzephalopathie: Desorientiertheit, Vigilanzstörung, Unruhe, Delir
- b) hämatologische Zeichen: Thrombozytopenie $<100000/\mu\text{l}$
- c) arterielle Hypoxie: erniedrigter Sauerstoffpartialdruck $\text{paO}_2 <10\text{kPa}$ ($<75\text{mmHg}$) unter Raumluft oder bei Sauerstoffgabe $\text{paO}_2/\text{FiO}_2 <33\text{kPa}$ ($<250\text{mmHg}$) ohne manifeste pulmonale oder kardiale Erkrankungen als Ursache

- d) renale Dysfunktion: Oligurie (<0.05 ml/kg KG/h über >2 h trotz ausreichender Volumensubstitution) und/oder Kreatininanstieg um das Doppelte des oberen Referenzwertes des Labors
- e) metabolische Azidose: Laktatkonzentration im Blut mehr als 1.5fache des oberen Grenzwertes des Referenzbereichs oder Basenabweichung <-5 mmol/l

Die Diagnose des septischen Schocks kann zusätzlich zu den Kriterien der schweren Sepsis bei neu auftretende arterielle Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck <70 mmHg über mindestens eine Stunde trotz adäquater Volumentherapie bei Abwesenheit anderer Schockursachen) gestellt werden bzw. wenn der Einsatz von Vasopressoren wie Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Phenylephedrin erforderlich ist, um den systolischen Blutdruck >90 mmHg oder den arteriellen Mitteldruck >70 mmHg zu halten. (4, 5)

1.4 Diagnostik der Inflammation: Entzündungsparameter

Alle Attacken gegen den Organismus egal ob infektiös, traumatisch, chemisch etc. führen im Rahmen der Inflammation zu einer Aktivierung proinflammatorischer Zytokine, die zu vielen Veränderungen führen wie z.B. die Synthese von Proteinen. Diese Produkte können als Marker der Inflammation und Infektion eingesetzt werden und in der Diagnostik einer Erkrankung wegweisend sein (=Biomarker). Dazu zählen die bereits klinisch etablierten Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT). Ein weiterer neuer bisher noch nicht in der klinischen Routine etablierter, allerdings vielversprechender Biomarker, ist der soluble urokinase plasminogen Activator Receptor (suPAR). Im Folgenden werden die wichtigsten klinischen Routinebiomarker, sowie suPAR kurz diskutiert.

1.4.1 C-Reaktives Protein

CRP zählt zu den Akut-Phase-Proteinen, die während der akuten Phase einer Inflammation von Hepatozyten gebildet werden. Diese stellen eine Vielzahl von Plasmaproteinen dar, dessen Serumkonzentration während eines Entzündungsgeschehens sich um mindestens 25% ändert. (6) Die CRP Synthese in den Hepatozyten wird insbesondere durch das Zytokin Interleukin 6 (IL-6) induziert, welches bei in-

flammatorischen Prozessen vor allem durch Makrophagen und Monozyten freigesetzt wird. Daneben tragen IL-1 und TNF- α ebenfalls zur Synthese und Sekretion von CRP bei. (7)

CRP zählt zu der Familie der Pentraxine, Proteine die eine ähnliche Struktur aufweisen und anhand von charakteristischen Mustern [pathogen associated molecular Pattern (PAMP)] Pathogene und geschädigte Zellen erkennen und deren Elimination durch das Komplementsystem und Phagozytose vermitteln. Pentraxine sind somit als pattern-recognition molecules, Bestandteil der angeborenen Immunantwort. (8) (9)

Als Teil der Akut-Phase-Reaktion bei einem Entzündungsgeschehen erfolgt sein Anstieg 6-10 Stunden nach der Reizeinwirkung und erreicht sein Maximum nach ca. 48 Stunden. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt 48 Stunden. (10) Die Höhe des CRP korreliert mit dem Ausmaß einer akuten Inflammation, also der Masse des entzündeten Gewebes. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass der CRP-Anstieg auch von der Syntheseleistung der Leber abhängig ist. (11)

Einerseits stellt CRP einen Indikator für akute und chronische entzündliche und nekrotisch-bedingte Prozesse (z.B. Operationen) dar, andererseits gehen verschiedene Autoimmunkrankheiten wie die rheumatoide Arthritis und Malignome ebenfalls mit einer Erhöhung einher. Ursachen einer Inflammation können sowohl Infektionen als auch sterile Gewebsschädigungen sein. Somit ist eine CRP Erhöhung kein sicherer Beweis für infektiöse Geschehen und muss immer in Zusammenschau mit klinischen Symptomen und anderen Entzündungsparametern, wie z.B. Leukozytenzahl, interpretiert werden. (11)

Erst ab einem Wert von $>10\text{mg/dl}$ liegt eine klinisch relevante Inflammation vor und Werte $>40\text{mg/dl}$ bei akuten Krankheitsprozessen sprechen für schwere Entzündungen wie z.B. bei bakteriellen Infektionen (eitrige Zystitis, Sepsis), schwere Gewebsschädigungen (Operationen) oder aktive rheumatische Erkrankungen. Bei chronischen und viralen Entzündungen fällt der CRP-Anstieg im Vergleich zu bakteriellen Entzündungen viel geringer aus. CRP ist ein sehr empfindlicher aber unspezifischer Parameter für die Erkennung akuter und chronischer Entzündungen. (11)

1.4.2 Procalcitonin

Beim Gesunden erfolgt die Bildung des Procalcitonins in den C-Zellen der Schilddrüse. Das Procalcitonin stellt ein Prohormon dar. Intrazellulär wird es unter normalen Stoffwechselbedingungen in drei Moleküle gespalten, u.a. ins hormonell aktive Calcitonin und Katalcalcin. Im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion wird PCT auch von vielen anderen parenchymatösen Organen und anderen differenzierten Zellen des Organismus gebildet wie z.B. Makrophagen und Hepatozyten und dann ins Plasma sezerniert. Endotoxine, welche als Zerfallsprodukt von Bakterien im Körper anfallen können, zählen zu den stärksten Stimuli für die PCT Produktion. Daneben führen auch IL-6 und TNF- α in geringerem Ausmaß zur Bildung von PCT. Die Leber übernimmt jedoch den größten Teil der PCT-Produktion. Über die biologische Funktion des PCT ist bisher allerdings noch sehr wenig bekannt. (12)

Indikationen zur Bestimmung von PCT sind: Diagnosesicherung einer Sepsis, schweren Sepsis, septischen Schock, Differentialdiagnose bakterieller Erkrankungen, Antibiotikasteuerung bakterieller Infektionen, Antibiotikasteuerung von Atemwegsinfektionen und als prognostischer Marker bei Infektionen. (13)

Der Referenzbereich der PCT-Konzentration im Serum bei Gesunden liegt zwischen 0.005 $\mu\text{g/l}$ und 0.05 $\mu\text{g/l}$. Der Cut-Off Wert zum Ausschluss einer Sepsis liegt bei <0.05 $\mu\text{g/l}$ (ng/ml). (12) Zur Vorhersage von Bakteriämien und somit als alternative Diagnostik zur langwierigen Blutkultur, eignet sich PCT leider wenig. Mit dem publizierten Cut-Off von 0.05 $\mu\text{g/l}$ beträgt die Sensitivität für Bakteriämien nur 64%. Selbst mit einem Cut-Off von 0.01 $\mu\text{g/l}$ werden laut einer aktuellen Studie etwa 7% der Bakteriämien übersehen. (14)

Im Unterschied zu CRP wird PCT bei sterilen Entzündungen wie rheumatische Erkrankungen, postoperativ, Malignomen und Autoimmunerkrankungen sehr wenig beeinflusst. Hingegen zeigen bakterielle Infektionen einen raschen und hohen Konzentrationsanstieg und folgen einem progressiven Verlauf, wenn der Infektionsherd nicht saniert wird bzw. eine Antibiotikatherapie nicht wirkt. Bei viralen Infektionen ist die PCT Konzentration im Serum nicht erhöht, sodass eine Differenzierung einer bakteriellen Infektion gegenüber einer viralen oder nicht-infektiösen Ätiologie möglich ist. Bei einer schweren Pilzinfektion ist nur ein geringer bis moderater Anstieg

zu verzeichnen. PCT steigt im Vergleich zu CRP viel rascher an, innerhalb von 6-8 Stunden und erreicht nach etwa 12 Stunden sein Maximum. PCT hat einer Halbwertszeit von 25 bis 35 Stunden, wobei diese bei Niereninsuffizienz deutlich verlängert ist. Nach 2-3 Tagen erreicht PCT wieder den Referenzbereich im Gegensatz zu CRP nach 3-7 Tagen. Demnach kann PCT bei unklarer Ätiologie einer entzündlichen Reaktion Hinweise auf eine bakterielle Genese geben. Im Verlauf nicht-bakterieller entzündlicher Erkrankungen kann PCT im Rahmen von sekundären bakteriellen Superinfektionen, Sepsis oder Multiorganversagen ansteigen. (12)

Die Bestimmung von PCT wurde in den Leitlinien zur Sicherung der Diagnose einer Sepsis integriert. Die Zuverlässigkeit ist höher als beim CRP. Bei Werten $<0.5\mu\text{g/l}$ ist eine Sepsis oder septischer Schock unwahrscheinlich, $>1-2\mu\text{g/l}$ dagegen hochwahrscheinlich. Werte über $10\mu\text{g/l}$ geben Hinweis auf ein Organversagen. Die Progression einer Sepsis mit der Entwicklung eines Multiorganversagens sind von ansteigenden PCT Werten begleitet. Des Weiteren wird in den Leitlinien empfohlen PCT Verlaufsmessungen durchzuführen, um die Dauer einer antimikrobiellen Therapie zu verkürzen. Anhand der initialen Höhe der PCT Konzentration lässt sich eine prognostische Einschätzung bzw. das Abschätzen des Mortalitätsrisikos bei Sepsis, Schock und Multiorganversagen vornehmen. Die Schwere der Infektion korreliert mit der Höhe des PCT. (Grenzwert von $6\mu\text{g/l}$ am ersten Tag bei Patienten/innen mit septischen Schock = Prädiktor der Mortalität (87.5% Sensitivität, 45% Spezifität)). (15)

Zu berücksichtigen ist, dass eine transitorische Konzentrationserhöhung bei infektionsunabhängigen Polytraumata, Verbrennungen, ausgedehnten Operationen oder prolongiertem Kreislaufschock auftritt. (12) (16) Andere inadäquat hohe Werte, ohne dass offensichtlich eine bakterielle Infektion vorliegt, werden beobachtet in der Neugeborenenphase, Acute Respiratory Distress Syndrome, systemische Pilzinfektionen (Werte variabel), Calcitonin produzierender Tumor sowie Therapie mit Anti-thymozytenglobulin. Inadäquat geringe PCT-Erhöhungen bei bakteriellem Infekt sind in der sehr frühen Phase einer Infektion, streng lokalisierte Infektionen wie Abszesse und bei einer subakuten Endokarditis zu finden. (12) (13)

1.4.3 Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor

1.4.3.1 Molekulare Charakteristika

Das Urokinase-Plasminogen-Activator-System setzt sich aus drei Komponenten zusammen: eine Protease [urokinase plasminogen Activator (uPA)], ein Rezeptor (urokinase plasminogen Activator Receptor (uPAR)) und Inhibitoren. suPAR ist die lösliche Form des Rezeptors uPAR. Dieser stellt ein Glykosyl-Phosphatidylinositol (GPI) gebundenes Membranprotein dar und besteht selbst aus drei homologen Domänen (DI, DII, DIII). Verschiedene immunologisch aktive Zellen wie Makrophagen, Monozyten, aktivierte T-Lymphozyten, Endothelzellen, Keratinozyten, Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Megakariozyten exprimieren uPAR (und uPA) auf ihrer Zelloberfläche. (17-21)

Die lösliche Form des Rezeptors zirkuliert in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie Urin, Plasma, Serum, Sputum, Speichel, Liquor und Pleuraflüssigkeit. (21) (22) SuPAR entsteht, getriggert durch einen Inflammationsstimulus, durch die Abspaltung vom GPI-Anker des Rezeptors uPA bzw. durch Spaltung innerhalb des Rezeptors (die Region zwischen DII-DIII und DI ist sensitiv für Proteasen und bildet einen Ort für die Abspaltung innerhalb des Proteins), sodass drei Formen des Glykoproteins entstehen können: suPAR I (besteht aus DI), suPAR II-III (besteht aus DII und DIII) und suPAR I-III (besteht aus allen 3 Domänen) (siehe Abbildung 1). Sie unterscheiden sich in ihrer Tertiärstruktur und den Bindungseigenschaften. Proteasen wie Cathepsin G, Phospholipase C, uPA, Plasmin, Chymotrypsin, verschiedene Metalloproteasen und Elastasen katalysieren den Vorgang.

In der gesunden Bevölkerung sind suPAR Konzentrationen (0,1-4ng/ml) (23) im Plasma sehr stabil. Die Konzentrationen unterliegen keinen relevanten zirkadianen Schwankungen. (24) Allerdings besteht eine Korrelation der Höhe der suPAR Konzentration mit dem Alter und Geschlecht. Frauen weisen im Vergleich zu Männern höhere Werte auf. (21, 25)

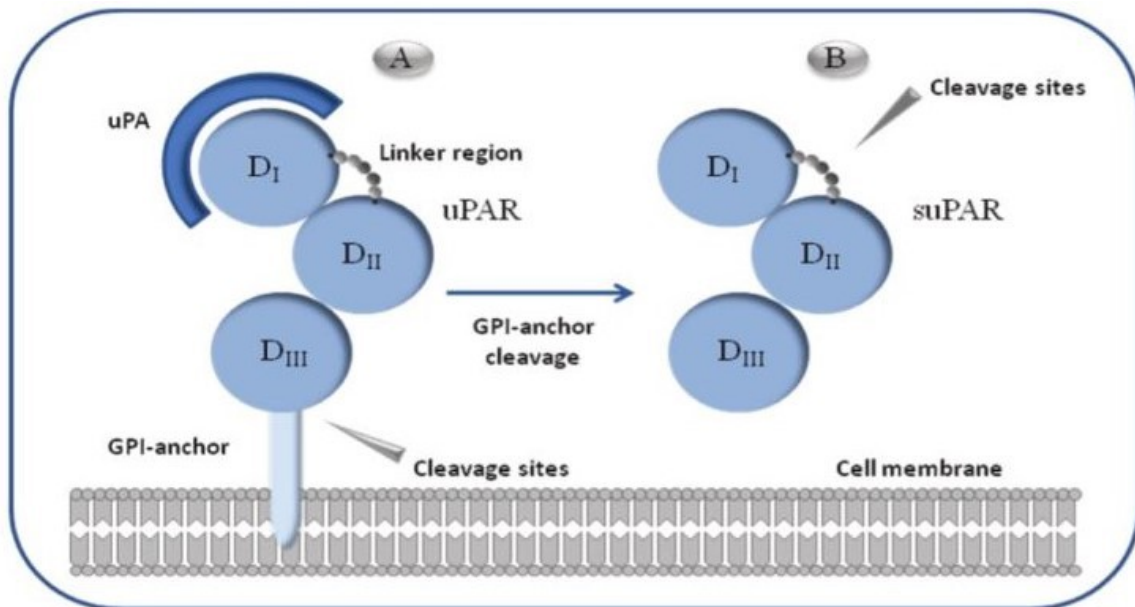


Abbildung 1: Beziehung von Urokinase Plasminogen Activator (uPA), Urokinase Plasminogen Activator Receptor (uPAR) und Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) zueinander [aus (21)]

1.4.3.2 Physiologische Funktion

uPAR und seine Liganden sind in verschiedene physiologische und pathologische Immunprozesse involviert wie die Aktivierung von Plasmin, Regulierung perizellulärer Proteolyse, Modulation von Zelladhäsion, Migration und Proliferation über die Interaktion mit Proteinen der Extrazellulärmatrix. (26) Die uPAR Expression wird hochreguliert durch Zytokin-aktivierte Zellen wie Makrophagen, Endothelzellen, Neutrophile, Lymphozyten und malignen Zellen. Z.B. bewirkt die Interaktion von uPAR mit Integrinen die Adhäsion von Leukozyten und beeinflusst damit die Signalwirkung der Zellen und fördert die Migration. (21, 27). suPAR ist ein multifunktionelles Glykoprotein, welches während eines Inflammationsstimulus durch Abspaltung von der Zelloberfläche freigesetzt wird. (27) suPAR II-III wirkt chemotaktisch. Die Funktion von suPAR I ist bisher noch nicht geklärt, da dieses bisher nur im Urin nachgewiesen werden konnte aufgrund der kurzen Halbwertszeit. SuPAR I-III kann uPA binden und es wird angenommen, dass diese Bindung die Metastasen Entstehung bei Tumoren stimuliert. Die Beteiligung von suPAR im Inflammationsprozess ist gut dokumentiert, allerdings ist die genaue biologische Funktion bisher noch ungeklärt. (21)

1.4.3.3 suPAR und Krankheiten

Die suPAR Konzentration reflektiert die Aktivität des Immunsystems. Erhöhte Konzentrationen konnten bei verschiedensten Krankheiten nachgewiesen werden wie virale, bakterielle, parasitäre Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren (*Streptokokkus pneumoniae* Bakteriämie, virale ZNS Infektionen, HIV-Infektion, Malaria, Rheumatoide Arthritis, Sepsis, aktive Tuberkulose, verschiedene Formen solider Tumoren, Leberzirrhose, Nierenerkrankungen). Hohe Spiegel sind assoziiert mit einem erhöhten Aktivitätsstadium der Inflammation, Progression einer Erkrankung und Mortalitätsrisiko. (28-37)

1.4.3.4 suPAR und Malignität

Eine Überexpression von uPAR auf Krebszellen konnte nachgewiesen werden. Es spielt eine Rolle in der Entstehung von Metastasen. Das macht das uPAR-System zum Ziel für Antagonisten, die das Krebswachstum stoppen und die Metastasierung verhindern sollen. Die bisherige Studienlage zeigt das uPAR-gerichtete therapeutische Interventionen vielversprechend sind und in naher Zukunft soll das erste anti-uPAR gerichtete Molekül klinisch erprobt werden.(17) (38) Bei Patienten/innen mit verschiedenen soliden Tumortypen (Mammakarzinom, Colonkarzinom, Ovarialkarzinom, Endometriumkarzinom, Zervixkarzinom, Blasenkarzinom, Prostatakarzinom) sowie mit hämatologischen Erkrankungen (Myeloproliferative Erkrankungen und akute Leukämien (AML, ALL)), konnten im Vergleich zu Gesunden erhöhte suPAR Konzentrationen im Blut, teilweise auch im Urin sowie im Aszitespunktat nachgewiesen werden. Nach kurativer Resektion sank in einigen Studien die suPAR Konzentration, sodass damit die Hypothese, dass der Tumor für die Produktion verantwortlich ist, unterstützt wird. Auch im Rahmen von Tumorerkrankungen erwies sich suPAR als prognostischer Marker: je höher die Konzentration zu Beginn, desto schlechter das Outcome. Das macht suPAR auch im Rahmen der Krebstherapie zu einem wertvollen prognostischen Tool. (17)

1.4.3.5 suPAR und SIRS/ Sepsis

Eine frühzeitige Diagnostik bei SIRS Patienten/innen mit der Identifikation von Hochrisikopatienten und dem Einleiten intensivmedizinische Maßnahmen ist für das Outcome entscheidend. (39-41). Bisher klinisch verwendete Biomarker wie Il-6,

CRP und PCT helfen in dieser Fragestellung, allerdings fehlt ihnen der prognostische Wert, der das Mortalitätsrisiko widerspiegelt. Mehrere Studien haben suPAR hinsichtlich seiner prognostischen und diagnostischen Wertigkeit in Zusammenhang mit SIRS und Sepsis untersucht. In der Studie von Raggam et al. mit einer Fallzahl von 902 Patienten/innen erwiesen sich suPAR Konzentrationen bei SIRS Patienten/innen als prognostisch für Mortalität. Bei einem suPAR Spiegel von < 10,15 ng/ml zu Beginn der Diagnosestellung zeigt sich ein klarer Überlebensvorteil. (42) Die Ergebnisse stimmen mit denen kleinerer Studien überein. Kofoed et al. definierten einen niedrigen Cut-Off von > 6,61 ng/ml für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei SIRS. (41) Mölkänen et al. definierten einen Cut Off von 9,25 ng/ml für die Mortalität bei Patienten/innen mit *Staphylokokkus aureus* Bakteriämie. (43) In der Studie von Uusitalo Seppälä et al. fand sich ebenfalls ein niedriger Cut-Off von 6,4 ng/ml (Sensitivität 76%, Spezifität von 69%) für ein erhöhtes Risiko für schwere Sepsis und Mortalität bei Patienten/innen mit Verdacht auf Infektion. Anhand von suPAR Konzentrationen konnte eine bessere Risikostratifizierung vorgenommen werden verglichen mit herkömmlichen Biomarkern wie PCT, IL-6 und CRP. (44) In Zusammenschau der Studien kann von einem optimalen Cut-Off zwischen 9,15 und 10,15 ng/ml für die Vorhersage der Mortalität bei SIRS ausgegangen werden. (42) Diese Informationen könnten für das Triagieren von Patienten/innen in der Erstaufnahme genutzt werden. Bei bereits hospitalisierten Patienten/innen scheint der prädiktive Wert von suPAR allerdings geringer zu sein. (42) Die meisten Studien betrachten die prognostische Wertigkeit wohingegen die diagnostische Bedeutung weniger gut untersucht ist. Signifikant höhere Konzentrationen ließen sich bei SIRS Patienten/innen mit Bakteriämie im Vergleich zu Patienten/innen ohne Bakteriämie nachweisen. (45) (46) Allerdings liegen noch zu wenige Studien vor um das diagnostische Potential genauer zu definieren.

