

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. N. Senninger -

**Das Verhalten pro- und antiinflammatorischer Interleukine im
Peritonealsekret und im Plasma bei Patienten nach großen
abdominalchirurgischen Eingriffen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Annette Berg, geb. Teigelkötter

aus Bremen

2005

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Preusser
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Winde

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2005

Zusammenfassung

Das Verhalten pro- und antiinflammatorischer Interleukine im Peritonealsekret
und im Plasma nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen
Annette Berg, geb. Teigelkötter

Trotz vieler Weiterentwicklungen im Bereich der Operationstechniken/-instrumente, der Antibiotika und der intensivmedizinischen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zwingen postoperative Komplikationen auch heute noch häufig zu Relaparatomien. Dabei stellt die Entwicklung einer Sepsis die Komplikation mit der höchsten Mortalität dar.

Vor diesem Hintergrund stand die Überlegung unserer Studie, Parameter zu bestimmen, welche sowohl lokal als auch systemisch nachweisbar sind, um anhand dieser Messungen postoperative Komplikationen frühzeitig zu diagnostizieren oder eine Prognose treffen zu können. Durch eine kontinuierliche Cytokinbestimmung sollte dabei der Zusammenhang zwischen Bildungsort der Interleukine nach abdominalchirurgischen Eingriffen, Entwicklung einer Sepsis als postoperativer Komplikation und die Prognose derselben dargestellt werden.

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Studie, an der insgesamt 44 Patienten teilnahmen. Die Patienten wurden anhand zuvor festgelegter Kriterien für das Vorliegen einer Peritonitis als Ausgangspunkt eines septischen Geschehens in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 umfaßte 32 Patienten, welche diese Kriterien nicht erfüllten, Gruppe 2 zwölf Patienten, bei denen eine Peritonitis als postoperative Komplikation gesichert war. Bei allen Patienten wurde täglich aus allen Drainagen Sekret und gleichzeitig eine Plasmaprobe entnommen. In diesen Proben wurde mittels ELISA-Technik die Cytokinkonzentration von IL-6, IL-1 β , TNF- α und CRP bestimmt.

Im Vergleich der Cytokinlevel fanden sich, unabhängig vom Cytokin, intraperitoneal höhere Konzentrationen als systemisch. Dabei erwies sich die kombinierte Bestimmung von IL-6 und CRP im Plasma als prognostisch aussagekräftigster Faktor hinsichtlich der Unterscheidung, ob bei einem Patienten ein septisches Geschehen vorliegt oder nicht. Die Bestimmung im Peritonealsekret ist der im Plasma unterlegen, da hier nicht eindeutig signifikante Unterschiede gefunden werden konnten.

Die Messung der IL-1 β -Konzentrationen in Plasma und Peritonealsekret zeigt intraperitoneal höhere Cytokinwerte, es ließ sich jedoch weder eine Trennung in Bezug auf die beiden Patientengruppen noch eine prognostische Aussage treffen. Auch die Konzentrationen des TNF- α liegen intraperitoneal höher als die systemisch gemessenen, die Konzentrationskurven im Plasma verlaufen jedoch zwischen den beiden Gruppen annähernd parallel. Interessanterweise liegen die lokal gemessenen TNF- α -Konzentrationen in der Gruppe der Peritonitis-Patienten nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Insgesamt scheint der TNF- α in Ablauf und Koordination der Cytokinkaskade sowie bei reparativen Vorgängen eine wichtige Rolle zu spielen, aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und nicht reproduzierbarer Messungen ist er als prognostischer Faktor im septischen Geschehen jedoch nicht verwertbar.

In einem weiteren Vergleich unterteilten wir die Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis in eine Gruppe, bei welcher die Ursache in einer postoperativen Nahtdehiszenz, und eine andere, bei welcher sie in der Entwicklung eines Abszesses lag. Es zeigte sich, daß in beiden Gruppen ebenfalls die lokal gemessenen Konzentrationen über den systemischen lagen.

Für das IL-6 und den TNF- α zeigten sich sowohl im Plasma als auch im Peritoneum höhere Konzentrationen in der „Abszeßgruppe“. Es ließ sich die Beobachtung machen, daß dabei die Werte des IL-6 im Plasma 1000fach, im Peritonealsekret 100fach höhere Konzentrationen erreichten als der TNF- α , wir vermuten als Ursache hierfür eine Suppression des TNF- α durch das IL-6. Beim CRP lassen sich im Plasma dieselben Beobachtungen wie beim IL-6 und beim TNF- α machen. Im Peritonealsekret jedoch finden sich in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz höhere Konzentrationen. Für das IL-1 β wurden sowohl im Plasma als auch im Peritoneum höhere Cytokinkonzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz nachgewiesen. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß hinsichtlich der Unterscheidung der möglichen Ursachen einer postoperativen Peritonitis die Bestimmung von Cytokinen keine Aussagekraft besitzt.

Ein Vergleich der Cytokinkonzentrationen zwischen den einzelnen operierten Organgruppen (Ösophagus, Magen, Kolon/Rektum, Pankreas) zeigt die höchsten Konzentrationen sowohl im Plasma als auch im Peritonealsekret für das IL-6, während der Vergleich der übrigen