1.4.3.6 suPAR und Nieren- und Lebererkrankungen

Plasma suPAR Spiegel scheinen auch Organversagen widerzuspiegeln. Nieren- und Leberversagen sind assoziiert mit erhöhten suPAR Konzentrationen. (47, 48) In Patienten/innen mit chronischer Lebererkrankung waren suPAR Konzentrationen erhöht und korrelierten stark mit dem Ausmaß der Leberdysfunktion, Zirrhosestadium und Prognose. (37) Des Weiteren berichten Wei et al., dass suPAR eine Rolle

in der Pathogenese der fokal segmentalen Glomerulosklerose spielt, (49) und eine weitere große Studie mit 3683 Personen konnte beobachten, dass erhöhte suPAR Spiegel mit der Inzidenz chronischer Nierenerkrankungen assoziiert sind und die Abnahme der GFR beschleunigen. (36)

1.4.3.7 suPAR und Tuberkulose und HIV

Darüber hinaus erhofft man sich beispielsweise auch in der Diagnostik und Therapie der aktiven und latenten Tuberkulose (TBC), dass die Bestimmung von suPAR die Entscheidung über Einleiten einer tuberkulostatischen Therapie und die Beurteilung der Effektivität einer Behandlung erleichtert. Eugen-Olsen et al. konnte eine positive Korrelation von erhöhten suPAR Konzentrationen im Serum und einer aktiven Tuberkulose nachweisen. Die Höhe der suPAR Konzentration ist assoziiert mit dem Mortalitätsrisiko und unter wirksamer Therapie sank der suPAR Spiegel.(35, 50) Auch in Studien mit HIV Patienten/innen konnte suPAR ein starker prognostischer Wert hinsichtlich Mortalität unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) nachgewiesen werden. Hohe Spiegel sind vereinbar mit einer Krankheitsprogression und unterstützen in der Therapieplanung und Komplikationsmanagement (metabolische Erkrankungen). Andere Marker wie CD-4 Zellzahl und die Bestimmung der Viruslast zur Ermittlung des Erkrankungsstatus erfordern aufwändige Geräte und sind teuer im Gegensatz zur suPAR Bestimmung. (51)

1.4.3.8 suPAR und Low-Grade Inflammation

Goldstandard in der Diagnostik von Low-Grade Inflammation ist das CRP. Gering erhöhte CRP Konzentrationen sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Ähnliches Verhalten zeigt suPAR in einer prospektiven Studie von Eugen-Olsen et al. mit 2604 Probanden/innen. In der Studienpopulation korrelierten erhöhte suPAR Konzentrationen mit dem Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Krebs sowie mit dem Mortalitätsrisiko. (25) Andere Studien bestätigen eine Assoziation zwischen der Höhe der suPAR Konzentrationen und Lifestyle Erkrankungen. (52)

1.4.3.9 suPAR als klinischer Parameter

suPAR hat sehr großes Potential für den klinischen Gebrauch. Vorteilhafte chemische Eigenschaften sind die große Stabilität des Proteins in Plasmaproben, das Fehlen physiologischer zirkadianer Schwankungen und der Abhängigkeit von der Nüchternheit des/der Patienten/in. Die Konzentration bleibt ebenso stabil bei wiederholtem Einfrieren der Proben. Somit sind suPAR Proben auch vom Labor einfach zu handhaben. (24, 53)

suPAR wurde in Zusammenhang mit vielen weiteren Erkrankungen untersucht mit ähnlichen Ergebnissen. Insgesamt stellt suPAR einen vielversprechenden inflammatorischen Biomarker dar, der in vielen immunregulierenden Prozessen involviert ist. Die Frage welche Funktion suPAR im inflammatorischen Geschehen genau zukommt ist allerdings noch ungeklärt. Ob ein Fehlen von suPAR einen Krankheitsprozess positiv beeinflusst gilt es noch zu untersuchen. In Zusammenschau der bisherigen Studienlage erweist sich suPAR im Blut als Biomarker mit einem starken prognostischen Potential unabhängig von der Erkrankungsart. Die Bedeutung von suPAR in anderen Körperflüssigkeiten wie z.B. in der Pleuraflüssigkeit ist bislang allerdings kaum bis gar nicht untersucht worden, sodass hier Forschungsbedarf besteht.

1.5 Pleuraerguss

1.5.1 Definition

Ein Pleuraerguss ist eine abnorme Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle. Man unterscheidet verschiedene Erscheinungsformen je nach Zusammensetzung der Flüssigkeit. So kann ein Pleuraerguss serös (Hydrothorax), eitrig (Empyem), blutig (Hämatothorax, Hämatoserothorax) oder chylös (Chylothorax) sein. (54)

1.5.2 Ätiologie und Epidemiologie

Die häufigste Ursache eines Pleuraergusses ist die kardiale Stauung mit 30-40%. Daneben sind in 30% der Fälle Pneumonien für die Entstehung von Pleuraergüssen verantwortlich (parapneumonisch), wovon die Mehrheit bakterieller Genese ist. 15% der Fälle entfallen auf Pleuraergüsse im Rahmen aktiver maligner Erkrankungen. Zu diesen zählen einerseits Tumoren mit direkter Lokalisation in der Pleura wie das

Pleuramesotheliom und Pleurametastasen, andererseits Tumoren anderer Lokalisation. Letztere Gruppe machen zur Hälfte insbesondere Lungentumoren und Mammakarzinome aus. Andere häufige Ursachen eines Pleuraergusses sind Lungenembolien, Leberzirrhose, chronische Niereninsuffizienz, Pankreatitiden und rheumatische Grunderkrankungen. Daneben gibt es zahlreiche weitere, seltenere Ursachen (siehe Tabellen 1 und 2). (54)

1.5.3 Anatomie und Physiologie

Die Pleura (Rippenfell) besteht aus einer äußeren Wand, die Pleura parietalis, und einer inneren Schicht, die Pleura viszeralis. Zusammen kleiden sie die Pleurahöhle, Cavitas pleurale, aus. Die Pleura parietalis überzieht die Wand des Brustkorbs (Rippen, Wirbelkörper, Rückseite des Brustbeines), das obere Zwerchfell und begrenzt sagittal eingestellt als Pleura mediastinalis das Mediastinum nach lateral. Die Pleura viszeralis ist mit der Lungenoberfläche verwachsen und setzt sich in die interlobulären Spalten der Lunge fort. Die beiden Blätter gehen am Lungenhilus ineinander über. Der Pleuraspalt bildet einen kapillären Spalt, wenige μm groß. Zwischen den beiden Blättern befindet sich die physiologische Pleuraflüssigkeit (von Mesothelzellen sezerniert, 5 ml pro Pleurahöhle), ein Transsudat, welches als Gleitmittel dient, damit beide Blätter gegeneinander verschieblich sind, aber nicht voneinander trennbar. Dies ist für die Atmung besonders wichtig. Die Flüssigkeit wird apikal sezerniert und basal über die Lymphe abdrainiert. Es herrscht ein negativer Druck von $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$ in der Pleurahöhle vor. An den Lungenrändern besitzt der Pleuraspalt Reservieräume (Recessus), die sich bei Inspiration entfalten können. (55) (56)

1.5.4 Pathogenese

Im Pleuraspalt herrscht normalerweise ein Gleichgewicht zwischen Filtration und Absorption von Flüssigkeit vor. Ist diese Balance gestört kommt es zu einer Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle. Infolge der Schwerkraft sammelt sich die Flüssigkeit in den Recessus. Einerseits kann der Zufluss gesteigert sein, andererseits resultiert eine Flüssigkeitsakkumulation durch einen reduzierten Abfluss. Der pleurale Lymphstrom, der für die Flüssigkeitsresorption zuständig ist, kann bis zu 30fach gesteigert werden bevor die Transportkapazität erschöpft ist und ein Pleura-

erguss entsteht. Die meisten Pleuraergüsse entstehen daher durch eine Kombination beider Mechanismen. Die Pathophysiologie der Ergussentstehung ist abhängig von der Grunderkrankung.

Ein gesteigerter Zufluss ergibt sich aus folgenden pathologischen Mechanismen: gesteigerte endotheliale Permeabilität (parapneumonische Infiltration durch Inflammation, Infektion, maligne Tumoren), gesteigerter hydrostatischer Druck (Stauungsinsuffizienz des Herzens, portale Hypertension), reduzierter Druck im Pleuraraum (bronchiale Obstruktion, Atelektasen) und erniedrigter kolloidosmotischer Druck (Hypoproteinämie).

Eine reduzierte Resorption der Flüssigkeit im Pleuraspalt ist gleichzusetzen mit einer reduzierten lymphatischen Funktion. Der Lymphabfluss wird beeinflusst durch Klappen in den Lymphgefäßen, rhythmische Kontraktionen, Atembewegungen des Brustkorbes, die Durchgängigkeit der Lymphbahnen, das Vorliegen von Flüssigkeit, durch den Druck, der zur Füllung der Lymphbahnen (pleurale Druck) und Entleerung (systemischer Venendruck) führt. Intrinsische und extrinsische Faktoren können den Lymphfluss beeinträchtigen, sodass eine Resorptionsstörung entsteht: Zytokine und andere Inflamationsprodukte, Endotoxine, endokrine Störungen wie Hypothyreose, chemische und physikalische Noxen, Infiltration lymphatischer Organe durch Tumorzellen, anatomische Anomalien, eingeschränkte Atembewegungen (z.B. durch Paralyse des Diaphragmas), Kompression lymphatischer Organe, reduzierter pleuraler Druck, erhöhter systemischer Venendruck, transdiaphragmale (Defekte im Diaphragma) Flüssigkeitsverschiebung vom Peritoneal- in den Pleuraraum. Chronische Zustände können zu einer Adaptation der lymphatischen Funktion führen. (57)

Wichtig ist die Differenzierung eines Pleuraergusses in Transsudat und Exsudat, um Hinweise über die Entstehung des Pleuraergusses zu erlangen. Transsudate resultieren aus einer Ultrafiltration von Flüssigkeit über die Pleuramembran. Es besteht ein Ungleichgewicht zwischen hydrostatischen und onkotischen (=kolloidosmotischer) Druck (z.B. erhöhter pulmonaler Druck, erniedrigter onkotischer Druck). Ein niedriger Proteingehalt liegt vor. Die Pleura ist nicht in den Krankheitsprozess miteinbezogen. Meistens liegt ein systemischer, nicht-entzündlicher Prozess vor. Beispiele sind Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom. Exsudate

hingegen entstehen infolge einer Permeabilitätsänderung des Endothels oder/und aktiver Sekretion. Inflammatorische und infiltrative Prozesse beeinflussen die Pleuroberfläche und Pleurakapillaren. Die Lymphdrainage kann reduziert sein. Exsudate weisen einen höheren Proteingehalt als Transsudate auf. Viele Mechanismen führen zu exsudativen Pleuraergüssen. Darin eingeschlossen sind infektiöse, maligne, immunologische Reaktionen, lymphatische Abnormitäten, nichtinfektiöse Inflammationen, iatrogene Ursachen oder Flüssigkeiten aus dem Peritonealraum z.B. bei akuter Pankreatitis, Peritonealkarzinose, Aszites. (Tabelle 1 und 2)
(56) (58)

Ursachen von Transsudaten	Bemerkungen
Ursachen, die immer ein Transsudat hervorrufen	
Atelektasen	erhöhter intrapleuraler negativer Druck
Hypalbuminämie	selten gelangt das Ödem isoliert in den pleuralen Spalt
iatrogen	falsch platzierter intravenöser Katheter
Herzinsuffizienz	
Liquor Leck in den pleuralen Spalt	Brustwirbelsäulenoperation, Trauma, ventrikulopleuraler Shunt
hepatischer Hydrothorax	selten ohne klinischen Aszites
nephrotisches Syndrom	oft subpulmonisch und bilateral
Peritonealdialyse	akuter massiver Erguss, der sich innerhalb 48 h nach erstmaliger Dialyse entwickelt
Urinothorax	verursacht durch ipsilaterale obstruktive Uropathie
Ursachen, die ein Transsudat hervorrufen können	
Amyloidose	oft Exsudate aufgrund der unregelmäßigen pleuralen Oberfläche
Chylothorax	meistens exsudativ
konstriktive Perikarditis	bilaterale Ergüsse
Hypothyroider Pleuraerguss	durch Hypothyreose
Malignität	in der Regel exsudativ, aber 3-10% transsudativ durch mögliche frühe lymphatische Obstruktion, obstruktive Atelektasen oder konkomitante Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz)
Pulmonale Embolie	meistens Exsudate
Sarkoidose	Stadium II-III
V. Cava superior Obstruktion	möglich durch akute systemische Hypertension oder akute Blockade des Thorax-Lymphflusses

Tabelle 1: Ursachen für Transsudate [adaptiert von (58)]

infektiös	andere inflammatorische Ursachen
Bakterielle Pneumonie Tuberkulöse Pleuritis Parasiten Pilzkrankungen Atypische Pneumonie (viral, Mykoplasmen) Nocardia, Actinomyces Subphrenischer Abszess Hepatischer Abszess Spontane Ösophagusruptur	Pankreatitis (akut, chronisch) Benigne Asbestose Lungenembolie Bestrahlung Urämische Pleuritis Sarkoidose Postcardial Injury Syndrome Hämatothorax Acute Respiratory Distress Syndrome
	transdiaphragmal
iatrogen	Pankreatitis Pankreatische Pseudozyste Meigs Syndrom Chylöser Aszites Maligner Aszites Subphrenischer Abszess Hepatischer Abszess Milzabszess, Milzinfarkt
falsch platzierter Zentraler Venenkatheter Medikamenteninduziert Ösophagusperforation Ösophagussklerotherapie falsch platzierte Magensonde Radiofrequenzablation pulmonaler Neoplasien	erhöhter intrapleuraler negativer Druck begleitet von Malignität oder Inflammation
Assoziation mit Malignität	Lung Entrapment Cholesterin Erguss
Karzinome Lymphome Mesotheliome Leukämie Chylothorax Paraproteinämie (Multiples Myelom, Waldenström's Makroglobulinämie)	Lymphatische Erkrankungen
	Malignität Chlythorax Yellow Nail Syndrome Lymphangiomatose Lymphangiektasie
	Kollagenosen
Endokrine Erkrankungen	Lupuspleuritis Rheumatoide Pleuritis Mixed Connective Tissue Disease Chrug-Strauss Syndrom Wegner Granulomatose Familiäres Mittelmeerfieber
Hypothyreodismus Cholesterin Erguss	

Tabelle 2: Ursachen von Exsudaten [adaptiert von (58)]

1.5.5 Klinik

Pleuraergüsse machen sich klinisch meist erst sehr spät bemerkbar. Leitsymptome sind belastungsabhängige Dyspnoe, Thoraxschmerzen, thorakale Druckgefühle und/oder persistierender (Reiz-)Husten. Je nach Ätiologie des Pleuraergusses kommen andere Symptome wie z.B. Fieber bei infektiösen Pleuraergüssen hinzu. (56)

1.5.6 Diagnostik

1.5.6.1 Anamnese

In der Anamnese sollten Fragen nach möglicherweise zugrunde liegenden Vorerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose oder rheumatischer Grunderkrankung usw. berücksichtigt werden. Risikofaktoren wie Nikotinkonsum oder Asbestkontakt sowie Krebserkrankungen sollten anamnestisch erhoben werden, um die Ätiologie einzugrenzen.

1.5.6.2 Physikalischer Status

Bei der körperlichen Untersuchung kann im Rahmen der Inspektion eine asymmetrische Thoraxexkursion auffallen. Ebenso kann sich ein verminderter Stimmfremitus bemerkbar machen. Bei der Auskultation lässt sich über dem Erguss ein abgeschwächtes bis fehlendes Atemgeräusch feststellen. Die Bronchophonie ist vermindert. Bei der Perkussion kann ein gedämpfter Klopfeschall über dem betroffenen Areal auffallen, welcher nach lateral ansteigt. (56)

1.5.6.3 Bildgebung

Des Weiteren werden in der Diagnostik des Pleuraerguss bildgebende Verfahren wie die Sonographie, das Thoraxröntgen und die Computertomographie (CT) eingesetzt. Im Thoraxröntgen zeigt sich im Falle eines Ergusses eine homogene Verschattung in den Randwinkeln der Pleurahöhle, die den Recessus entrundet und nach kranial ansteigen kann. Erst ab einer Ergussmenge von 500 ml ist mit Sicherheit die Diagnose zu stellen. Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen können mittels Sonographie viel kleinere Ergüsse nachgewiesen werden und weitere Aussagen über die Beschaffenheit des Ergusses getroffen werden: Kammerung, Vorliegen von Tumoren, Lungenstruktur, Verdickung der Pleura. Das CT hingegen er-

möglichst bereits den Nachweis kleinster Ergussmengen. Daneben können bestimmte Fragen wie die Suche nach Tumoren, Lungenarterienembolie, Empyem, Beurteilung der Pleurablätter geklärt werden. (56)

1.5.6.4 Pleurapunktion

Indikationen für eine Pleurapunktion können einerseits therapeutisch (bei Dyspnoe), andererseits diagnostisch bei unklarer Genese sein. Sonographisch wird ein geeigneter Punktionsort ermittelt und maximal 1500ml abgelassen, da die Gefahr eines Reexpansionsödems besteht. Es gibt keine absoluten Kontraindikationen für die Pleurapunktion. Relative Kontraindikationen sind therapeutische Antikoagulation, Quick <50%, INR >1.5, Thrombozytenzahl <50 000/mm³ oder Serumkreatinin > 6 mg/dl. Bei Ergüssen < 1 cm ist die Gefahr für einen Pneumothorax erhöht (ab 500ml sichere Punktion). Es sollte stets zunächst nur einseitig punktiert werden. Mindestens drei Untersuchungsröhrchen sollten für die Mikrobiologie, Zytologie und klinische Chemie abgenommen werden. Die Mikrobiologie legt eine Bakterienkultur an und führt Gram- und/oder Ziehl-Neelsen-Färbungen durch (Nachweis der Bakterienmorphologie, Tuberkulose). Die Pathologie untersucht den zytologischen Ausstrich auf Tumorzellen. Die klinische Chemie untersucht Gesamteiweiß, Laktatdehydrogenase (LDH), Zellzahl, pH, Glucose, Cholesterin, Triglyzeride, Hämatokrit, Amylase, Lipase, ggf. Tumormarker, ggf. Adenosin Deaminase (ADA) und N-terminales pro-BNP (N-T pro-BNP). Komplikationen wie Infektionen, Blutungen, Nervenläsionen, Leber- und Milzverletzungen sind möglich. Nach Punktion sollte stets der Ausschluss eines Pneumothorax mittels Thoraxröntgen erfolgen. (59)

1.5.6.5 Analyse der Pleuraflüssigkeit

Durch die Analyse von Pleuraflüssigkeit können bis zu 75% der Ergüsse diagnostiziert werden. Auch bei unklaren Diagnosen unterstützt die Analyse beim Ausschluss von möglichen Ursachen und in der klinischen Entscheidung zur Durchführung anderer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Jeder neu aufgetretene Erguss sollte untersucht werden. (60)

Erkrankungen welche mit typischen Befunden im Pleurapunktat assoziiert sind, sind maligne Erkrankungen, Empyeme, tuberkulösen Pleuritis, Pilzpleuritis (i.e.L. durch

Aspergillus spp. oder *Candida spp.* verursacht), Chylothorax, Cholesterinerguss, Urinothorax, Ösophagusruptur, Hämatothorax, Peritonealdialyse, extravasale Lage des zentralen Venenkatheters. (siehe Tabelle 3)

ERKRANKUNG	PLEURAERGUSSDIAGNOSTIK
Empyem	Eiter, positive Kultur
Malignität	positive Zytologie
TBC	positive Ziehl-Neelsen Färbung, Kultur
Ösophagusruptur	hohe Amylase, ph meist < 6
Pilzpleuritis	positive Mikroskopie, Kultur
Chylothorax	Triglyzerde > 110 mg/dl
Cholesterin -Erguss	Cholesterin > 220 mg/dl, Cholesterin/ Triglyzerd Ratio > 1
Hämatothorax	PL-Hämatokrit/Serum Hämatokrit Ratio > 0,5
Urinothorax	PL-Kreatinin/ Serum Kreatinin Ratio > 1,7
Peritonealdialyse	Protein < 0,5 mg/dl und PL-Glucose/Serum-Glucose Ratio >1
Rheumatoide Pleuritis	elongierte Makrophagen und multinukleäre Riesenzellen in der Zytologie
Liquorleck	Nachweis von beta-2-transferrin
Parasiten assoziierter Pleuraerguss	Nachweis von Parasiten

Tabelle 3: Spezifische Pleuraergussdiagnostik in Abhängigkeit von der Grunderkrankung [adaptiert von (58)]

Die Analyse der Flüssigkeit wird begonnen mit der makroskopischen Beurteilung des Punktats. Farbe, Geruch und Charakter können erste Hinweise auf die Ursache geben. Beispielsweise können blutige Ergüsse auf Malignität oder auch Lungeninfarkte hinweisen, milchige Ergüsse auf einen Cholesterin-Erguss, schwarze Ergüsse auf eine *Aspergillusinfektion (Aspergillus niger)*, dunkelgrüne Ergüsse auf einen Biliothorax. Eine trübe Pleuraflüssigkeit kann Ausdruck eines inflammatorischen Exsudats oder auch eines Lipidergusses sein. Ammoniakgeruch kann bei einem Urinothorax auftreten. (58)

Ein nächster Schritt ist die Differenzierung zwischen Transsudat und Exsudat. Nach den Light-Kriterien handelt es sich um ein Exsudat, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Pleura-Protein/Serum-Protein >0.5
- Pleura-LDH/Serum-LDH >0.6

- Pleura-LDH $>2/3$ des oberen Referenzwertes des normalen Serum-LDH (61)

1.5.6.6 Chemische Analyse der Pleuraflüssigkeit

Die meisten Transsudate weisen eine Proteinkonzentration $<3\text{g/dl}$ (30g/l) auf. Akute Diurese oder längeres Bestehen kann bei Herzinsuffizienz die Proteinkonzentration im Sinne einer Exsudation anheben, was zu einem diagnostischen Problem werden kann. Andererseits kann durch Proteinmangel auch ein Exsudat mit niedriger Proteinkonzentration vorgetäuscht werden, sodass die Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat sich als schwierig erweist. (56, 62) Der Serum- zu Pleura-Albumin-Gradient ist $>1.2\text{g/dl}$ bei Transsudaten. (63) Im Falle einer Herzinsuffizienz und einem exsudativen Erguss kann mithilfe des NT-pro-BNP differenziert werden. Bei tuberkulösen Ergüssen ist die totale Proteinkonzentration $>4\text{g/dl}$. (61) Bei Proteinkonzentrationen von $7\text{-}8\text{g/dl}$ sollten ein Morbus Waldenström und Multiples Myelom in Betracht gezogen werden. (64) (65)

LDH stellt einen wichtigen Parameter zur Unterscheidung zwischen Exsudat und Transsudat (siehe Lightkriterien) dar. LDH Werte $>1000\text{U/l}$ sind typisch für ein Empyem (66), rheumatoide Pleuritis (67) und pleurale Paragonimiasis. (68) Gelegentlich finden sich diese Werte auch bei malignen Ergüssen. Im Urinothorax finden sich erhöhte LDH Werte und erniedrigte Protein Konzentrationen. (69)

Cholesterin kann zur Differenzierung von Transsudaten und Exsudaten herangezogen werden wie bereits beschrieben. Es stammt in der Pleuraflüssigkeit aus degenerierten Zellen und tritt aus dem Blut bei gestörter Membranpermeabilität über. Typisch für chronische Ergüsse ist eine Cholesterinmenge von $>250\text{mg/dl}$. (70)

Triglyzeridkonzentrationen von $>110\text{mg/dl}$ ist charakteristisch für einen Chylothorax. Werte $<50\text{mg/dl}$ schließen diesen aus. (71)

Eine Glucosekonzentration $<60\text{mg/dl}$ begrenzt die Möglichkeiten der Diagnose auf folgende Krankheitsbilder: rheumatoide Pleuritis, komplizierter parapneumonischer Erguss, Empyem, maligner Erguss, tuberkulöse Pleuritis, Lupuspleuritis, Ösophagusruptur. Alle anderen Transsudate weisen ähnliche Glucosespiegel wie im Blut auf. Die niedrigen Glucosespiegel entstehen durch einen erhöhten Verbrauch an

Glucose von z.B. malignen Zellen und einen gestörten Transportmechanismus aus dem Blut in die Pleuraflüssigkeit. (72)

Normale Pleuraflüssigkeit hat einen pH von 7.6. Transsudate haben i.d.R. einen pH zwischen 7.4 und 7.55, während Exsudate mehrheitlich einen pH zwischen 7.3 und 7.45 aufweisen. Ein pH <7.2 und gleichzeitig verminderter Glucose (<60mg/dl) spricht für einen erhöhten Stoffwechsel mit Bildung von Wasserstoffionen im Erguss wie bei Malignität oder einem akut entzündlichen Prozess (komplizierter parapneumonischer Erguss, Empyem, rheumatische Pleuritis, tuberkulöse Pleuritis). (56) (73) Bei parapneumonischen Ergüssen kann der pH Wert bei in der diagnostischen und therapeutischen Beurteilung weiterhelfen (siehe Kapitel parapneumonischer Erguss). Bei einer Ösophagusruptur können pH-Werte <6 auftreten. Hier hilft die Bestimmung der Amylase weiter. (56)

Die Amylase ist ein Parameter, der nicht in der Routine gemessen wird. Bei Verdacht auf eine akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Ösophagusruptur oder Malignität (exsudativer Erguss) kann er hilfreich sein. Die Amylasekonzentration in der Pleuraflüssigkeit ist dann über den normalen Serumwert erhöht oder der Quotient aus PL-Amylase und Serum-Amylase >1. Seltener Ursachen für eine erhöhte Amylase sind: Pneumonien, Hydronephrose, Leberzirrhose. (74)

Die ADA wird eingesetzt zur Unterscheidung zwischen tuberkulöser Pleuritis und malignem Erguss bei lymphozytären Ergüssen, wenn Kultur und Zytologie auf TBC negativ sind. Eine TBC liegt wahrscheinlich vor, wenn die ADA einen Wert von >50U/L annimmt. Die Spezifität kann gesteigert werden, wenn die Lymphozyten zu Neutrophilen Ratio >0.75 und ADA >50U/l sind. (75-77) Die Bestimmung von ADA ist in TBC Endemie Gebieten sinnvoll, ansonsten treten häufig falsch positive Ergebnisse auf. (78)

Eine Bestimmung des NT-pro-BNP kann helfen, sofern ein Exsudat vorliegt, aber die Ätiologie einer Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen ist. Allerdings korreliert die NT-pro-BNP Konzentration in der Pleuraflüssigkeit mit der des Blutes, daher hat er keinen zusätzlichen Wert zur Bestimmung im Blut. (79)

Tumormarker können ebenfalls bestimmt werden. Auch eine Kombination aus mehreren Tumormarkern wie CEA, CA 125, CA 15-3, CYFRA 21 hat nur eine geringe Sensitivität und Spezifität. Nur bei sehr hohen Werten haben sie eine Aussagekraft bezüglich der Diagnose des Vorliegens von Malignität. (80)

Die Basisuntersuchung der Pleuraflüssigkeit enthält außerdem auch die Bestimmung des Hämatokrit, der bei hämorrhagischen Ergüssen (häufig bei malignen Erkrankungen) erhöht ist. Entspricht der Pleura-Hämatokrit zumindest der Hälfte des im peripheren Blut gemessenen Hämatokrit, so liegt ein Hämatothorax mit aktiver Blutung vor. (56)

Des Weiteren wird die Zellzahl im Punktat bestimmt und es erfolgt die weitere Differenzierung in Neutrophilie, Lymphozytose und Eosinophilie. Die Zellzahl kann in einigen Fällen bei der Diagnosefindung helfen. $>50\ 000/\mu\text{l}$ können beim Empyem und parapneumonischen Ergüssen gefunden werden. Normalerweise haben Exsudate eine Zellzahl von $>10\ 000/\mu\text{l}$. Chronische Exsudate hingegen z.B. bei TBC oder malignen Pleuraergüssen zeigen normalerweise eine Zellzahl $<500/\mu\text{l}$. Die vorherrschende Zellart ist immer abhängig von der Zeit, wann eine Pleurapunktion durchgeführt wird. Eine frühe Immunantwort wird repräsentiert durch neutrophile Granulozyten. Später zeigen sich v.a. mononukleäre Zellen. (73) Neutrophilie spricht meistens für ein akutes, inflammatorisches Geschehen. Eine Lymphozytose mit $>85\text{-}95\%$ der totalen Zellzahl ist möglich bei folgenden Diagnosen: tuberkulöse Pleuritis, Lymphom, Sarkoidose, chronisch rheumatoide Pleuritis, Yellow Nail Syndrome, Chylothorax. Maligne Pleuraergüsse enthalten meistens $50\text{-}70\%$ Lymphozyten. (58) Eosinophilie ($>10\%$ der totalen Zellzahl) ist ein Zeichen für einen benignen, selbst-limitierenden Prozess. Meistens assoziiert mit Blut oder Luft. Differentialdiagnosen sind: Pneumothorax, Hämatothorax, Lungeninfarkt, benigne Asbestpleuritis, Parasiteninfektion, Pilzinfektion, Drogen, maligne Ergüsse. (58) Mesothelien werden v.a. in Transsudaten in geringen Mengen und in Exsudaten in variablen Mengen gefunden. $>5\%$ Mesothelien hilft beim Ausschluss einer TBC. (58)

Zur Untersuchung spezieller Fragestellungen können weitere Parameter im Erguss bestimmt werden. Zum Beispiel kann der ANA (Antinukleäre-Antikörper)-Titer bei systemischen Lupus Erythematoses (SLE) bestimmt werden, um eine SLE-Pleuritis

auszuschließen. (81) der Rheumafaktor bei rheumatoiden Arthritis, Interferon- γ (INF- γ) zur Diagnose der TBC Pleuritis (97% Spezifität).

Finden sich atypische Zellen in der Zytologie, so kann mit Hilfe einer immunhistochemischen Untersuchung die Herkunft dieser Zellen bestimmt werden. Das Anlegen von Bakterienkulturen und ggf. TB-Kulturen und die Untersuchung auf säurefeste Stäbchen ist bei Verdacht auf derartige Infektionen zu empfehlen. Allerdings gelingt der Nachweis nicht regelmäßig. Auch der PCR-Nachweis von mykobakterieller DNA ist eingeschränkt. (56)

1.5.7 Der maligne Pleuraerguss

50% der Patienten mit Metastasen leiden unter malignen oder paramaligen Pleuraergüssen. Beeinflussen Tumoren direkt oder indirekt die Pleura wie z.B. durch bronchiale Obstruktion, mediastinale Lymphknoteninfiltration, Vena-cava-superior Syndrom und sind Zytologie und Pleurabiopsie negativ spricht man von paramaligen Ergüssen. Maligne Ergüsse hingegen weisen eine positive Zytologie und/oder positive Biopsie der Pleura auf, wobei nur in 50% der Fälle der zytologische Nachweis gelingt. Mit 75% sind Lymphome, Mammakarzinome, Lungenkarzinome und Ovarialkarzinome die häufigsten Ursachen für maligne Pleuraergüsse. Wichtig im Management von malignen und paramaligen Ergüssen ist es Antworten auf Fragen nach optimaler Therapie und Prognose zu finden.

In der Regel ist der symptomatische maligne Pleuraerguss, der die Lebensqualität einschränkt, Indikation zur Therapie. Asymptomatische maligne Pleuraergüsse erfordern keine Intervention. Initial sollte jedoch bei jedem malignen Pleuraerguss eine therapeutische und diagnostische Punktion erfolgen, da prinzipiell aus jedem asymptomatischen Erguss sich ein symptomatischer Erguss entwickeln kann. Einige Pleuraergüsse bestimmter Tumoren (Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, kleinzellige Lungenkarzinome, Lymphom) können sich zurückbilden sofern der Tumor auf eine gerichtete systemische Therapie anspricht. Ist dies nicht der Fall bzw. liegen andere Tumoren dem Pleuraerguss zugrunde muss der Pleuraerguss gezielt therapiert werden. Das Management ist abhängig von der Schwere der Symptome, der Reakkumulationsrate, der systemischen Therapie der

Grundkrankheit und der Prognose des/der Patienten/in. Bei langsamen Reakkumulationszeiten (> ein Monat) ist eine wiederholte Pleurapunktion sinnvoll. Ist die Zeitspanne bis zum Wiederkehren eines symptomatischen Pleuraergusses allerdings kürzer (< ein Monat) stehen Optionen wie ein pleuraler Dauerkatheter, Pleurodese (chemische Obliteration des Pleuraspaltes durch Setzen eines Entzündungsreizes z.B. durch Einbringen von Talkum), Pleurektomie (chirurgische radikale subtotale oder totale Resektion der viszeralen und parietalen Pleura mit Dekortikation) oder durch einen pleuroperitonealen Shunt (selten) zur Verfügung. Die Entscheidung, welche Therapie der/die Patient/in erhält, muss individuell gefällt werden. Ein/e Patient/in mit einer kurzen Lebenserwartung (< drei Monaten) und mit einer langsamen Reakkumulationszeit profitiert wahrscheinlich mehr von wiederholten Punktionen oder einem Dauerkatheter als von einer Pleurodese. Für Patienten/innen mit kurzer Reakkumulationszeit und gutem klinischen Status macht ein Dauerkatheter oder eine Pleurodese Sinn, wobei Patienten/innen mit besserer Prognose wahrscheinlich eine Pleurodese präferieren. Daher ist es im Management maligner und paramaligner Pleuraergüsse wichtig die Prognose des/der Patienten/in abschätzen zu können. (82, 83)

1.5.8 Der parapneumonische Erguss

Parapneumonische Pleuraergüsse resultieren aus 40% der bakteriellen Pneumonien. Man unterscheidet drei Gruppen voneinander: der unkomplizierte, der komplizierte parapneumonische Erguss und das Empyem.

Unkomplizierte parapneumonische Ergüsse zeigen ein exsudatives Bild mit normalem pH und Glucose, negativen Kulturen und einer erhöhten Neutrophilenzahl. In der Regel verschwinden die Pleuraergüsse durch adäquate antibiotische Therapie der zugrunde liegenden Pneumonie.

Komplizierte Ergüsse entstehen bei Persistenz der bakteriellen Invasion in den Pleuraspaltes. Laborchemisch lässt sich ein Exsudat mit einer erhöhte Neutrophilenzahl, Azidose, niedrige Glucosewerte (durch den anaeroben Gebrauch von Glucose durch Neutrophile und Bakterien, <60mg/dl) und erhöhte LDH Werte (durch die Lyse von Neutrophilen freigesetzt, oft Werte >1000U/l) nachweisen. Kulturen

bleiben oft negativ. Stellen sich parapneumonische Ergüsse gekammert dar, so ist mit einer schlechteren Prognose zu rechnen.

Empyeme präsentieren sich typisch eitrig und/oder der Nachweis von Bakterien gelingt über die Gramfärbung oder die Kultur. Eine positive Kultur ist nicht notwendig für die Diagnose. Einerseits erfolgt die Probengewinnung oft nach Initiierung einer antibiotischen Therapie, andererseits ist es besonders schwierig Anaerobier, die häufigsten ursächlichen Erreger eines Empyems, anzuzüchten. Insbesondere die Gruppe der Anaerobier verursacht oft indolente Pneumonien, bei denen die Diagnose erst spät gestellt wird und damit die Entwicklung eines Empyems wahrscheinlicher macht. Generell finden sich die Bakterien, die auch die Pneumonie verursachen. Empyeme weisen oft ein multiples Spektrum an Keimen auf. Oft ist es nicht möglich die ursächlichen Keime zu identifizieren, Kulturen der Pleuraflüssigkeit oder auch des Blutes bleiben häufig negativ. Bei allen parapneumonischen Ergüssen ist zunächst eine breite antibiotische Therapie indiziert mit Abdeckung der Anaerobier. Antibiotika wie Clindamycin, Beta-Lactamantibiotika plus Betalaktamaseinhibitoren oder Carbapeneme kommen zum Einsatz, wenn die Erreger der Pneumonie unbekannt sind.

Nach den bisherigen Guidelines des American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus 2000 zur Behandlung von parapneumonischen Pleuraergüssen werden diese in Kategorien eingeteilt nach dem Risiko eines schlechten Outcomes sowie der Notwendigkeit einer Drainage. Die Kategorisierung basierend auf der gegebenen Anatomie der Pleuraflüssigkeit, der pleuralen Bakteriologie und der Pleuraflüssigkeitchemie (pH) (siehe Tabelle 4). Demnach wird empfohlen Ergüsse der Kategorie 1 und 2 zu beobachten, da diese i.d.R. durch eine adäquate antibiotische Therapie verschwinden. Bei großen, gekammerten oder komplizierten Pleuraergüssen der Kategorie 3 sollte zusätzlich zur systemischen antibiotischen Therapie sofort eine Drainage erfolgen. Auch beim Empyem (Kategorie 4) ist dies der Fall. In den meisten Fällen empfiehlt sich das Anlegen einer Thoraxsaugdrainage oder eine videoassistierte Thorakoskopie (VATS) mit Debridement oder offene Dekortikation über eine Thorakotomie. Welches Verfahren angewandt wird, muss individuell entschieden werden. (84)

Als Entscheidungskriterium für die Einleitung einer Drainage wird bisher der pH, der mittels Blutgasanalyse (wenn es nicht möglich ist diesen zu bestimmen: Glucose < 60 mg/dl) bestimmt wird. Allerdings sollten die Grenzen nicht strikt verwendet werden, da diese Parameter nicht gut validiert sind. (84, 85) PH Messungen werden beeinflusst von der Methode der Probensammlung (Luft, Analysenzeitpunkt, Lidocaingebrauch) und außerdem variieren pH Werte erheblich zwischen verschiedenen Kammern eines gekammerten infektiösen Ergusses. (86, 87)

Kategorie	Pleuraspalt		Pleuraergussdiagnostik		Bakteriologie	Risiko für ein schlechtes klinisches Outcome	Drainage
1	minimaler, freier Fluss (<10 mm in Seitenlage auf dem Thoraxröntgen)	UND	Kultur und Gramfärbung unbekannt	UND	pH unbekannt	sehr gering	keine Drainage
2	kleiner bis moderater freier Fluss (> 10mm und <½ Hemithorax)	UND	negative Blutkultur und Gramfärbung (<i>unabhängig von vorheriger Gabe von Antibiotika</i>)	UND	pH ≥ 7.2	gering	keine Drainage
3	großer, freier Fluss (>½ Hemithorax, gekammert, oder verdickte parietale Pleura)	ODER	positive Kultur oder Gramfärbung	ODER	pH ≤ 7.2	moderat	sofortige Drainage
4	großer, freier Fluss (>½ Hemithorax, gekammert oder verdickte parietale Pleura)	ODER	Eiter	ODER	pH ≤ 7.2	hoch	sofortige Drainage

Tabelle 4: Kategorisierung des Risikos eines schlechten klinischen Outcomes bei parapneumonischen Ergüssen (adaptiert von (84))

1.5.9 Therapie

Ist die Ursache bekannt, muss eine kausale Therapie eingeleitet werden z.B. die Behandlung einer Linksherzinsuffizienz mit Diuretika oder die Behandlung einer bakteriellen Pneumonie mit Antibiotika. Bei sehr großen einmaligen Ergüssen mit Dyspnoe oder ein Erguss unklarer Genese sollte die symptomatische bzw. diagnostische Pleurapunktion erfolgen. Bei rezidivierenden Ergüssen ist eine Pleuradrainage (getunnelter Pleurakatheter) sinnvoll. Bei nicht medikamentös kontrollierbaren Ergüssen und bei malignen Ergüssen kann als palliative Maßnahme eine chemische Pleurodese in Betracht gezogen werden, wobei die Pleurablätter verkleben (siehe Kapitel 1.5.7 maligner Pleuraerguss). Bei Empyemen können großlumige Drainagetherapie, regelmäßige Spülungen, eventuell intrapleurale Fibrinolyse mit Urokinase notwendig werden oder andere chirurgische Interventionen wie z.B. VATS. (88)

2 Material und Methoden

2.1 Zielgrößen

Ziel dieser Arbeit ist es, das diagnostische und prognostische Potential von suPAR in der Pleuraflüssigkeit zu evaluieren. Das Wissen um Prognose, Verlauf und Ätiologie ist für eine rasche Therapieentscheidung und damit verbundener Aufklärung der Patienten/innen mit Pleuraergüssen von großer Bedeutung.

2.1.1 Hauptzielgröße

- Prognostischer Wert von suPAR in der Pleuraflüssigkeit bezogen auf die 30- und 90-Tages Mortalität

2.1.2 Nebenzielgrößen

- Differentialdiagnostisches Potential von suPAR in der Pleuraflüssigkeit (maligner Erguss, parapneumonischer Erguss, kardialer Erguss etc.), Etablierung von Referenzwerten; Vergleich von suPAR in der Pleuraflüssigkeit mit anderen Entzündungsparametern in der Pleuraflüssigkeit (CRP, PCT, ADA)
- Evaluierung von geschlechtsspezifischen Unterschieden bezogen auf das suPAR Level in der Pleuraflüssigkeit

2.2 Studiendesign und Datenerhebung

Die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz erfolgte nach Vorlage des Studienprotokolls am 16.01.2015.

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aus Left-over Samples von Pleurapunktaten, die zwischen Juli 2013 bis einschließlich September 2015 zur diagnostischen Aufarbeitung im klinischen Institut für medizinische und laborchemische Labordiagnostik, Landeskrankenhaus Graz, eingelangt sind. Die Entscheidung zur Punktion und laborchemischen Aufarbeitung unterlag dabei nur dem behandelten Arzt/Ärztin. Es wurde somit bei keinem der Patienten/innen eine Pleurapunktion nur zu Studienzwecken durchgeführt. Insgesamt beträgt die Zahl der untersuchten Proben 134 von 169 gesammelten Rückstellproben. Diese wurden mit einer fortlaufenden Nummer codiert und mit dieser die Namen der Patienten/innen pseudonymisiert

(nach der Richtlinie „Anonymisierung von Restproben (23.12.2014, Richtlinie 2000.6315)).

Die Datenerhebung erfolgte aus den Krankenakten und Befunden eingeschlossener Patienten/innen unter Verwendung des Krankenhausdokumentationssystems „MEDOCS“. Im Detail wurden demographische Daten (Alter, Geschlecht, Exitus, Datum des letzten vorliegenden Befundes), Laborbefunde, mikrobiologische Befunde, pathologische Befunde und Begleiterkrankungen erhoben. Zu den Laborbefunden zählen die Befunde des Pleurapunktats: ADA (U/l), Leukozytenzahl (G/l), Erythrozytenzahl (T/l), LDH (U/l), Glucose (mg/dl), Eiweiß (g/dl), Neutrophilenzahl (in % und absolut), Lymphozytenzahl (in % und absolut), andere Zellen (in %), Lymphozyten/Neutrophilenratio, Amylase (U/l) und pH. Falls vorhanden wurde zeitnah zur Pleurapunktion (bis zu 5 Tage vor/nach Punktion) Entzündungsparameter aus dem Serum wie CRP (mg/dl), PCT ($\mu\text{g/l}$), Leukozytenzahl (U/l) und Neutrophilenzahl erhoben.

Um die Genese des Pleuraergusses zu bestimmen, wurden zusätzlich aus Arztbriefen und Dekursen klinische Parameter wie Temperatur, Herzfrequenz und Atemfrequenz erhoben. Mikrobiologische Befunde des Pleurapunktats sowie des Blutes gaben Hinweise auf eine infektiöse Ätiologie des Pleuraergusses. Zytologische Befunde wurden zur Differenzierung maligner und/oder entzündlicher Geschehen herangezogen. Anhand von Arztbriefen und Dekursen wurden Begleiterkrankungen und Diagnosen (z.B. Herzinsuffizienz, aktives Malignom, andere dem Pleuraerguss zugrundeliegende Erkrankungen) erhoben. Eine Einteilung des Punktats in Transsudat oder Exsudat erfolgte anhand der Lightkriterien. In Zusammenschau aller vorliegenden Befunde wurde die Ätiologie des Pleuraergusses durch jeweils einem Arzt der klinischen Abteilung für Pulmonologie sowie der Sektion für Infektiologie und Tropenmedizin, beides Universitätsklinik für Innere Medizin, in 5 Gruppen eingeteilt. Nach folgenden Kriterien wurde ein Exsudat definiert: ein Lightkriterium muss erfüllt sein [Pleura LDH >160 (U/l) = $2/3$ der normalen Serum LDH oder Pleura LDH/Serum LDH Ratio >0.6 oder Pleura Protein/Serum Protein >0.5 oder Protein >2.9 g/dl]. Ein lymphozytäres Exsudat ist definiert als Exsudat plus relative Lymphozytose $>40\%$. Ein Exsudat mit $>50\%$ anderen Zellen wird als sonstiges Exsudat definiert.

Sammlung von **169 Rückstellproben** von Pleurapunktaten am Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik (Medizinische Univ. Graz) von Juli 2013 bis September 2015
 → Entscheidung zur Punktion und diagnostischen Aufarbeitung unterlag behandelnden Arzt/Ärztin

Ausschluss von 35 Pleuraproben

- Krankenakten unvollständig bzw. fehlend
- erneute Punktion bereits eingeschlossener Patienten/innen

Einschluss von 134 Pleuraproben

- alle Rückstellproben, die im Zeitraum von Juli 2013 bis September 2015 am Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik aufbewahrt wurden
- Krankenakten im MEDOCS zugänglich und vollständig/nachvollziehbar
- unabhängig von Erkrankungsursache und Therapiefortschritt
- unabhängig ob Erstereignis oder rezidivierender Erguss

Transsudat
kein Lightkriterium erfüllt

Exsudat
mindestens ein Lightkriterium erfüllt

- Pleura Protein/Serum Protein >0.5
- Pleura LDH >160 (U/l) = 2/3 der normalen Serum LDH
- Pleura LDH/Serum LDH Ratio >0.6
- Pleura Protein/Serum Protein >0.5 oder Protein >2.9 g/dl

Gruppe 1: n=30
Kardiale Dekompensation

- typische Anamnese und Symptomatik
- Herzinsuffizienz bestätigt (Echokardiographie, Thoraxröntgen, Ansprechen auf Diuretika)

Gruppe 5: n=10
Sonstige

- Kriterien der anderen Gruppen nicht erfüllt

Gruppe 2: n=48
Maligner Pleuraerguss

- aktives Malignom

Gruppe 3: n=31
Parapneumonischer Pleuraerguss

- typische Klinik
- radiologisch bestätigtes Infiltrat
- typische Entzündungszeichen im Laborbefund

Gruppe 4: n=15
Chronische Pleuritis unklarer Genese

- Rezidivierende Pleuraergüsse ohne erklärbare Ursache

Gruppe 2a): n=25
Maligner Erguss
bestätigt durch den Nachweis maligner Zellen in der Zytologie

Gruppe 2b): n=18
V.a. malignen Erguss

- keine positive Zytologie
- aktives Malignom als wahrscheinlichste Ursache

Gruppe 2c): n=5
Lymphome

- Zytologisch bestätigter maligner Pleuraerguss aufgrund eines Lymphoms

Gruppe 3b): n=6
kompliziert parapneumonisch + Empyeme

- neutrophiles Exsudat (Neutrophile >40% und Ratio Lymphozyten/Neutrophile <0.5) mit pH <7.2 oder Glucose <60mg/dl und ohne Nachweis von malignen Zellen
- Bakterien in der Gramfärbung nachweisbar oder Pleurakultur positiv (CAVE: Kontamination) oder eitriges Punktat

Gruppe 3a): n=22
unkompliziert parapneumonisch

- mit Antibiotika allein therapierbar

Gruppe 3c): Tuberkulose n=3

- Positive Pleura/Sputumkultur
- lymphozytäres Exsudat (>40% + ADA >40U/l)

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Darstellung der Stratifizierung der Studienpopulation

Die Stratifizierung der Pleuraprobe ist in Abbildung 2 als Flussdiagramm veranschaulicht. Gruppe 1 umfasst Patienten/innen mit Transsudaten, die aufgrund einer kardialen Dekompensation einen Pleuraerguss entwickelt hatten.

Die Gruppe 2 bilden die malignen Pleuraergüsse bei Patienten/innen mit aktiven Malignomen. Diese ist unterteilt in 3 Subgruppen: maligner Erguss (zytologisch gesicherte Diagnose), V.a. malignen Erguss (keine positive Zytologie bzw. Biopsie, aber Diagnose hochwahrscheinlich) und durch Lymphome verursachte Ergüsse (Diagnose des Lymphoms gesichert).

Parapneumonischer Ergüsse umfassen die Gruppe 3 basierend auf Klinik und/oder in der Bildgebung nachgewiesenes pneumonisches Infiltrat und/oder eitriges Punktat und/oder positive Blutkulturen, Pleurakulturen und/oder erhöhte Entzündungsparameter, die sich auf ein infektiöses Geschehen zurückführen lassen. Subgruppen bilden unkomplizierte Ergüsse (UPE), komplizierte Ergüsse/Empyeme (CPE) und Tuberkulose (TBC). Ein CPE ist definiert als neutrophiles Exsudat (Neutrophile >40% und Ratio Lymphozyten/Neutrophile <0.5) mit pH <7.2 oder Glucose <60mg/dl und ohne Nachweis von malignen Zellen). Ein Empyem besteht, wenn Bakterien in der Gramfärbung nachweisbar sind oder die Pleurakultur positiv ist (außer Mikrobakterien, Koagulase-negative Staphylokokken oder Mikrokokken) oder bei der Punktion Eiter aspiriert werden kann. Eine tuberkulöse Pleuritis wurde diagnostiziert im Falle eines Lymphozyten dominierenden Exsudates mit einem ADA Wert >40U/l und einer positiven Kultur des Sputums oder der Pleuraflüssigkeit.

Patienten/innen der Gruppe 4 weisen eine chronische Pleuritis unklarer Genese auf. Die Diagnose kann mittels der Kriterien der anderen 3 Gruppen nicht gestellt werden.

Die Gruppe 5 umfasst Patienten/innen mit Pleuraergüssen spezifischer Ätiologie, die keine der anderen Gruppen zugeordnet werden kann z.B. rheumatologische Erkrankungen.

Demnach sind die Einschlusskriterien wie folgt definiert: Patienten/innen, dessen Pleurapunktat zwischen Juli 2013 und September 2015 an der Abteilung für Pulmo-

logie der Universitätsklinik für Innere Medizin aus diagnostischen und therapeutischen Gründen gewonnen wurden, dessen Proben aufbewahrt wurden und deren Daten im Krankenhausdokumentationssystem für uns zugänglich waren. Damit werden Pleuraergüsse unterschiedlichster Genese, sowohl de novo als auch rezidivierende Pleuraergüsse und unabhängig von Therapiemaßnahmen der Grunderkrankung (z.B. Antibiotikagabe, Diuretikatherapie, Chemotherapie) hier betrachtet.

2.3 Datenanalyse

2.3.1 Labortestung

Nach der Routinediagnostik wurden die Pleuraproben aliquotiert und bis zu den weiteren Testungen bei -20°C für maximal drei Monate gelagert.

Unter Verwendung des enzyme-linked immunoassays (ELISA) suPARnostic® Standardkits (ViroGates, Kopenhagen, Dänemark) wurde die suPAR Konzentration aus den Pleuraproben bestimmt. Der suPARnostic® Kit ist zugelassen für die quantitative Bestimmung von suPAR in humanen EDTA Plasma. Es stellt einen ELISA dar, ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren mit einer enzymatischen Farbreaktion, der nach dem Prinzip eines Sandwich Assays mit einem doppelten monoklonalen Antikörper arbeitet. Eine suPAR Standardreihe, eine Curve Control und die zu untersuchenden Proben werden mit einem Peroxidase-konjugiertem Anti-suPAR Antikörper gemischt. Diese Lösung wird im Folgenden auf eine Microwell Platte aufgetragen, welche mit einer festen Phase von anti-suPAR Antikörpern benetzt ist. Monoklonale Maus- und Rattenantikörper gegen humanes suPAR werden verwendet. Während der Inkubation bildet sich ein Sandwich, welches aus einer festen Phase (anti-suPAR Antikörper) und der flüssigen Phase (suPAR aus den Proben und Peroxidase-konjugierte anti-suPAR Antikörper) besteht. Im darauffolgenden Waschvorgang werden ungebundene Partikel entfernt. Eine chromogene Substanz (chemische Verbindung, die eine farbgebende Gruppe enthält) wird hinzugefügt. Je höher die suPAR Konzentration, desto intensiver die Blaufärbung. Diese Reaktion wird nach einer Inkubationszeit mithilfe von Schwefelsäure gestoppt und ein Farbumschlag von blau zu gelb erfolgt. Danach wird die Absorption mithilfe eines Photometers gemessen. Als Messgröße dient der gebildete Farbstoff, der sich proportional zu der suPAR Konzentration verhält. Der quantitative Nachweis wird mit einer Serie

von bekannten Antigenkonzentrationen (Standardreihe) durchgeführt, um eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal zu erhalten, anhand derer dann mittels Interpolation die Konzentration bestimmt werden kann. Die Einheit der gemessenen Konzentration beträgt ng/ml. Mit einem suPARnostic® Standardkit können 41 Proben und 5 Standards getestet werden.

Die Messungen von CRP und PCT in der Pleuraflüssigkeit (PL-CRP, PL-PCT) sowie ADA Nachtestungen erfolgten mithilfe des Cobas® 8000 Systems (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz).

2.3.2 Statistische Analyse

Die Statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 22 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Demographische Daten werden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Für numerische Daten werden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Interquartilenabstand (IQR, 25%-75% Quartil) berechnet. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Mithilfe des Kolmogorov Smirnov Tests werden die Konzentrationen der Biomarker auf Normalverteilung getestet.

Für die Untersuchung auf signifikante Unterschiede von metrischen Variablen über mehrere Gruppen wird der Kruskal Wallis Test angewandt. Zusätzlich werden jeweils zwei Patienten/innengruppen je nach Verteilung mittels T-Test, Chi Quadrat Tests (nur zweiseitige Testungen) oder Mann-Whitney-U Tests einzeln verglichen. P-Werte des Mann-Whitney-U Tests sind nicht korrigiert für multiple Vergleiche und daher als deskriptiv anzusehen. Statistische Signifikanz bedarf eines p-Werts von <0.05 .

Korrelationen zwischen suPAR aus der Pleuraflüssigkeit und Serum sowie mit anderen Biomarkern der Pleuraflüssigkeit und des Serums werden mit Spearmans Rho Rangkorrelationskoeffizienten (r) dargestellt. Für die Beurteilung der Übereinstimmung von suPAR aus der Pleuraflüssigkeit mit anderen inflammatorischen Markern aus der Pleuraflüssigkeit wird ein Bland-Altman-Plot durchgeführt. Bei diesem wird die Differenz beider Messwerte nach den entsprechenden Methoden über den

Mittelwert beider Methoden aufgetragen. Eine zusätzliche Visualisierung wird mittels Scatterplot angestellt.

Des Weiteren werden die Biomarker mithilfe der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Curve) analysiert und Werte der Area under the Curve (AUC) inklusive 95% Konfidenzintervalle (CI) evaluiert. Cut Off Werte werden mithilfe des Youdens-Index definiert.

Zusätzlich werden Variablen mit potentiellen Einfluss auf die Mortalitätsprognose mithilfe der binären logistischen Regression univariat und schrittweise multivariat untersucht. Ergebnisse sind in Odds Ratio (OR) und 95% CI angegeben.

3 Resultate

3.1 *Baseline-Charakteristika der Studienpopulation*

3.1.1 Demographische Daten

Insgesamt umfasst die Studienpopulation 134 Patienten/innen. 73 (54.5%) Patienten waren männlich und 61 (45.5%) Patientinnen weiblich. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (IQR 58-79). Weitere demographische Daten sind in Tabelle 6 und die genaue Aufteilung der Pleuraergüsse nach Genese in 5 Gruppen ist in Tabelle 5 dargestellt. Mit 35.8% (48/134) bilden die malignen Pleuraergüsse die größte Gruppe, gefolgt von den parapneumonischen Ergüssen mit 23.1% (31/134) und den kardial bedingten Ergüssen mit 22.4% (30/134). Die Gruppe der chronischen Pleuritis unklarer Genese und Sonstige machen 11.2% (15/134) beziehungsweise 7.4% (10/134) aus. Die Gruppe der malignen sowie der parapneumonischen Pleuraergüsse sind außerdem in jeweils drei Untergruppen unterteilt. 25 Patienten/innen mit malignen Ergüssen weisen maligne Zellen im Punktat (=definitiver maligner Erguss) auf, bei 18 Patienten/innen besteht der Verdacht auf einen malignen Erguss (=Erguss im Rahmen einer aktiven malignen Erkrankung ohne Hinweise auf andere zugrundeliegenden Ursachen und ohne definitiven Nachweis von malignen Zellen im Pleuraerguss) und 5 Patienten/innen haben einen Pleuraerguss aufgrund eines Lymphoms. Unkompliziert parapneumonische Ergüsse finden sich bei 31, kompliziert parapneumonische Ergüsse bzw. Empyeme bei 6 und eine nachgewiesene Tuberkulose bei 3 Patienten/innen. Die Gruppe 5 enthält zwei Patienten/innen mit Pleuraergüssen aufgrund einer pulmonalen arteriellen Lungenembolie, einen Patienten aufgrund einer Graft versus Host Disease, einen Patienten aufgrund einer aktiven Polyarteriitis nodosa und 5 nicht näher spezifizierbare Exsudate.

Genese des Pleuraergusses

Gruppe 1 kardiale Dekompensation	<i>n=gesamt</i>	30 (22.4%)
Gruppe 2 maligner Pleuraerguss	<i>n=gesamt</i>	48 (35.8%)
	<i>n=maligne Zelle nachgewiesen</i>	25 (18.7%)
	<i>n=V.a. malignen Erguss</i>	18 (13.4%)
	<i>n=Lymphom</i>	5 (3.7%)
Gruppe 3 parapneumonischer Pleuraerguss	<i>n=gesamt</i>	31 (23.1%)
	<i>n=unkompliziert</i>	22 (16.4%)
	<i>n=kompliziert/Empyem</i>	6 (4.5%)
	<i>n=Tuberkulose</i>	3 (2.2%)
Gruppe 4: chronische Pleuritis unklarer Genese	<i>n=gesamt</i>	15 (11.2%)
Gruppe 5: Sonstige	<i>n=gesamt</i>	10 (7.5%)

Tabelle 5: Einteilung der Studienpopulation nach Ätiologie des Pleuraergusses in 5 Gruppen, dargestellt als absolute Zahlen (n) und relative Anteile (%)

		Studien- population	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	p-Wert
Alter (in Jahren)	<i>Median</i> <i>IQR</i>	71 58-79	79 69-84	65 58-73	72 54-81	67 46-82	61 42-74	0.002
Geschlecht	<i>männlich (%)</i> <i>weiblich (%)</i>	73 (53.7) 61 (46.3)	17 (23.6) 13 (21)	20 (27.8) 28 (45.5)	20 (27.8) 11 (17.7)	7 (9.7) 8 (12.9)	8 (11.1) 2 (3.2)	
aktives Malignom	<i>n (%)</i>	81 (60)	9 (11.1)	47 (58)	13 (16)	10 (12.3)	2 (2.5)	
Herzinsuffizienz bestätigt	<i>n (%)</i>	50 (37)	26 (52)	5 (10)	11 (22)	4 (8)	4 (8)	
Pleurakultur	<i>positiv (%)</i> <i>keine vorhanden</i>	13 (10) 2 (1.5)		5 (38.5)	5 (38.5)	3 (23.1)		
Pleurazytologie (maligne Zellen)	<i>nachweisbar (%)</i> <i>keine vorliegend</i>	27 (20.1) 4 (3)		25 (92.6)	2 (7.4%)			
Blutkultur	<i>positive (%)</i>	3 (2)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)			
30-Tages Mortalität	<i>n (%)</i>	21 (15.7)	3 (14.3)	8 (38.1)	6 (28.6)	2 (9.5)	2 (9.5)	0.863
90-Tages Mortalität	<i>n (%)</i>	31 (23.1)	3 (9.7)	16 (51.6)	8 (25.8)	2 (6.5)	2 (6.5)	0.152
Gesamt mortalität	<i>n (%)</i>	39 (29.1)	6 (15.4)	19 (48.7)	9 (23.1)	3 (7.7)	2 (5.1)	0.312

Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpopulation dargestellt als absolute Werte (n), Mediane, Interquartilenabstand (IQR) und relative Anteile (%)

In Abbildung 3 ist die Verteilung der Stationen, die eine Pleurapunktion angefordert haben, veranschaulicht. Den größten Anteil an Punktionen entfällt auf internistische Stationen mit 64.18%, gefolgt von ambulant behandelten Patienten/innen mit 11.19% und Intensivstationen (ICU) mit 9.7%.

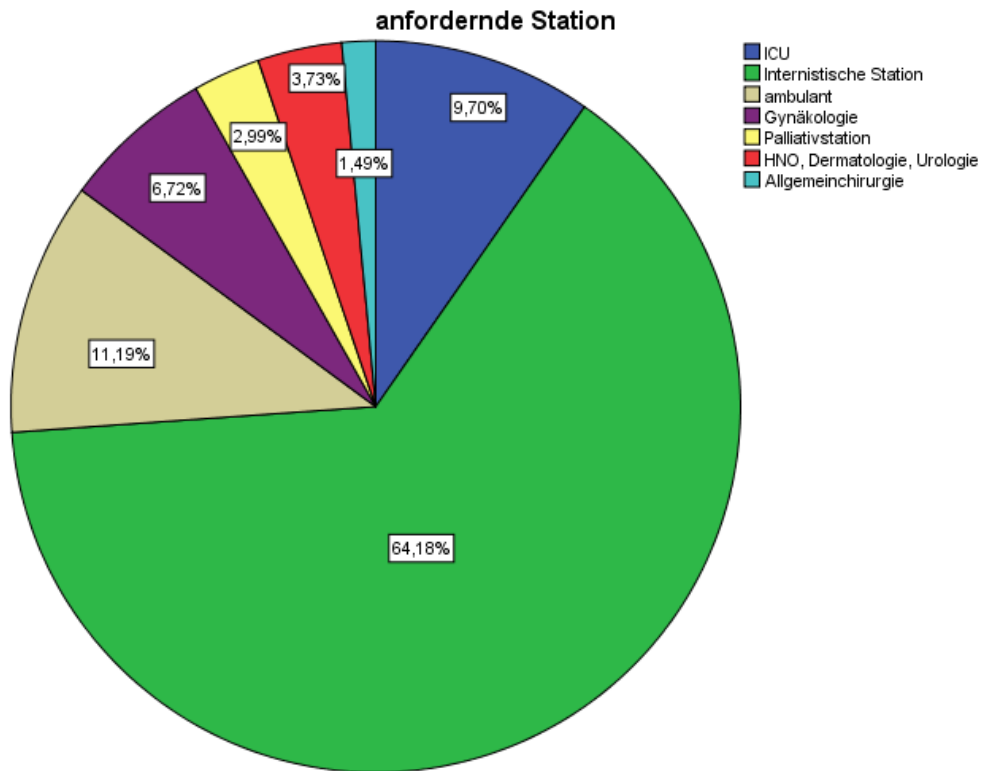


Abbildung 3: Darstellung der relativen Anteile (%) der Stationen, die eine Pleurapunktion angefordert haben

3.1.2 Mikrobiologische und laborchemische Befunde

13/134 (10%) Pleurakulturen ergaben einen positiven Befund. Folgende Keime konnten kultiviert werden: 6/13 (46%) *Staphylokokkus epidermidis*, 2/13 (15%) *Staphylokokkus hominis*, je 1/13 (8%) *Staphylokokkus saprophyticus*, *Streptokokkus mitis*, *Escherichia coli*, *Staphylokokkus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Mycobakterium kansasii*, *Candida albicans* und *Candida glabrata*. In drei Fällen kamen Mischbesiedelungen vor.

Die laborchemische Diagnostik der Pleuraproben ist in Tabelle 7 abgebildet.

Es konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen den suPAR Konzentrationen in der Pleuraflüssigkeit festgestellt werden (männlich: Median 22.3, IQR 14.7-38.4; weiblich: Median 22.4, IQR 16.3-33.9, Mann-Whitney-U Test: p=0.989).

		Studien- population	Gruppe 1	Gruppe 2		Gruppe 3		Gruppe 4	Gruppe 5	p-Wert
				a) maligner Erguss b) V.a. c) Lymphom			a) unkompliziert b) kompliziert/Empyem c) TBC			
PL-suPAR (ng/ml) n=134	<i>Median</i> <i>IQR</i>	22.4 15.7-36.1	13.5 10.4-18.7	26.5 (19.6-42.5) a) 29.5 (19.2-55.2) b) 28.2 (23.7-37) c) 18.9 (14.1-26.8)	28.4 (18.5-45.7) a) 24.1 (15.9-36.2) b) 48.3 (32.9-71) c) 46.7 (43.9-46.7)	19.2 15.6-33.2	21.7 21.7-29.8		<0.001	
Plasma suPAR (ng/ml) n=11	<i>Median</i> <i>IQR</i>	10.06 6.42-16.66	10.06 5.81-10.06	13.74 10.51-13.74	9.79 6.62-14.73				0.465	
PL-CRP (mg/dl) n=121	<i>Median</i> <i>IQR</i>	10.6 3.7-25.4	3.2 1.3-7.2	9.2 (4.2-21.4) a) 9.2 (4.5-28.1) b) 10.6 (3.7-23.3) c) 4.4 (0-8.3)	27.2 (17.8-39.6) a) 27.1 (17.1-39.6) b) 34.5 (14-115.7) c) 27.2 (24.7-27.2)	11.4 3.7-17.6	22.8 6.2-33.7		<0.001	
Serum CRP (mg/dl) n=130	<i>Median</i> <i>IQR</i>	42 12.3-99.2	19.2 10.6-53.3	36.9 (10.6-75.5) a) 54.1 (10.5-65.3) b) 50.4 (12.3-106.2) c) 8.8 (7.3-31)	98.7 (42.5-136.2) a) 98.8 (45.7- 135.6) b) 83.4 (33.5-285) c) 65.5 (39.3-65.5)	23 10.5-57.1	44.5 29.7-131.4		<0.001	
PL-PCT (µg/l) n=121	<i>Median</i> <i>IQR</i>	0.04 0-0.095	0.07 0-0.12	0.03 0.03-0.075	0.04 0.03-0.105	0.05 0.03-0.083	0.065 0-0.19		0.328	
Serum PCT (µg/l) n=6	<i>Median</i> <i>IQR</i>	0.17 0.06-3.28	5.33 0.23-5.33		0.11 0.06-0.11				0.273	
PL-ADA (U/l) n=132	<i>Median</i> <i>IQR</i>	8.1 5.3-13.3	4 2.8-5.8	8.9 (6.3-12.5) a) 8.9 (6.3-13.3) b) 8.1 (5.7-10.1) c) 19.8 (13.3-954.3)	12.1 (6.2-23.5) a) 8.8 (5.9-14.4) b) 19.4 (10.1-51.4) c) 35.2 (24.6-35.2)	10 4.8-11.8	13.4 5.1-20.6		<0.001	
PL-LDH (U/l) n=131	<i>Median</i> <i>IQR</i>	167 96-345	79 61-107	277 (159-455) a) 312 (167-481) b) 187 (144-326) c) 1413 (224-11617)	284 (121-604) a) 261 (103-492) b) 807 (204-1914) c) 193 (153-193)	130 75-253	213 131-316		<0.001	
PL-Glucose (mg/dl) n=131	<i>Median</i> <i>IQR</i>	106 85-115	113 98.5-151	98 (70-114) a) 94 (69-111) b) 105 (96-127) c) 40 (3-92)	105(74-112) a) 106 (86-114) b) 81 (37-108) c) 72 (62-72)	107 (89- 126)	99 (71-114)		0.025	

		Studien- population	Gruppe 1	Gruppe 2 a) maligner Erguss b) V.a. c) Lymphom	Gruppe 3 a) unkompliziert b) kompliziert/Empyem c) TBC	Gruppe 4	Gruppe 5	p-Wert
PL-Eiweiß (g/dl) n=131	Median IQR	3.4 2.6-4.2	2.1 1.4-2.7	4 (3.0-4.7) a) 4.2 (3.4-4.9) b) 4 (2.9-4.3) c) 3.5 (2-3)	3.8 (3-4.5) a) 3.7 (3-4.2) b) 4.6 (2.5-5.6) c) 5 (3-5)	3.3 (2.5- 4.6)	3.9 (2.6-4.3)	<0.001
PL-pH n=127	Median IQR	7.55 7.46-7.64	7.62 7.56-7.7	7.49 (7.4-7.56) a) 7.48 (7.4-7.55) b) 7.52 (7.47-7.61) c) 7.35 (7.28-7.37)	7.56 (7.42-7.66) a) 7.56 (7.46-7.63) b) 7.58 (7.25-7.98) c) 7.42 (7.35-7.42)	7.57 (7.46- 7.65)	7.53 (7.47- 7.63)	0.001
PL- Leukozyten (G/l) n=128	Median IQR	0.81 0.39-1.79	0.36 0.15-0.58	1.08 (0.5-2.31) a) 1.21 (0.61-1.81) b) 0.75 (0.39-1.66) c) 6.8 (1.59-12.42)	1.4 (0.49-2.3) a) 1.26 (0.32-1.83) b) 2.63 (1.11-19.1) c) 2.1 (0.41-2.1)	1.13 (0.53- 2.78)	0.9 (0.39- 3.33)	<0.001
Serum Leukozyten (G/l) n=132	Median IQR	8.8 6.9-11.1	8.1 7.1-11.2	9.1 (7.1-11.2) a) 9.5 (7.6-11.1) b) 8.9 (6.6-11.8) c) 8.9 (5.1-33)	9.0 (7.2-13.1) a) 8.6 (7-12.3) b) 11.4 (8.1-19.8) c) 6.7 (6.5-6.7)	7.9 (6.7- 9.9)	9.3 (7.2-11.4)	0.534
PL-Neutro- phile (absolut) n=118	Median IQR	0.1 0.03-0.375	0.4 0.015-0.105	0.08 (0.04-0.19) a) 0.09 (0.4-0.39) b) 0.065 (0.025-0.12) c) 0.14 (0.03-0.183)	0.37 (0.115-1.028) a) 0.37 (0.04-0.86) b) 1.79 (0.61-14.8) c) 0.25 (0.11-0.25)	0.1 (0.07- 0.535)	0.37 (0.02- 1.815)	0.002
Serum Neutrophile n=126	Median IQR	6.35 4.7-8.2	5.6 4.1-7.95	6.9 (5-8.4) a) 7.4 (5.2-8.4) b) 6.5 (2.5-8) c) 5 (5)	6.1 (4.7-8.2) a) 6.2 (4.4-8.2) b) 6.2 (5.9-15.6) c) 5.3 (4.5-5.3)	6.1 (4.1- 7.8)	6.8 (5.5-8.8)	0.817

Tabelle 7: Laborchemische Parameter der Pleuraflüssigkeit und des Serums [Median und Interquartilenabstand (IQR)] nach Ätiologie des Pleuraergusses eingeteilt in 5 Gruppen; Gruppe 1: kardiale Dekompensation, Gruppe 2: maligner Pleuraerguss, Gruppe 3: parapneumonischer Pleuraerguss, Gruppe 4: chronische Pleuritis unklarer Genese, Gruppe 5: Sonstige; Untergruppen maligner Ergüsse: a) diagnostizierter maligner Erguss, b) V.a. maligner Erguss, c) Lymphom als Ursache des Ergusses; Untergruppen parapneumonischer Ergüsse: a) unkompliziert, b) kompliziert parapneumonisch und Empyeme, c) Tuberkulose; p<0.05 signifikant mittels Kruskal-Wallis Test

3.2 Prognostische Bedeutung der Biomarker

Innerhalb von 48 Stunden verstarben zwei Patienten/innen, innerhalb von 30 Tagen 21 und innerhalb von 90 Tagen 31 Patienten/innen. Insgesamt verstarben 39 Patienten/innen innerhalb der Dauer der Studie (>90d). Alle Patienten/innen wurden mindestens 90 Tage nach Punktion im Krankenhausdokumentationssystem nachverfolgt, d.h. 103 Patienten/innen überlebten 90 Tage bzw. verstarben nicht im stationären Setting.

Der Vergleich einzelner demographischer Daten (Alter, Geschlecht, aktives Malignom) sowie der Biomarker Konzentrationen zwischen den Outcome-Gruppen „überlebt“ und „verstorben“ innerhalb von 30 Tagen, 90 Tagen und insgesamt (>90d) zeigt in 6 Fällen statistisch signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen: die suPAR Konzentration ist signifikant höher in der Gruppe der verstorbenen Patienten/innen für die Gesamtmortalität ($p=0.04$, Median 29.4ng/ml, IQR 18.4-43.9, $n=39$) als in der Gruppe der Überlebenden (Median 21.6ng/ml, IQR 14.5-31.8, $n=95$). In allen anderen Gruppen (48h, $\leq 30d$, $\leq 90d$) ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Patienten/innen, die innerhalb von 30 Tagen verstorben sind, weisen höher PL-CRP Konzentrationen auf ($p=0.014$, Median 22.1, IQR 7.3-62.9, $n=18$) im Vergleich zu überlebenden Patienten/innen (Median 9, IQR 3.3-23.3, $n=108$). Ebenso verhält es sich mit PL-PCT für die 30-Tages-Mortalität ($p=0.007$, Median 0.12, IQR 0.038-0.46, $n=18$) verglichen mit der Überlebensrate (Median=0.04, IQR 0-0.08, $n=108$). Alle anderen Biomarker Konzentrationen zeigen keine statistisch relevanten Unterschiede beim Outcome der Patienten/innen und sind in Tabelle 8 dargestellt.

		überlebt			verstorben			p-Wert		
		≤30d	≤90d	>90d	≤30d	≤90d	>90d	≤30d	≤90d	>90d
Alter	<i>Median</i>	69	69	69	72	72	72	0.924	0.675	0.788
	<i>IQR</i>	59-79	58-79	59-79	55-81	58-81	58-81			
Geschlecht	<i>n=m</i>	61	55	49	11	17	23	0.892	0.888	0.435
	<i>n=w</i>	52	48	46	10	14	16			
aktives Malignom	<i>n</i>	68	59	53	13	22	28	0.882	0.172	0.085
PL-suPAR (ng/ml)	<i>Median</i>	22.1	21.7	21.6	29.4	25.7	29.4	0.221	0.137	0.04
	<i>IQR</i>	15.6-33.4	14.5-33.3	14.5-31.8	15.3-47.1	16.4-42.6	18.4-43.9			
PL-CRP (mg/dl)	<i>Median</i>	9	9.2	9.2	22.1	14.1	14.1	0.014	0.203	0.318
	<i>IQR</i>	3.3-23.3	3.3-25	3.5-24.8	7.3-62.9	4.6-29.5	3.9-29.5			
PL-ADA (U/l)	<i>Median</i>	8.2	8.1	8	10.5	9.1	8.3	0.801	0.946	0.776
	<i>IQR</i>	5.6-12.5	5.6-13.1	5.5-13.4	3.2-18.4	3.3-14.3	3.2-13.1			
PL-PCT (µg/l)	<i>Median</i>	0.04	0.04	0.05	0.12	0.06	0.04	0.007	0.091	0.877
	<i>IQR</i>	0-0.08	0-0.08	0-0.09	0.038-0.46	0.03-0.19	0-0.14			

Tabelle 8: Deskriptive Darstellung demographischer Daten [in absoluten Zahlen (n)] sowie Biomarker Konzentrationen der Pleuraflüssigkeit [Mediane und Interquartilenabstand (IQR)] aufgeteilt in zwei Outcome-Gruppen (überlebt/verstorben) für 30 Tage (30d), 90 Tage (90d) und insgesamt (>90d). p-Werte mit Chi-Quadrat Test und Mann-Whitney-U-Test ermittelt (p<0.05 signifikant)

Die ROC Kurven für die Prognose der 30-Tages-, 90-Tages- und Gesamtmortalität sind in den Abbildungen 4, 5 und 6 dargestellt. Den höchsten AUC Wert für suPAR findet sich in der Gruppe der Gesamtmortalität mit 0.613 (95% CI 0.506-0.721, n=39). Daneben zeigen PL-CRP mit einem Wert von 0.681 (95% CI 0.544-0.819, n=18) und PL-PCT mit 0.691 (95 % CI 0.558-0.836, n=18) hohe Werte für die 30-Tages-Mortalität. PL-PCT hat mit 0.604 (95% CI 0.481-0.728, n=28) ebenfalls für die 90-Tages Mortalität Aussagekraft. Alle anderen AUC Werte sind niedriger und in Tabelle 9 aufgeführt.

		30d Mortalität n=21	90d Mortalität n=31	Gesamtmortalität n=39
PL-suPAR	AUC	0.560	0.588	0.613
	CI	0.414-0.705	0.473-0.704	0.506-0.721
PL-CRP	AUC	0.681	0.579	0.558
	CI	0.544-0.819	0.461-0.698	0.442-0.673
PL-PCT	AUC	0.697	0.604	0.506
	CI	0.558-0.836	0.481-0.728	0.391-0.677
PL-ADA	AUC	0.517	0.504	0.484
	CI	0.373-0.662	0.384-0.624	0.375-0.593

Tabelle 9: AUC Werte und 95 % Konfidenzintervalle (CI) von PL-suPAR, PL-CRP, PL-PCT und ADA für die Prognose der 30-Tage, 90-Tage und Gesamtmortalität mithilfe ROC-Kurven Analyse

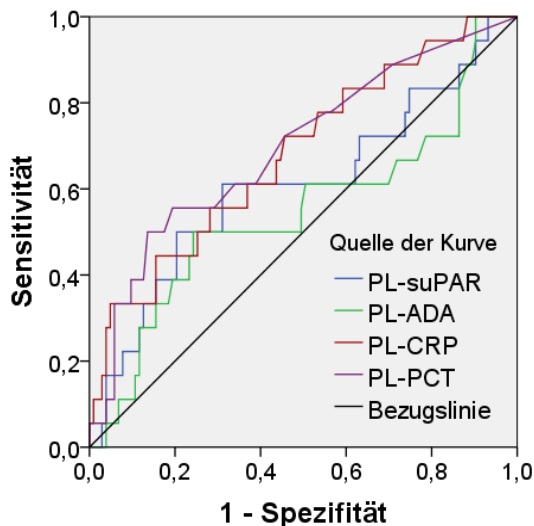


Abbildung 4: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT für die Prognose der 30-Tages-Mortalität bei Patienten/innen mit Pleuraerguss; PL=Pleuraflüssigkeit

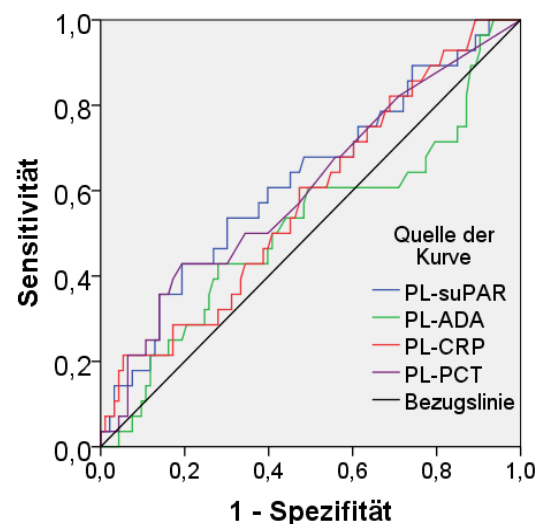


Abbildung 5: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT für die Prognose der 90-Tages-Mortalität bei Patienten/innen mit Pleuraerguss; PL=Pleuraflüssigkeit

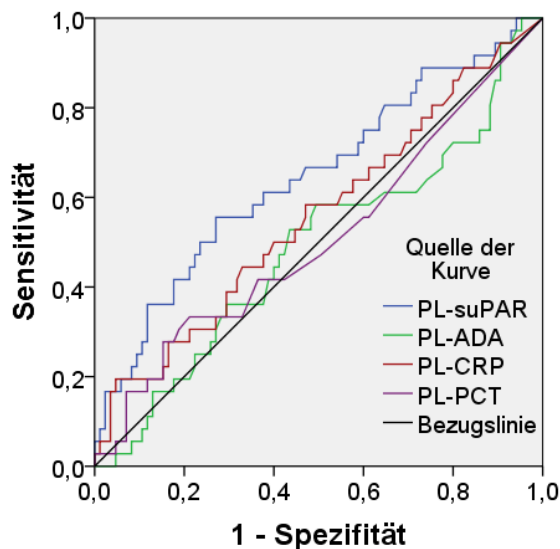


Abbildung 6: ROC-Kurve verschiedener Biomarker für die Prognose der Gesamtmortalität bei Patienten/innen mit Pleuraerguss

Für die Prognose der 30- und 90-Tages-Mortalität betragen die optimalen mittels Youdens Index errechneten Cut-Off Werte von PL-suPAR 35.5ng/ml mit einer Sensitivität von 42.9% und 38.7% und einer Spezifität von 77.9% und 78.6%. Bei einer im Vergleich besseren Sensitivität von 51.3% aber geringeren Spezifität (71.6%) beträgt der optimale Cut-Off Wert für die Prognose der Gesamtmortalität 29.33ng/ml (siehe Tabelle 10).

	Cut-Off (ng/ml)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
30-Tages-Mortalität	35.5	42.9	77.9
90-Tages-Mortalität	35.5	38.7	78.6
Gesamtmortalität	29.3	51.3	71.6

Tabelle 10: Cut-Off Werte von PL-suPAR für die Prognose der 30-Tages-, 90-Tages- und Gesamtmortalität [mit Sensitivität und Spezifität (%)]

Daneben wurden die genannten Biomarker als Kovariaten mithilfe der binären logistischen Regression hinsichtlich der Mortalität evaluiert. In der finalen schrittweisen Regression bleiben für die Prognose der 30-Tage-Mortalität PL-PCT mit einer OR von 7.809 (95% CI 1.443-42.272, p=0.017, n=18) und PL-CRP mit einer OR von 1.017 (95% CI 1.002-1.023, p=0.023) dem finalen Modell erhalten. Das Prognosemodell für die 90-Tages Mortalität und für die Gesamtmortalität enthält dagegen suPAR mit einer OR von 1.016 (95% CI 1.000-1.033, p=0.049) und 1.024 (95% CI 1.006-1.024, p=0.008). In Tabelle 11 sind die übrigen Parameter aufgelistet.

	univariat 30d Mortalität		multivariat 30d Mortalität		univariat 90d Mortalität		multivariat 90d Mortalität		univariat Gesamtmortalität		multivariat Gesamtmortalität	
	OR 95% CI	p- Wert	OR 95% CI	p- Wert	OR 95% CI	p- Wert	OR 95% CI	p- Wert	OR 95%CI	p-Wert	OR 95% CI	p-Wert
Alter	1.003 0.973-1.033	0.852		n.s.	1.009 0.983-1.036	0.512		n.s.	1.005 0.982-1.030	0.654		n.s.
su- PAR	1.010 0.993-1.027	0.256		n.s.	1.1023 0.997-1.029	0.102	1.016 1.000-1.033	0.049	1.020 1.004-1.036	0.016	1.024 1.006-1.024	0.008
PL- ADA	0.998 0.984-1.012	0.787		n.s.	0.995 0.958-1.033	0.805		n.s.	0.987 0.948-1.027	0.515		n.s.
PL- CRP	1.017 1.003-1.032	0.022	1.017 1.002-1.023	0.023	1.010 0.997-1.022	0.121		n.s.	1.009 0.997-1.021	0.159		n.s.
PL- PCT	7.741 1.457- 41.128	0.016	7.809 1.443-42.274	0.017	3.307 0.678-16.121	0.139		n.s.	1.720 0.359-8.246	0.498		n.s.

Tabelle 11: Ergebnisse der binären logistischen Regression, univariat und schrittweise multivariat, für 30-Tages-, 90-Tages- und Gesamtmortalität, Ergebnisse als Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervalle (CI) dargestellt, n.s.= nicht signifikant bei $p > 0.05$

3.3 Differentialdiagnostisches Potential

In Abbildung 7 ist die PL-suPAR Konzentrationsverteilung über die 5 Ätiologie-Gruppen der Pleuraergüsse dargestellt.

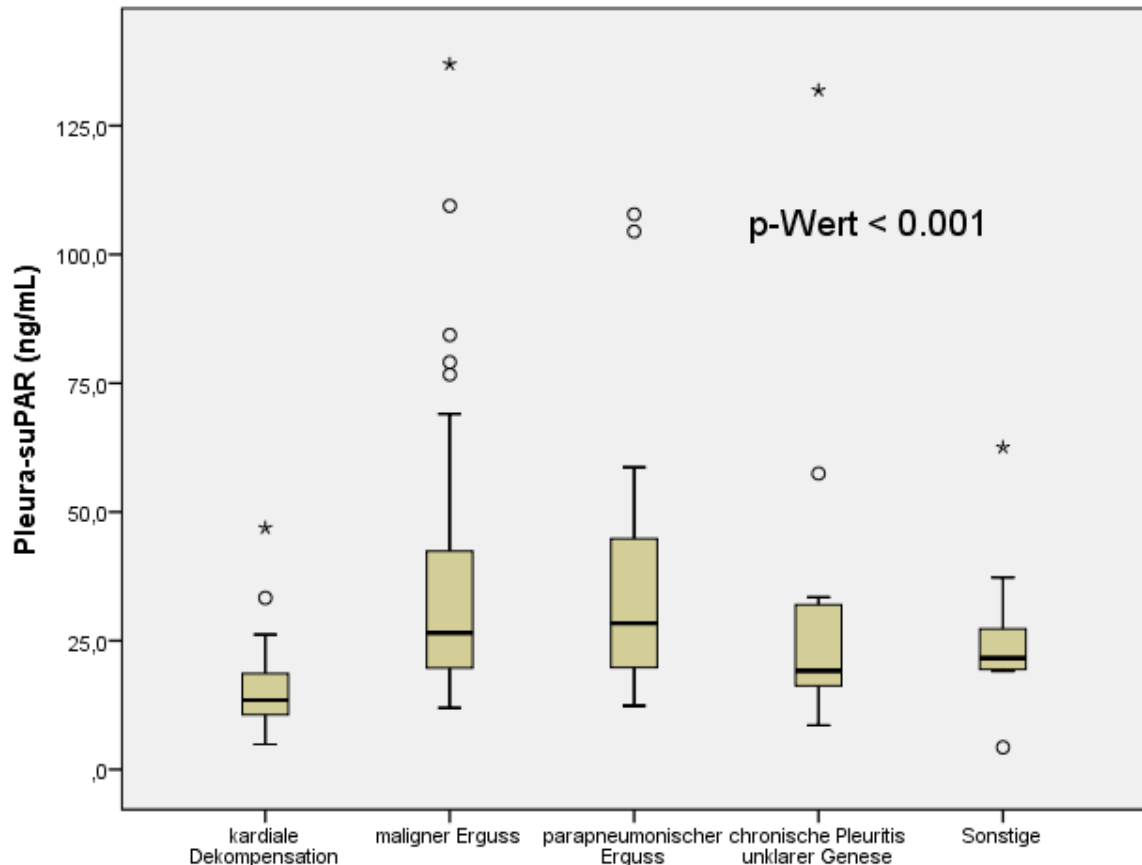


Abbildung 7: Verteilung der Pleura-suPAR Konzentrationen, dargestellt als Boxplot, unterteilt in 5 Gruppen der Pleuraerguss-Ursachen: kardiale Dekompensation, maligner Erguss, parapneumonischer Erguss, chronische Pleuritis unklarer Genese und Sonstige; p-Wert<0.05 signifikant mittels Kruskal-Wallis Test

In der Gruppe der kardialen Dekompensation zeigt suPAR signifikant niedrigere Werte ($p < 0.001$, Median 13.5, IQR 10.4-18.7, $n=30$) gegenüber Pleuraergüssen anderer Ursache (Median 25.5, IQR 18.8-42, $n=104$). Ebenso verhält es sich mit PL-ADA und PL-CRP (siehe Tabelle 13).

		kardiale Dekompensation	andere Ursache	p-Wert
suPAR	<i>Median (IQR)</i>	13.5 (10.4-18.7)	25.5 (18.8-42)	<0.001
PL-ADA	<i>Median (IQR)</i>	4 (2.8-5.8)	9.4 (6.2-14.1)	<0.001
PL-CRP	<i>Median (IQR)</i>	3.2 (1.3-7.2)	16.7 (4.6-29.2)	<0.001
PL-PCT	<i>Median (IQR)</i>	0.07 (0.03-0.12)	0.04 (0-0.093)	0.099

Tabelle 12: deskriptive Darstellung der Konzentrationen von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT der Gruppe der kardialen Dekompensation als Mediane und Interquartilenabstand (IQR) im Vergleich zu anderen Ursachen eines Pleuraergusses; p-Werte mithilfe des Mann-Whitney-U Test ermittelt (p<0.05 signifikant)

Bei Betrachtung der Gruppe der malignen Ergüsse (inklusive V.a. maligne Ergüsse, ausgeschlossen Lymphome) im Vergleich zu Pleuraergüssen anderer Genese (Median 19.4, IQR 13.8-33.2, n=91) weist suPAR als einziger hier betrachteter Biomarker signifikant höhere Werte auf (p<0.001, Median 29.3, IQR 20.9-43.3, n=43) (Tabelle 14). Es lässt sich auch ein Unterschied zwischen der Gruppe der Lymphome (suPAR: p=0.044, Median 18.9, IQR 14.1-26.8, n=5) und anderer maligner Pleuraergüsse (Median 29.3, IQR 10.9-43.3, n=43) hinsichtlich suPAR und ADA (siehe Tabelle 14) feststellen.

		Gruppe 2 maligner Erguss	andere Ursache	p-Wert
suPAR	<i>Median (IQR)</i>	29.3 (20.9-43.3)	19.4 (13.8-33.2)	<0.001
PL-ADA	<i>Median (IQR)</i>	7.4 (6.2-10.7)	8.4 (4-14.3)	0.871
PL-CRP	<i>Median (IQR)</i>	9.9 (4.4-22.9)	10.7 (3-25.8)	0.737
PL-PCT	<i>Median (IQR)</i>	0.03 (0-0.93)	0.05 (0.03-0.09)	0.107
		Gruppe 2	Lymphome	p-Wert
suPAR	<i>Median (IQR)</i>	29.3 (10.9-43.3)	18.9 (14.1-26.8)	0.044
PL-ADA	<i>Median (IQR)</i>	8.4 (6.2-10.7)	19.8 (13.3-954.3)	0.003
PL-CRP	<i>Median (IQR)</i>	9.9 (4.4-22.9)	4.4 (0-8.3)	0.051
PL-PCT	<i>Median (IQR)</i>	0.03 (0-0.93)	0.032 (0-0.075)	0.875

Tabelle 13: Biomarker Konzentrationen (Mediane und Interquartilenabstand (IQR)) maligner Ergüsse (Gruppe 2, ohne Lymphome) gegenüber anderen Ursachen eines Pleuraergusses bzw. gegenüber der Untergruppe der Lymphome; p-Wert <0.05 signifikant mittels Mann-Whitney U Test

Bei der Differenzierung parapneumonischer Ergüsse von anderen Ursachen (Median 20.9, IQR 14.5-31.8, n=103) zeigt suPAR ebenfalls signifikant höhere Werte (p=0.027, Median 28.4, IQR 18.5-45.7, n=31). Gleiches gilt für ADA und PL-CRP (siehe Tabelle 15). Signifikant höher suPAR Spiegel finden sich auch bei der Gruppe der kompliziert parapneumonischen Ergüssen/Empyem (ausgeschlossen

TBC) ($p=0.02$, Median 48.3, IQR 32.9-71, $n=6$) verglichen mit anderen Ursachen (Median 21.8, IQR 15.1-32.5, $n=125$). Dies gilt ebenso für ADA und PL-CRP (Tabelle 16).

		Gruppe 3 parapneumonischer Erguss	andere Ursache	p-Wert
suPAR	<i>Median (IQR)</i>	28.4 (18.5-45.7)	20.9 (14.5-31.8)	0.027
PL-ADA	<i>Median (IQR)</i>	12.1 (6.2-23.1)	7.4 (3.8-11.4)	0.002
PL-CRP	<i>Median (IQR)</i>	27.2 (17.8-39.6)	6.6 (2.7-19.2)	<0.001
PL-PCT	<i>Median (IQR)</i>	0.04 (0.03-0.11)	0.05 (0-0.09)	0.972

Tabelle 14: Mediane und Interquartilenabstand (IQR) verschiedener Biomarker der Gruppe 2, parapneumonischer Ergüsse (unkompliziert, kompliziert parapneumonisch/ Empyem/ Tuberkulose) im Vergleich zu anderen Ursachen eines Pleuraergusses; $p<0.05$ signifikant mittels Mann-Whitney U Test

		CPE	andere Ursache	p-Wert
suPAR	<i>Median (IQR)</i>	48.3 (32.9-71)	21.8 (15.1-32.5)	0.02
PL-ADA	<i>Median (IQR)</i>	19.4 (10.1-51.4)	8 (4.6-12.5)	0.011
PL-CRP	<i>Median (IQR)</i>	34.5 (13.9-115.7)	9.2 (3.5-23.3)	0.041
PL-PCT	<i>Median (IQR)</i>	0.035 (0.023-0.085)	0.05 (0-0.1)	0.632

Tabelle 15: Vergleich von Medianen und Interquartilenabstand (IQR) verschiedener Biomarker in der Pleuraflüssigkeit der Untergruppe der parapneumonischen Ergüsse, kompliziert parapneumonisch/Empyem (ohne TBC) (CPE), mit anderen Ursachen des Pleuraergusses; $p<0.05$ signifikant mittels Mann-Whitney U Test

Auch in der Unterscheidung zwischen unkomplizierten parapneumonischen Ergüssen (Median 24.1, IQR 15.9-36.2, $n=22$) von der Gruppe der komplizierten parapneumonischen Ergüssen/Empyem (TBC ausgeschlossen) weist suPAR als einziger hier untersuchter Parameter ein signifikantes Ergebnis auf ($p=0.02$, Median 48.3, IQR 32.9-71, $n=6$) (siehe Tabelle 17).

		UPE	CPE	p-Wert
suPAR	<i>Median (IQR)</i>	24.1 (15.9-36.2)	48.3 (32.9-71)	0.02
PL-ADA	<i>Median (IQR)</i>	8.8 (5.9-14.4)	19.4 (10.1-51.4)	0.085
PL-CRP	<i>Median (IQR)</i>	27.1 (17.1-39.6)	34.5 (13.9-115.7)	0.562
PL-PCT	<i>Median (IQR)</i>	0.05 (0.03-0,125)	0.035 (0.0225-0.0850)	0.562

Tabelle 16: Vergleich von Median und Interquartilenabstand (IQR) verschiedener Biomarker innerhalb der Gruppe der parapneumonischen Pleuraergüsse (ausgenommen TBC): unkomplizierter parapneumonischer Erguss (UPE) im Vergleich zu komplizierten parapneumonischen/Empyem Erguss (CPE); $p\text{-Wert}<0.05$ signifikant mittels Mann Whitney U Test

Des Weiteren gilt es die Gruppe der parapneumonischer Ergüsse mit denen, der malignen zu vergleichen. Nur ADA präsentiert sich mit signifikant höheren Konzentrationen in der Gruppe CPE ($p=0.041$, Median 19.4, IQR 10.1-51.4, $n=6$) im Gegensatz zu der Gruppe der malignen Pleuraergüsse (Median 8.4, IQR 6.2-10.7, $n=43$) auf. Bei der Differenzierung unkomplizierter parapneumonischer von malignen Pleuraergüssen sind nur PL-CRP Werte ($p=0.003$, Median 27.1-39.6, $n=17$) ersterer Gruppe signifikant höher als die der letzteren Gruppe.

In der Differenzierung chronischer Ergüsse unklarer Genese von Ergüssen anderer Genese lassen sich keine signifikanten Unterschiede aller hier untersuchten Biomarker feststellen. (Tabelle 18).

		Gruppe 3 chronische Pleuritis unklarer Genese	andere Ursache	p-Wert
suPAR	<i>Median (IQR)</i>	20.8 (15.9-33.4)	22.4 (15.6-37.4)	0.953
PL-ADA	<i>Median (IQR)</i>	10.1 (5.3-12.9)	8 (5.2-13.4)	0.542
PL-CRP	<i>Median (IQR)</i>	12.2 (3.8-19.2)	9.9 (3.7-16)	0.881
PL-PCT	<i>Median (IQR)</i>	0.05 (0.03-0.08)	0.04 (0-0.1)	0.933

Tabelle 17: deskriptive Darstellung von Biomarkerkonzentrationen (Mediane und Interquartilenabstand (IQR)) der Gruppe der chronischen Pleuritis unklarer Genese im Vergleich zu anderen Ursachen des Pleuraergusses; p-Wert wurden mithilfe des Mann Whitney U Tests ermittelt ($p<0.05$ signifikant)

Die ROC Analyse zur Differenzierung kardialer Pleuraergüsse von anderen Ursachen ist in Abbildung 8 dargestellt. Mit einem AUC Wert von 0,830 (95% CI 0.745-0.915, $n=104$) erzielt suPAR den höchsten Wert für den Ausschluss einer kardialen Dekompensation als Ursache des Pleuraergusses, gefolgt von ADA mit 0,826 (95% CI 0.746-0.906, $n=102$). Auch PL-CRP mit einem AUC Wert von 0.791 (95% CI 0.705-0.877, $n=94$) erzielt hohe Werte in der Differenzierung anderer Ursachen von Pleuraergüssen von der kardialen Dekompensation.

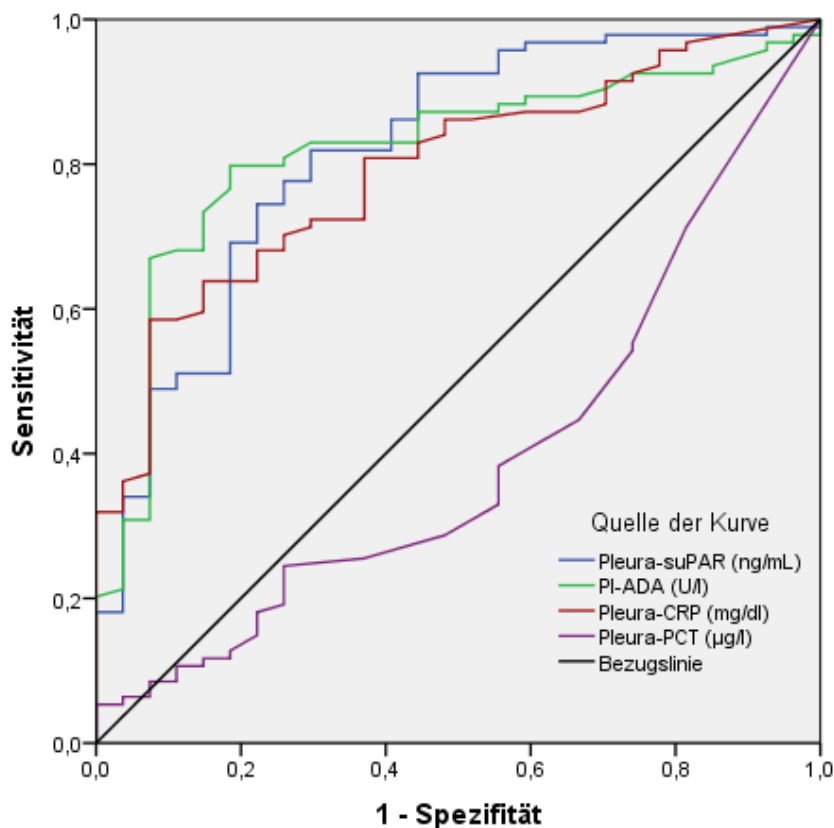


Abbildung 8: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zum Ausschluss einer kardialen Dekompensation von anderen Ursachen pleuraler Ergüsse

Bei der Differenzierung der Gruppe der malignen Ergüsse (Lymphome ausgeschlossen, V.a. malignen Erguss eingeschlossen) von anderen Ursachen erreicht nur suPAR mit 0.695 (95% CI 0.606-0.784, n=43) einen hohen AUC Wert. Alle anderen Parameter sind in Tabelle 19 aufgeführt und in Abbildung 9 veranschaulicht.

Den höchsten AUC Wert in der Gruppe der parapneumonischen Pleuraergüsse zeigt PL-CRP mit 0.813 (95% CI 0.722-0.903, n=25), gefolgt von ADA mit 0.691 (95% CI 0.578-0.803, n=30). suPAR erzielt einen AUC Wert von 0.631 (95% CI 0.522-0.740, n=31) in der Unterscheidung parapneumonischer Pleuraergüsse von denen mit anderer Genese (siehe Abbildung 10, Tabelle 19).

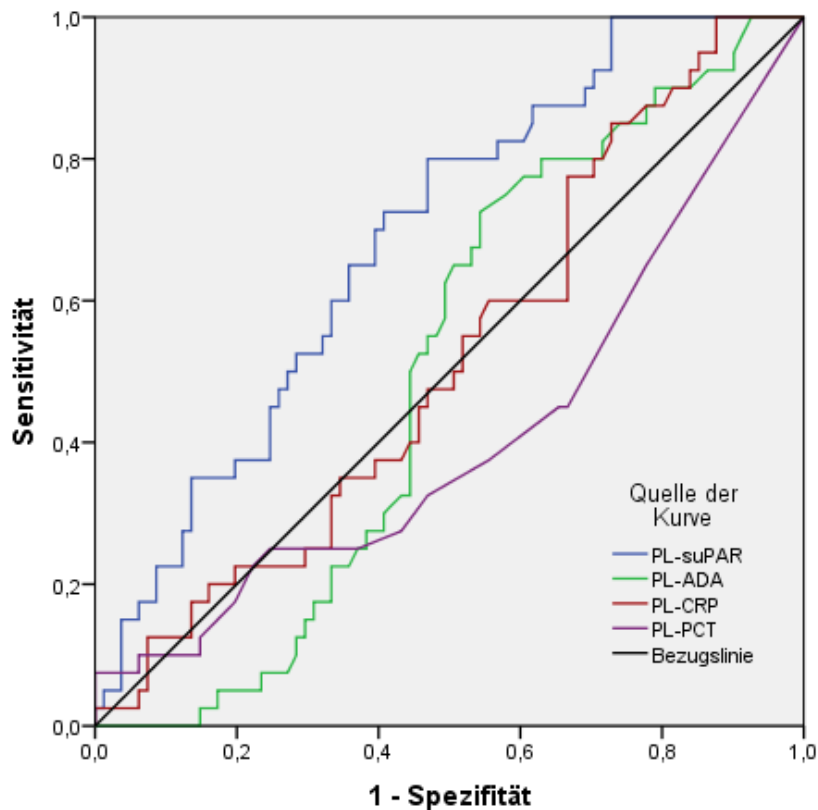


Abbildung 9: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zur Differenzierung maligner Ergüsse (ohne Lymphome) von anderen Ursachen pleuraler Ergüsse

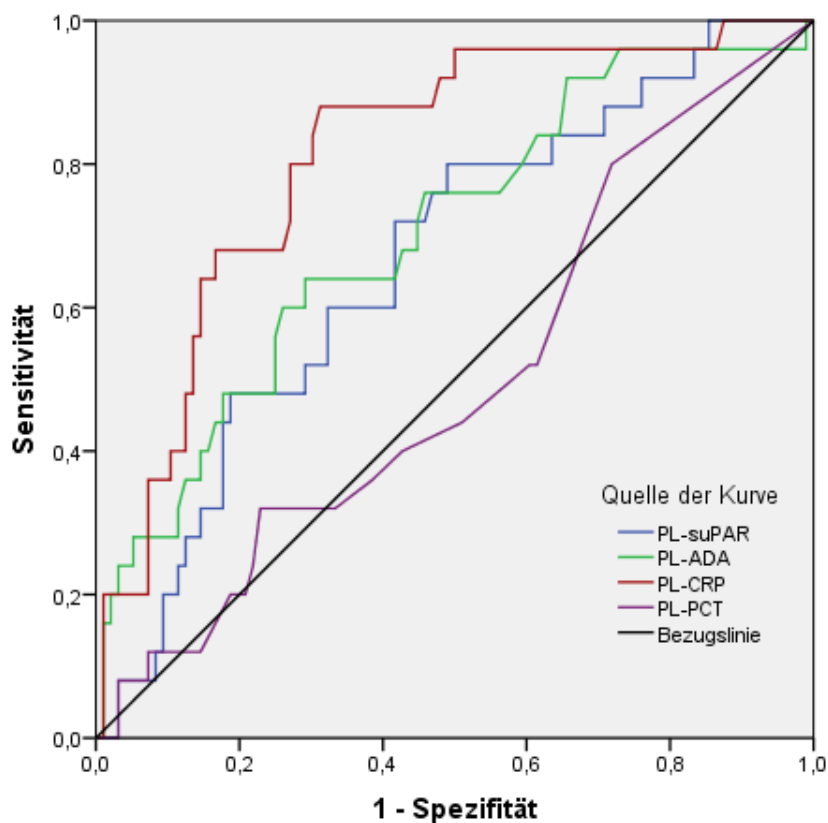


Abbildung 10: ROC-Kurve von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zur Differenzierung parapneumonischer Pleuraergüsse von Ergüssen anderer Genese

Untersucht man die Differenzierung der kompliziert parapneumonischen Ergüsse/Empyeme (Ausschluss Tuberkulose) von Ergüssen anderer Ursache ergeben sich hohe AUC Werte für ADA mit 0.808 (95% CI 0.618-0.998, n=6), gefolgt von suPAR mit 0.783 (95% CI 0.581-0.985, n=6) und PL-CRP mit 0.749 (95% CI 0.501-0.996, n=6) (Abbildung 11, Tabelle 19)

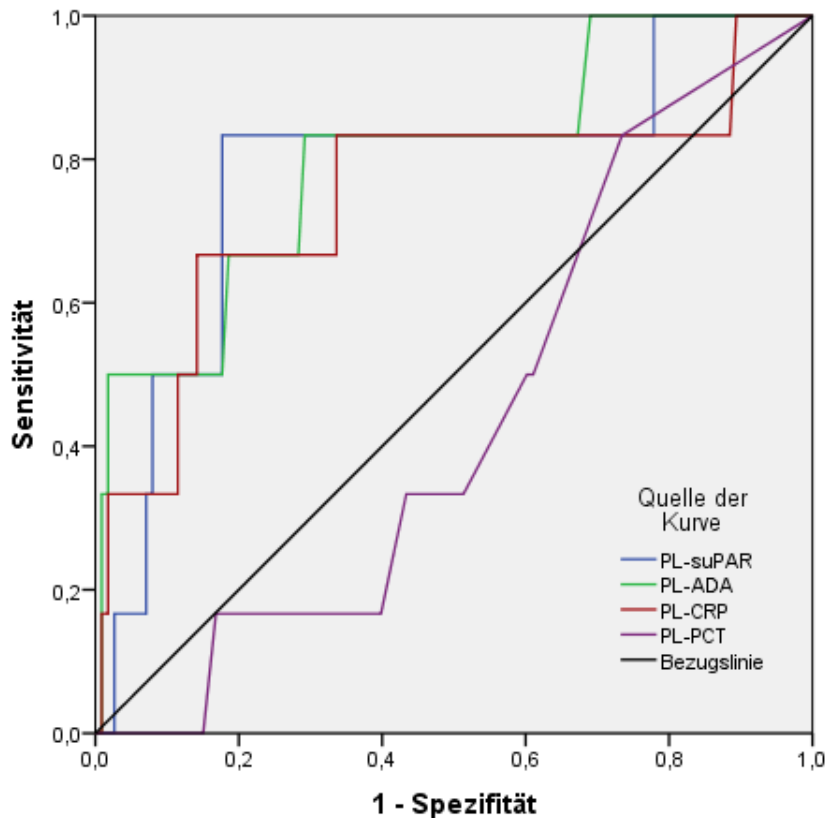


Abbildung 11: ROC-Kurve von PL-suPAR, PL-CRP, PL-PCT und ADA zur Differenzierung kompliziert parapneumonische Ergüsse /Empyeme (Ausschluss von TBC) von Pleuraergüssen anderer Ursache.

Innerhalb der Gruppe der parapneumonischen Ergüsse erreicht suPAR mit 0.811 (95% CI 0.578-1, n=6) den höchsten Wert bei der Unterscheidung komplizierter parapneumonischer Ergüsse/Empyem (TBC ausgeschlossen) von unkomplizierten parapneumonischen Ergüssen. Daneben zeigt auch ADA mit 0.738 (95% CI 0.486-0.991, n=6) einen hohe AUC Wert in der Differenzierung. (siehe Tabelle 19).

Bei der Differenzierung komplizierter parapneumonischer Ergüsse (ohne TBC) von malignen Pleuraergüssen erreichen ADA mit 0,818 (95% CI 0.586-1, n=6) und PL-CRP mit 0,725 (95% CI 0.459-0.991, n=6) die höchsten AUC Werte. Es folgt suPAR mit 0,663 (95% CI 0.417-0.909, n=6). Ebenfalls hohe Werte erzielt PL-CRP mit

0,753 (95% CI 0.627-0.879, n=17) bei der Unterscheidung unkomplizierter parapneumonischer Ergüsse von malignen Ergüssen. Die restlichen Parameter weisen eine AUC Wert ≤ 0.6 auf und sind in Tabelle 19 dargestellt.

		Gruppe 1 kardiale Dekompensation	Gruppe 2 maligner Erguss	Gruppe 3 parapneumonischer Erguss	Gruppe 3b CPE	Differenzierung CPE von UPE	Differenzierung UPE von ME	Differenzierung CPE von ME
PL-suPAR	<i>AUC</i>	0.830	0.695	0.631	0.783	0.811	0.369	0.663
	<i>CI</i>	0.745-0.916	0.606-0.784	0.522-0.740	0.581-0.985	0.578-1	0.227-0.511	0.417-0.909
PL-ADA	<i>AUC</i>	0.826	0.509 n.s.	0.691	0.808	0.738	0.568	0.818
	<i>CI</i>	0.746-0.906	0.411-0.607	0.578-0.803	0.618-0.998	0.486-0.991	0.404-0.732	0.586-1
PL-CRP	<i>AUC</i>	0.791	0.519 n.s.	0.813	0.749	0.588 n.s.	0.753	0.725
	<i>CI</i>	0.705-0.877	0.412-0.625	0.722-0.903	0.501-0.996	0.285-0.892	0.627-0.879	0.459-0.991
PL-PCT	<i>AUC</i>	0.397	0.411	0.502 n.s.	0.442 n.s.	0.412 n.s.	0.6	0.538 n.s.
	<i>CI</i>	0.278-0.515	0.299-0.523	0.376-0.629	0.249-0.636	0.161-0.663	0.443-0.757	0.326-0.749

Tabelle 18: AUC Werte und 95% Konfidenzintervall (CI) von PL-suPAR, ADA, PL-CRP und PL-PCT zur Differenzierung verschiedener Ursachen eines Pleuraergusses: Ausschluss kardiale Dekompensation (Gruppe 1), Differenzierung maligner Ergüsse (ohne Lymphome)(Gruppe 2), Differenzierung parapneumonischer Ergüsse (Gruppe 3) von Ergüssen anderer Ursache, Differenzierung komplizierter Ergüsse/Empyeme (ohne TBC) (Gruppe 3b, CPE) von anderen Ergüssen und unkomplizierten parapneumonischen Ergüssen (UPE), Differenzierung maligner Ergüsse von unkomplizierten und komplizierten parapneumonischen Ergüssen/Empyeme (ohne TBC); n.s.=nicht signifikant bei $p>0.5$

3.4 Korrelationen von suPAR mit herkömmlichen Parametern der Pleuraflüssigkeit und des Serums

Es liegen nur 11 Plasmamesswerte für suPAR vor im Vergleich zu 134 Werten in der Pleuraflüssigkeit vor. Der errechnete Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho beträgt 0.336 mit einem p-Wert von 0.312. PL-suPAR korreliert schwach negativ mit dem Alter ($r=-0.265$, $p=0.002$).

Insgesamt lässt sich kein starker Zusammenhang zwischen suPAR in der Pleuraflüssigkeit und anderen Entzündungsparametern der Pleuraflüssigkeit nachweisen. Es besteht nur eine geringe signifikante Korrelation von PL-suPAR mit PL-CRP ($r=0.346$, $p<0.001$) und eine schwache negative Korrelation mit PL-PCT ($r= -0.196$, $p=0.031$). PL-suPAR und PL-LDH korrelieren stärker miteinander ($r=0.615$, $p<0.001$) sowie PL-suPAR und ADA ($r=0.537$, $p<0.001$) Die dazugehörigen Streudiagramme sind in den Abbildungen 12 und 19 dargestellt. Weitere Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 20 veranschaulicht, wobei sich insgesamt keine starken signifikanten Korrelationen nachweisen lassen. PCT, Leukozyten und Neutrophile aus dem Serum korrelieren nicht mit suPAR aus der Pleuraflüssigkeit.

	PL-suPAR (r)	p-Wert
Pleuraflüssigkeit		
CRP	0.346	<0.001
PCT	-0.196	0.031
ADA	0.537	<0.001
LDH	0.615	<0.001
Eiweiß	0.448	<0.001
Leukozyten	0.340	<0.001
Neutrophile	0.284	0.002
Plasma/Serum		
CRP	0.193	0.028
PCT	-0.348	0.499
Leukozyten	0.120.	0.170
Neutrophile	0.134	0.134

Tabelle 19: Korrelation zwischen PL-suPAR und herkömmlichen Entzündungsparametern der Pleuraflüssigkeit und des Serums und biochemische Marker der Pleuraflüssigkeit dargestellt als Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman Rho; signifikant bei $p>0.05$

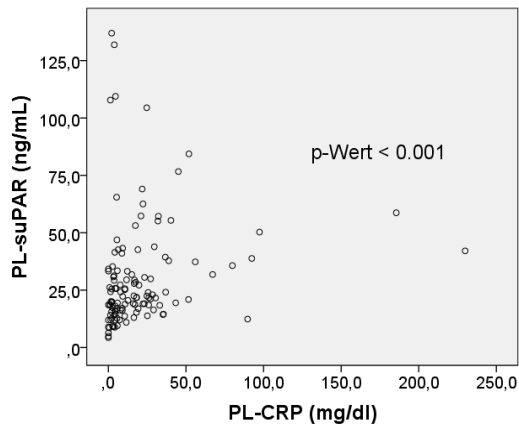


Abbildung 12: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-CRP

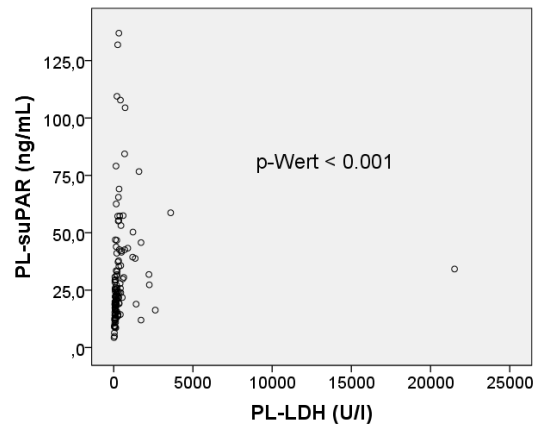


Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen suPAR und LDH in der Pleuraflüssigkeit

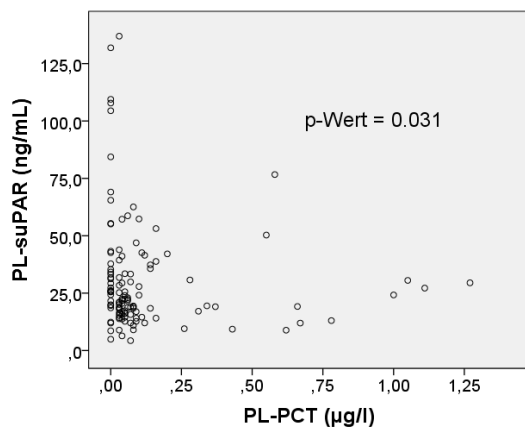


Abbildung 13: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-PCT

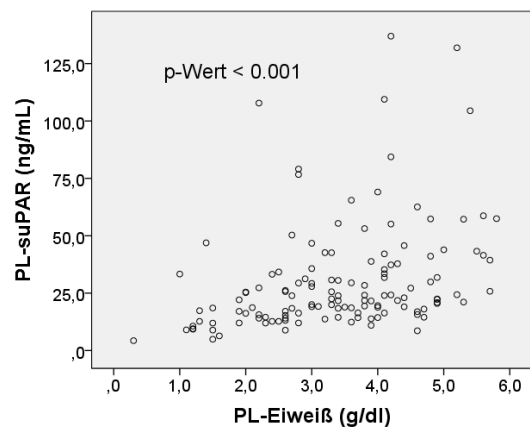


Abbildung 16: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-Eiweiß

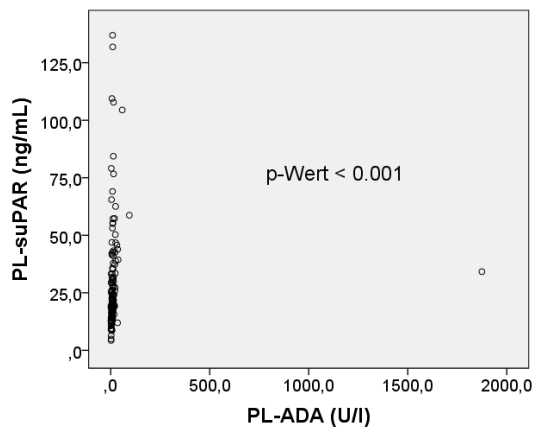


Abbildung 14: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PL-suPAR und PL-ADA

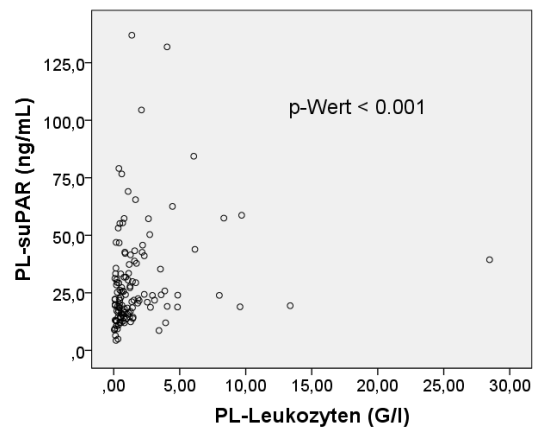


Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen der Leukozytenzahl und suPAR in der Pleuraflüssigkeit

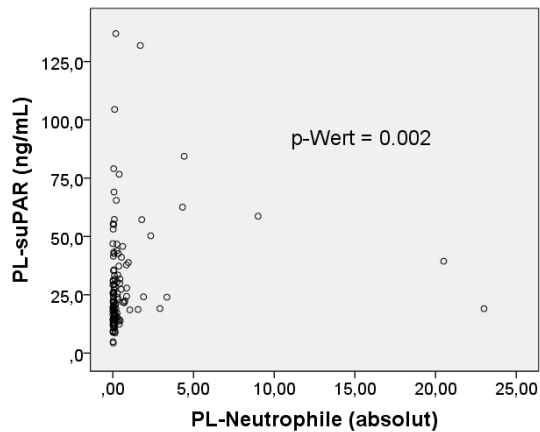


Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen suPAR und Neutrophilenzahl (absolut) in der Pleuraflüssigkeit

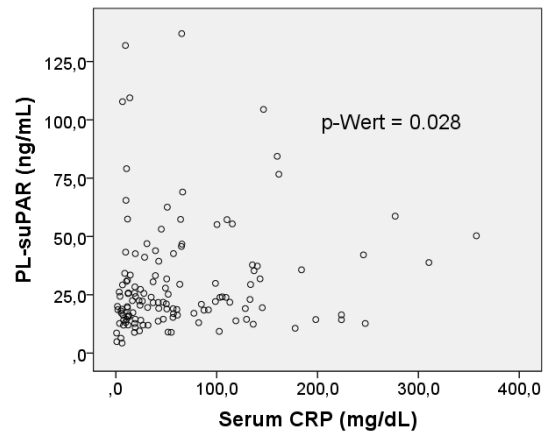


Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen suPAR in der Pleuraflüssigkeit und CRP im Serum

In den Abbildungen 20 und 21 sind Bland-Altman-Diagramme dargestellt. PL-suPAR wurde mit CRP und ADA aus der Pleuraflüssigkeit verglichen. Der Einstichproben T-Test der Differenz beider Messwerte von suPAR und CRP ergab einen p-Wert von 0.002. Daher besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Messmethoden der Inflammationsparameter in der Pleuraflüssigkeit. Im Gegensatz dazu erreichte der Methodenvergleich von PL-suPAR mit ADA mit einem p-Wert von 0.706 kein signifikantes Ergebnis, d.h. es besteht eine gewisse Übereinstimmung der Messmethoden. Eine lineare Regression zur Überprüfung von Tendenzen ober-/unterhalb des Mittelwerts der Differenz wurde durchgeführt, mit einem signifikanten Ergebnis ($p < 0.001$). Ein systematischer Fehler liegt vor.

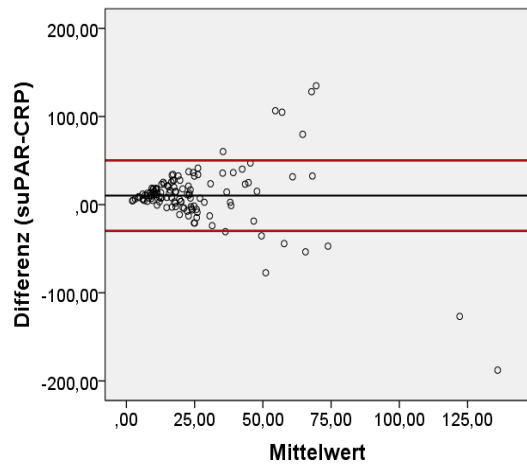


Abbildung 20: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Übereinstimmung von PL-suPAR mit PL-CRP; rote Linien: 95% Konfidenzintervall, schwarze Linie: Mittelwert der Differenz

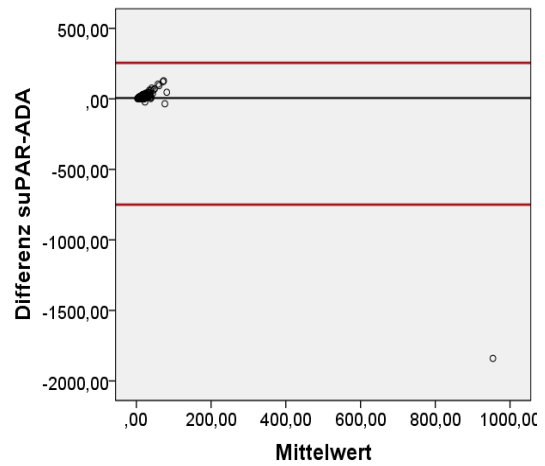


Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Übereinstimmung von suPAR und ADA in der Pleuraflüssigkeit; rote Linie: 95% Konfidenzintervall, schwarze Linie: Mittelwert der Differenz

4 Diskussion

Diese Studie untersuchte die Hypothese, dass suPAR Diagnostik in Pleuraflüssigkeit ein ähnlich gutes prognostisches Potential wie suPAR Diagnostik im Plasma hinsichtlich der Mortalitätsvorhersage hat. Daher war unser Hauptziel das prognostische und differentialdiagnostische Potential von suPAR in der Pleuraflüssigkeit zu evaluieren. Für die Therapie und den Verlauf eines Pleuraergusses ist das Wissen von Differentialdiagnose und Prognose entscheidend. Da bisher nur zwei kleine Studien zu PL-suPAR vorliegen, ist das wissenschaftliche Interesse groß.

SuPAR zeigte in der Prognose der 30- sowie 90-Tages Mortalität kein prädiktives Potential (AUC 0.560 und 0.588). Lediglich in der Vorhersage der Gesamtmortalität erzielte suPAR ein besseres Ergebnis (AUC 0.613, OR 1.024). Bei einem Cut-Off von 35.5ng/ml für die 30-Tages und 90-Tages Mortalität ist die Sensitivität mit <43% sehr gering. Bisher liegen keine vergleichbaren Studien vor, die das prognostische Potential von suPAR in der Pleuraflüssigkeit untersucht haben. Zu berücksichtigen ist, dass nur diejenigen Patienten/innen in die Mortalitätsstatistik mit aufgenommen wurden, die innerhalb des Krankenhauses verstorben sind. Kontroverse Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität erzielen Studien, die suPAR in anderen Körperflüssigkeiten untersucht haben. Ostergaard et al. und Tzanakaki et al. bestätigen, dass hohe suPAR Konzentrationen im Liquor ein fatales Outcome prognostizieren. (34, 89) Des Weiteren haben Zimmermann und Kollegen/innen signifikant höhere suPAR Konzentrationen in der Peritonealflüssigkeit bei Patienten/innen mit spontan bakterieller Peritonitis gemessen, die innerhalb von 28 Tagen nach Punktion verstorben sind, im Vergleich zu den Überlebenden. (90) Die Gruppe um Backes et al. untersuchte suPAR in der bronchoalveolären Lavage (BAL) bei Patienten/innen mit Inhalationstrauma und konnten aber keine prognostischen Aussagen bezüglich Dauer des ICU Aufenthaltes und Dauer der mechanischen Ventilation treffen. (91) Im Unterschied zu den genannten Studien, haben wir das Mortalitätsrisiko unabhängig von der Erkrankungsursache betrachtet.

In unserer Studie sind CRP und PCT, gemessen in der Pleuraflüssigkeit, prädiktiv für die 30-Tages Mortalität (AUC 0.681 und 0.697). Park et al. beschreibt ebenfalls ein höheres Mortalitätsrisiko von Patienten/innen mit hohen PL-CRP Konzentrationen (AUC 0.86) bei malignen Ergüssen durch Lungenkrebs bedingt. Allerdings wird

keine zeitliche Eingrenzung der Mortalität wie bei uns in z.B. 30 Tage nach Ergusspunktion vorgenommen und es wird nur zwischen malignen Ergüssen aufgrund eines Lungenkarzinoms, parapneumonischen und tuberkulösen Ergüssen unterschieden; Transsudate sind ausgeschlossen worden. (92). Eine Studie konnte zeigen, dass die Konzentrationshöhe von PL-PCT mit der Schwere der zugrunde liegenden Pneumonie assoziiert ist. (93) Insgesamt ist die prognostische Wertigkeit inflammatorischer Biomarker in Zusammenhang mit Pleuraergüssen jedoch noch nicht ausreichend untersucht.

Es fällt auf, dass sich die medianen suPAR Konzentration in der Pleuraflüssigkeit von der im Plasma unterscheidet. Insgesamt treten viel höhere Werte in der Pleuraflüssigkeit (Median 22.4, IQR 15.7-36.1) auf, unabhängig von der Grunderkrankung, als beispielsweise bei Patienten/innen mit SIRS in der Studie von Hoenigl et al. mit 902 Patienten/innen mit einem Median von 6.95 (IQR 4.75-10.5). Diese Patienten/innen entwickelten eine systemische Inflammation, dennoch ist die mediane suPAR Konzentration deutlich niedriger. (45) Auch Ozsu et al. konnte eine ähnliche mediane Konzentrationshöhe an PL-suPAR in seiner Studie zur Untersuchung des diagnostischen Potentials von PL-suPAR in der Differenzierung kardial bedingter Pleuraergüsse von nicht kardial bedingten Ergüssen (n=74) nachweisen (Median 23, IQR 5.4-102.8). (22) Allerdings fehlt jedoch bei unserer Studie sowie bei Ozsu et al. der direkte Vergleich von PL-suPAR mit suPAR aus dem Plasma. In der Peritonealflüssigkeit von Patienten/innen mit dekompensierter Leberzirrhose konnten Zimmermann und Kollegen/innen keine starke Korrelation zwischen Plasma suPAR und suPAR aus der Peritonealflüssigkeit nachweisen. (90) Umgekehrt verhält es sich mit CRP, welches signifikant niedrigere Konzentrationen in der Pleuraflüssigkeit im Vergleich zum Serum zeigt ($p < 0.001$). Auch Kiropoulos et al. berichtet in seiner Studie über die Differentialdiagnose von Pleuraergüssen mithilfe von Akut-Phase Proteinen von signifikant höheren CRP Konzentrationen im Serum im Vergleich zur Pleuraflüssigkeit unabhängig von der Genese des Pleuraergusses. (94). Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis drauf sein, dass im Gegensatz zu CRP, welches hauptsächlich in der Leber gebildet wird und die systemische Inflammation widerspiegelt, (11) suPAR ein lokales Inflammationsprodukt darstellt.

Eine positive Korrelation zwischen PL-suPAR und den biochemischen Parametern in der Pleuraflüssigkeit ist wie auch in der Studie von Ozsu et al. gegeben. (22) Eine Korrelation zwischen suPAR und anderen Inflammationsparametern wurde in ihrer Studie jedoch nicht untersucht. Korrelationen zwischen PL-suPAR, Biomarkern und Markern des Differentialblutbildes der Pleuraflüssigkeit können in unserer Studie nachgewiesen werden, nicht allerdings mit Parametern des Serums, ausgenommen Serum CRP. Die Hypothese der lokalen suPAR Produktion wird damit unterstützt.

Im Gegensatz zu suPAR im Plasma konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied sowie keine positive Korrelation mit dem Alter ($r = -0.262$) nachgewiesen werden. Ozsu et al. kann ebenfalls wie in unserer Studie nur eine schwache negative Korrelation zwischen PL-suPAR und dem Alter herstellen ($r = -0.428$), wobei auch ihre Studienpopulation hauptsächlich aus älteren Patienten/innen bestand mit einem Median von 70 (18-99) wie in unserer Studie (Median 71, IQR 58-79) (22) (91)

Ein häufiges klinisches Problem ist es die richtige Differentialdiagnose des Pleuraergusses zu stellen und damit die richtige Therapie einzuleiten. Differentialdiagnostisch erweist sich PL-suPAR als aussagekräftiger im Vergleich zur prognostischen Aussagekraft. Ein signifikanter Unterschied zwischen kardial bedingten Pleuraergüssen, malignen und parapneumonischen Pleuraergüssen konnte in dieser Studie nachgewiesen werden. Ozsu et al. bestätigen unsere Beobachtungen hinsichtlich der Differenzierung nicht-kardial bedingter Pleuraergüsse von kardial bedingten Ergüssen (AUC 0.878 vs. 0.83 unsere Studie). In der beschriebenen Studie konnte PL-suPAR im Vergleich zu den herkömmlichen biochemischen Markern am besten differenzieren. Im Gegensatz zu unserer Studie konnten sie jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen exsudativen Pleuraergüssen (parapneumonisch, maligne, tuberkulös, andere) nachweisen, was durch die niedrige Fallzahl ($n=74$) bedingt sein kann. Andere Transsudate, außer durch kardiale Dekompensation verursacht, wurden nicht in die Studie mit aufgenommen. (22) Verglichen mit anderen inflammatorischen Biomarkern und ADA erreichte suPAR in unserer Studie das höchste Diskriminierungspotential bezüglich nicht-kardial bedingten Pleuraergüssen. Auch ADA (AUC 0.826) erzielte gute Ergebnisse. Atalay et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die Bestimmung von ADA in der Differenzierung von Transsudat

und Exsudat hilfreich sein kann, da Exsudate insgesamt höhere ADA Konzentrationen aufweisen. (95) Die Lightkriterien haben eine hohe Sensitivität für Exsudate, aber eine geringe für Transsudate. PL-suPAR könnte demnach beim Ausschluss von Transsudaten helfen. Unserer Studienpopulation enthält jedoch hauptsächlich Transsudate aufgrund von kardialer Dekompensation. Andere Transsudate wie z.B. aufgrund von Leberzirrhose oder eines nephrotischen Syndroms fehlen.

Die höchsten PL-suPAR Konzentrationen erreichte die Subgruppe der kompliziert parapneumonischen Ergüsse/Empyeme sowie die Gruppe der Tuberkulose. Bakker et al. erzielten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Differenzierungspotentials zwischen infektiös und nicht infektiös (AUC 0.94 vs. 0.631 unserer Studie), wobei nur Pleuraergüsse als parapneumonische gewertet wurden, die entweder eitrig waren oder/und bakterielles Wachstum zeigten. Außerdem handelte es sich ausschließlich um intensivpflichtige Patienten/innen mit de novo Pleuraergüssen. Unkompliziert parapneumonische Pleuraergüsse wurden in die Studie nicht mitaufgenommen. Der Median mit 91 (IQR 10-405) ist viel höher verglichen mit unserer Gruppe der kompliziert parapneumonischen Ergüsse/Empyeme (Median 48, IQR 33-71). Zu berücksichtigen ist, dass Bakker et al. nur 22 Patienten/innen in die Studie eingeschlossen hat. (96) Eine genaue Differenzierung nach ursächlichen Keimen des Pleuraergusses konnte aufgrund negativer Kulturen in unserer Studie Großteils nicht vorgenommen werden, außerdem enthielten die meisten positiven Pleurakulturen Hautkeime, welche in erster Linie auf eine Kontamination zurückgeführt werden können.

Die Entscheidung wann eine Drainage bei parapneumonischen Pleuraergüssen sinnvoll ist, ist immer noch eine klinische Herausforderung, da der bisher klinisch verwendete Parameter, die pH Messung, sich als nicht sehr zuverlässig erweist. (86, 87) Wir konnten einen signifikanten Unterschied zwischen unkompliziert und komplizierten parapneumonischen Ergüssen/Empyeme feststellen. Allerdings wurde bei uns nicht differenziert zwischen Empyemen und nicht-eitrigem unkompliziert parapneumonischen Ergüssen und die Fallzahl mit 6 war sehr gering. ADA erreichte bessere Ergebnisse in der Diskriminierung von komplizierten parapneumonischen Ergüssen als suPAR. Mehrere Studien konnten ebenfalls hohen ADA Konzentrationen bei kompliziert parapneumonischen Ergüssen und Empyemen beobachten. (97, 98) ADA scheint in der klinischen Routine somit ein zuverlässigerer

Biomarker zu sein, wenn es darum geht zwischen unkomplizierten und komplizierten parapneumonischen Ergüssen zu differenzieren.

Betrachtet man die gesamte Gruppe der parapneumonischen Ergüssen im Vergleich zu nicht-infektiösen Ursachen zeigt PL-suPAR keine Konzentrationsunterschiede zwischen unkompliziert parapneumonischen Ergüssen und malignen Ergüssen, zwischen kompliziert parapneumonisch/Empyem und Malignität allerdings schon. Die Gruppe der tuberkulösen Pleuritis umfasst nur drei Patienten/innen, so dass hier kaum Aussagen über Verhältnisse der Biomarkerspiegel gemacht werden können. Die Höhe der TBC PL-suPAR Konzentrationen ähneln denen der kompliziert parapneumonischen Gruppe. In unserer Studie konnte die höchste PL-CRP Konzentration ebenfalls in der Gruppe der parapneumonischen, insbesondere der kompliziert parapneumonischen Ergüsse/Empyeme nachgewiesen werden. PL-CRP erreichte einen AUC Wert von 0.813 in der Diskriminierung parapneumonischer Ergüssen von anderen, der höchste der AUC-Werte in dieser Gruppe. Mehrere Studien bestätigen dieses Ergebnis (94, 99, 100) Porcel et al. beschreibt einen AUC-Wert von 0.83 für PL-CRP um infektiöse Ergüsse (inklusive TBC) von anderen zu unterscheiden. Sie schlagen vor, dass bei $>80\text{mg/dl}$ ein parapneumonischer_Erguss vorliegt bzw. dieser bei $<20\text{mg/dl}$ ausgeschlossen werden kann. Des Weiteren beschreiben sie ebenfalls das Potential von PL-CRP unkompliziert von kompliziert parapneumonischen Ergüssen zu unterscheiden (AUC 0.8 vs. 0.749 in unsere Studie), wobei Empyeme im Gegensatz zu unserer Studie ausgeschlossen wurden und die kompliziert parapneumonischen Ergüsse nur im direkten Vergleich mit unkompliziert parapneumonischen Ergüssen betrachtet wurden. (99) Anhand einer sehr großen Fallzahl von 340 nicht-eitrigen parapneumonischen Ergüssen und 1659 nicht-parapneumonischen Exsudaten konnte eine andere Studiengruppe um Porcel die Diagnose eines infektiösen Ergusses mithilfe PL-CRP $>45\text{mg/dl}$ plus Neutrophilie im Exsudat prognostizieren. (101) Insgesamt kommen allerdings mehrere Studiengruppen bei bisheriger Studienlage überein, dass PL-CRP kein besseres diagnostisches Potential als die herkömmlichen biochemischen Parameter aufweist. (94, 99, 102, 103)

PL-PCT zeigte kein relevantes differentialdiagnostisches Potential in unserer Studie. Eine Metaanalyse von Zou et al. stellte ebenfalls fest, bei dem Vergleich von 6

Studien, dass sowohl Serum PCT als auch PL-PCT eine niedrigere Sensitivität als Spezifität in der Differenzierung parapneumonischer Ergüsse haben (100). Man muss bedenken, dass PCT ein Marker der bakteriellen Infektion ist. Eine Unterscheidung dahingehend haben wir jedoch nicht vorgenommen. Außerdem steigt PCT nur wenig bei lokalisierten Infektionen bzw. ohne systemische Manifestation an. (12)

In unserer Studie war suPAR als einziger Parameter dazu in der Lage zwischen malignen und nicht-malignen Ergüssen zu unterscheiden, wobei berücksichtigt werden muss, dass die Gruppe der malignen Ergüsse auch diejenigen enthält, bei denen nur der Verdacht besteht, allerdings keine positive Zytologie vorliegt. Kiropoulos et al hingegen beschreibt auch für PL-CRP signifikant niedrigere Konzentrationen bei malignen Ergüssen im Vergleich zu parapneumonischen und tuberkulösen Ergüssen. (94) Park et al bestätigt gleichen Verhalten für PL-CRP und PL-PCT bei malignen Ergüssen im Vergleich zu benignen Pleuraergüssen (TBC und Pneumonie). (92)

Betrachtet man die Gruppe der Lymphome, so unterscheiden sich die Konzentrationen aller untersuchter Biomarker von denen der anderen malignen Pleuraergüsse. PL-suPAR und ADA erzielten gute Ergebnisse in der Differenzierung. Mehrere Studien berichten ebenfalls von erhöhten ADA Konzentrationen bei Lymphompatienten/innen. (78, 98, 104) Es kann vorkommen, dass einer TBC Pleuritis fälschlicherweise diagnostiziert wird bei hohen ADA Konzentrationen (> 40 U/l) lymphozytenreicher ($> 50\%$ Lymphozyten) nicht-tuberkulöse Exsudate. Ein Hauptfaktor für die falsch-positiven Diagnosen sind Lymphome, aber auch maligne Ergüsse, parapneumonische Ergüsse, Empyeme und rheumatoiden Arthritis können den ADA Wert >40 U/l ansteigen lassen (105, 106) Mögliche Ursache ist eine große Phagozytenansammlung bei diesen Entitäten. (107)

suPAR, gemessen in anderen Körperflüssigkeiten, konnte ebenfalls ein differentialdiagnostisches Potential beweisen. In der Studie von Zimmermann et al. wurden 162 Patienten/innen mit dekompensierter Leberzirrhose auf suPAR Konzentrationen im Serum und im Aszites untersucht hinsichtlich Prognose und Diagnose einer bakteriellen Infektion. Der suPAR Spiegel im Aszitespunktat war am höchsten bei Vorliegen einer spontan bakteriellen Peritonitis (kein Unterschied zwischen steriler

oder nicht steriler spontan bakterieller Peritonitis), nicht erhöht aber im in vitro Experiment bei Vorliegen von bakterieller DNA. (90) Die Gruppe um Backes et al. untersuchte suPAR sowohl systemisch als auch in der BAL von Patienten/innen mit Inhalationstraumen. Die suPAR Konzentrationen waren signifikant erhöht bei Patienten/innen mit Inhalationstrauma im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Umgekehrt verhielt sich systemisches suPAR, das sich als prognostisch erwies, nicht jedoch als diagnostisch. Auch diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese der lokalen suPAR Produktion in der Lunge. Allerdings hatte die Studie nur 28 Teilnehmer/innen. (91). Insgesamt sind mehr und größere Studien notwendig, die suPAR in der Pleuraflüssigkeit untersuchen und v.a. auch die Beziehung mit dem Plasma herstellen.

Die Rolle von suPAR im Inflammationsprozess ist noch nicht vollständig geklärt. Es gilt herauszufinden, ob der Inflammationsparameter eine aktive Rolle im Krankheitsprozess einnimmt oder nur die Krankheitsaktivität widerspiegelt. Außerdem ist noch ungeklärt in wie weit suPAR spezifisch für eine Erkrankung ist oder ob es sich um einen generellen Inflammationsparameter handelt.

Eine Limitation dieser Studie ist die geringe Fallzahl und damit auch die geringe Größe der Subgruppen wie tuberkulöse Pleuritis, komplizierte parapneumonische Ergüsse und Empyeme. Insbesondere mangelt es der Pleuraergussdiagnostik an aussagekräftigen Biomarkern als Entscheidungshilfe in der Drainagetherapie von kompliziert parapneumonischen Ergüssen. Des Weiteren fehlt der Studie die Korrelation von PL-suPAR mit Plasma suPAR. Die Messung aus Rückstellproben könnte möglicherweise die Konzentrationen der verschiedenen Biomarker beeinflussen, obwohl alle als sehr stabil gelten. Außerdem handelt es sich nicht ausschließlich um de novo Pleuraergüsse. Es wurden also Pleuraergüsse untersucht unabhängig von der Einleitung bzw. Fortschritt einer Therapie (z.B. Antibiotikagabe, Diuretikatherapie, Chemotherapie, wiederholte Punktion). Einen Einfluss der Therapie auf die suPAR Konzentration kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die Einteilung der Pleuraergüsse in die verschiedenen Ätiologie-Gruppen erfolgte retrospektiv durch einen erfahrenen pulmologischen Facharzt und Infektiologen. Einen Goldstandard in der Diagnosefindung gibt es jedoch nicht, daher mussten wir uns auf das Urteil erfahrener Ärzte verlassen. Der hier verwendete ELISA als Messmethode limitiert

den klinischen Gebrauch von suPAR, der 24 Stunden zur Verfügung stehen müsste, um anhand der Konzentration Therapieentscheidungen treffen zu können. Allerdings ist bereits ein Schnelltest für den klinischen Gebrauch (suPARnostic® Quick Triage, Virogates, Denmark, Copenhagen) erhältlich, der suPAR Konzentrationen im Plasma von 2-16ng/ml innerhalb von 20 Minuten messen kann. Laut Hersteller soll dieser bei der Triagierung von Patienten/innen in der Notaufnahme behilflich sein.

Im Gegensatz zu unseren Erwartungen zeigte PL-suPAR kein Potential in der Prognose der 30-Tages und 90-Tages Mortalität. PL-CRP und PL-PCT dagegen könnten eventuell helfen die 30-Tagesmortalität zu prognostizieren. Außerdem könnten PL-suPAR Konzentrationen möglicherweise in der Differentialdiagnose der Genese des Pleuraergusses unterstützend wirken, da sich Konzentrationen der verschiedenen Ätiologien signifikant voneinander unterscheiden. Insbesondere kompliziert parapneumonische Pleuraergüsse und Empyeme zeigten die höchsten suPAR Konzentrationen. PL-suPAR demonstriert Potential in der Differenzierung zwischen entzündlich und nicht-entzündlichen Ursachen eines Pleuraergusses. Die Höhe der Konzentration lässt auch im Pleuraerguss das Ausmaß des Inflammationsstatus vermuten.

5 Literaturverzeichnis

1. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H. Pathologie. 5th ed. München: Urban & Fischer; 2012.
2. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin/Bosten: De Gruyter; 2014.p.600-601
3. Pschyrembel W. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin/Boston: De Gruyter; 2014.p.1011-1012
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-6.
5. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. [Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitations of diagnosis based on clinical criteria]. Dtsch Med Wochenschr. 1995;120(14):498-502.
6. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann N Y Acad Sci. 1982;389:39-48.
7. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? Ann N Y Acad Sci. 1995;762:102-7.
8. Inforzato A, Bottazzi B, Garlanda C, Valentino S, Mantovani A. Pentraxins in humoral innate immunity. Adv Exp Med Biol. 2012;946:1-20.
9. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol. 2001;38(2-3):189-97.
10. Colley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA. Early time course of the acute phase protein response in man. J Clin Pathol. 1983;36(2):203-7.
11. Thomas L, Barlage S, Brade V, Braden B, Böddinghaus B, Borgmann S, et al. Labor und Diagnose, Indikationen und Beurteilung von Laborbefunden für die

medizinische Diagnostik. Frankfurt/Main: Th-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2012.p.1278-1291

12. Thomas L, Barlage S, Brade V, Braden B, Böddinghaus B, Bergmann S, et al. Labor und Diagnose, Indikation und Beurteilung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt/Main: Th-Books Verlagsgesellschaft mbH; 2012.p.1291-1296

13. Christ-Crain M, Schuetz P, Huber AR, Muller B. [Procalcitonin - importance for the diagnosis of bacterial infections]. Ther Umsch. 2008;65(9):559-68.

14. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Pruessler F, Grisold AJ, Leitner E, et al. Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study. International journal of clinical practice. 2014;68(10):1278-81.

15. Fachgesellschaften AdWM. S2-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis 2010 [updated 13.12.2010]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf.

16. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2004;39(2):206-17.

17. de Bock CE, Wang Y. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) expression in cancer. Med Res Rev. 2004;24(1):13-39.

18. Estreicher A, Muhlhauser J, Carpentier JL, Orci L, Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. J Cell Biol. 1990;111(2):783-92.

19. Florquin S, van den Berg JG, Olszyna DP, Claessen N, Opal SM, Weening JJ, et al. Release of urokinase plasminogen activator receptor during urosepsis and endotoxemia. Kidney Int. 2001;59(6):2054-61.

20. Grondahl-Hansen J, Lund LR, Ralfkiaer E, Ottevanger V, Dano K. Urokinase- and tissue-type plasminogen activators in keratinocytes during wound reepithelialization in vivo. *J Invest Dermatol.* 1988;90(6):790-5.
21. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers.* 2009;27(3):157-72.
22. Ozsu S, Oztuna F, Mentese A, Abul Y, Ozlu T. Diagnostic value of suPAR in differentiating noncardiac pleural effusions from cardiac pleural effusions. *The clinical respiratory journal.* 2014.
23. [23.02.106]. Available from: <http://virogates.com/health-solution-5/suparnostic-products-4/suparnostic-measures-supar.html>.
24. Sier CF, Sidenius N, Mariani A, Aletti G, Agape V, Ferrari A, et al. Presence of urokinase-type plasminogen activator receptor in urine of cancer patients and its possible clinical relevance. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 1999;79(6):717-22.
25. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *Journal of internal medicine.* 2010;268(3):296-308.
26. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(12):932-43.
27. Ossowski L, Aguirre-Ghiso JA. Urokinase receptor and integrin partnership: coordination of signaling for cell adhesion, migration and growth. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12(5):613-20.
28. Perch M, Kofoed P, Fischer TK, Co F, Rombo L, Aaby P, et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with parasitemia in children with acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Parasite immunology.* 2004;26(5):207-11.

29. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 2000;96(13):4091-5.
30. Sier CF, Stephens R, Bizik J, Mariani A, Bassan M, Pedersen N, et al. The level of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased in serum of ovarian cancer patients. *Cancer research*. 1998;58(9):1843-9.
31. Slot O, Brunner N, Locht H, Oxholm P, Stephens RW. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(8):488-92.
32. Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, Sorensen S, Dano K, et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(10):869-74.
33. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, Nielsen H, Obel N, Pedersen SS, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004;10(5):409-15.
34. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(1):14-9.
35. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(8):686-92.
36. Hayek SS, Sever S, Ko YA, Trachtman H, Awad M, Wadhwani S, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1916-25.

37. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(3):500-9.
38. Mazar AP, Ahn RW, O'Halloran TV. Development of novel therapeutics targeting the urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and their translation toward the clinic. *Curr Pharm Des*. 2011;17(19):1970-8.
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
40. Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S, Knoblich B, Ressler JA, Muzzin AM, et al. Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med*. 2000;7(12):1354-61.
41. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(5):375-83.
42. Raggam RB, Wagner J, Pruller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of internal medicine*. 2014;276(6):651-8.
43. Molkanen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Jarvinen A. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(11):1417-24.
44. Uusitalo-Seppala R, Huttunen R, Tarkka M, Aittoniemi J, Koskinen P, Leino A, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with suspected infection in the emergency room: a prospective cohort study. *Journal of internal medicine*. 2012;272(3):247-56.

45. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Valentin T, Leitner E, Seeber K, et al. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clinical biochemistry*. 2013;46(3):225-9.
46. Reichsoellner M, Raggam RB, Wagner J, Krause R, Hoenigl M. Clinical evaluation of multiple inflammation biomarkers for diagnosis and prognosis for patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(11):4063-6.
47. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Duckers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Critical care (London, England)*. 2011;15(1):R63.
48. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC medicine*. 2012;10:2.
49. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature medicine*. 2011;17(8):952-60.
50. Rabna P, Andersen A, Wejse C, Oliveira I, Gomes VF, Haaland MB, et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One*. 2012;7(8):e43933.
51. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*. 2008;80(2):209-16.
52. Lyngbaek S, Marott JL, Sehestedt T, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *International journal of cardiology*. 2013;167(6):2904-11.

53. Riisbro R, Christensen IJ, Hogdall C, Brunner N, Hogdall E. Soluble urokinase plasminogen activator receptor measurements: influence of sample handling. *Int J Biol Markers*. 2001;16(4):233-9.
54. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, et al. *Pathologie*. München: Urban & Fisher; 2012.
55. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. *Waldeyer - Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012.
56. Schindler o, Auer W. Pleuraerguss. *Journal des Berufsverbandes österreichischer Internisten*. 2009:5-9.
57. Broaddus V. Mechanisms of pleural liquid accumulation in disease2014 21.07.2015.
58. Heffner JE. Diagnostic evaluation of pleural effusion in adults: Initial testing. In: King TE, editor. *UpToDate*. *UpToDate* (Accessed on July 20, 2015).
59. Heffner J. Diagnostic thoracentesis. In: Finlay G, editor. *UpToDate*. *UpToDate* (Accessed on July 20, 2015).
60. Collins TR, Sahn SA. Thoracocentesis. Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. *Chest*. 1987;91(6):817-22.
61. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC, Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77(4):507-13.
62. Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. *Chest*. 1989;95(4):798-802.
63. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990;98(3):546-9.
64. Winterbauer RH, Riggins RC, Griesman FA, Bauermeister DE. Pleuropulmonary manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Chest*. 1974;66(4):368-75.

65. Rodriguez JN, Pereira A, Martinez JC, Conde J, Pujol E. Pleural effusion in multiple myeloma. *Chest*. 1994;105(2):622-4.
66. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med*. 1980;69(4):507-12.
67. Pettersson T, Klockars M, Hellstrom PE. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax*. 1982;37(5):354-61.
68. Johnson JR, Falk A, Iber C, Davies S. Paragonimiasis in the United States. A report of nine cases in Hmong immigrants. *Chest*. 1982;82(2):168-71.
69. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Urinothorax: case report and review of the literature with emphasis on biochemical diagnosis. *Respiration*. 2004;71(5):533-6.
70. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest*. 1997;111(4):970-80.
71. McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med*. 2010;104(1):1-8.
72. Sahn SA. The differential diagnosis of pleural effusions. *West J Med*. 1982;137(2):99-108.
73. Sahn SA. Getting the most from pleural fluid analysis. *Respirology*. 2012;17(2):270-7.
74. Joseph J, Viney S, Beck P, Strange C, Sahn SA, Basran GS. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest*. 1992;102(5):1455-9.
75. Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, Murakami K, Kishino D, Chikamori K, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis? *Acta Med Okayama*. 2011;65(4):259-63.

76. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med.* 2008;102(5):744-54.
77. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest.* 1996;109(2):414-9.
78. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med.* 2010;21(5):419-23.
79. Porcel JM. Utilization of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(4):215-9.
80. Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Thorax.* 2008;63(1):35-41.
81. Porcel JM, Ordi-Ros J, Esquerda A, Vives M, Madronero AB, Bielsa S, et al. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus.* 2007;16(1):25-7.
82. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65 Suppl 2:ii32-40.
83. Heffner J. Management of malignant pleural effusions. In: Finlay G, editor. *UpToDate.* UpToDate (Accessed on July 21, 2015).
84. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest.* 2000;118(4):1158-71.
85. Strange C. Parapneumonic effusion and empyema in adults. In: Parsons PE, Bartlett JG, editors. *UpToDate.* UpToDate (Accessed on July 24, 2015).

86. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, Davies RJ, Lee YC. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(5):483-90.
87. Maskell NA, Gleeson FV, Darby M, Davies RJ. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest*. 2004;126(6):2022-4.
88. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold, Köln; 2016.
89. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(6):1157-62.
90. Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, Bartneck M, Adams DH, Trautwein C, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *Journal of internal medicine*. 2013;274(1):86-100.
91. Backes Y, van der Sluijs KF, Tuip de Boer AM, Hofstra JJ, Vlaar AP, Determann RM, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with burn injuries and inhalation trauma requiring mechanical ventilation: an observational cohort study. *Critical care (London, England)*. 2011;15(6):R270.
92. Park DS, Kim D, Hwang KE, Hwang YR, Park C, Seol CH, et al. Diagnostic value and prognostic significance of pleural C-reactive protein in lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Yonsei Med J*. 2013;54(2):396-402.
93. Lin MC, Chen YC, Wu JT, Ko YC, Wang CC. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. *Chest*. 2009;136(1):205-11.
94. Kiropoulos TS, Kostikas K, Oikonomidi S, Tsilioni I, Nikoulis D, Germenis A, et al. Acute phase markers for the differentiation of infectious and malignant pleural effusions. *Respir Med*. 2007;101(5):910-8.

95. Atalay F, Ernam D, Hasanoglu HC, Karalezli A, Kaplan O. Pleural adenosine deaminase in the separation of transudative and exudative pleural effusions. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1066-70.
96. Bakker OG, Hemmes SN, Backes Y, Determann RM, Schultz MJ. SuPAR in pleural fluid may function as a biological marker for infection in critically ill patients with pleural effusions. *The Journal of infection*. 2014;68(6):607-9.
97. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest*. 1999;116(1):97-103.
98. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest*. 2001;120(2):356-61.
99. Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-Gonzalez A, Martinez-Iribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1383-9.
100. Zou MX, Zhou RR, Wu WJ, Zhang NJ, Liu WE, Fan XG. The use of pleural fluid procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions: a systemic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1907-14.
101. Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):447-50.
102. Porcel JM, Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. *Respirology*. 2008;13(1):58-62.
103. Skouras V, Boultadakis E, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Daniil Z, Kalomenidis I, et al. Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions. *Respirology*. 2012;17(2):308-14.

104. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J*. 2003;21(2):220-4.
105. Ocana I, Ribera E, Martinez-Vazquez JM, Ruiz I, Bejarano E, Pigrau C, et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(5):394-7.
106. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest*. 1993;103(2):458-65.
107. San Jose E, Valdes L, Sarandeses A, Alvarez D, Chomon B. Diagnostic value of adenosine deaminase and lysozyme in tuberculous pleurisy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1992;209(1-2):73-81.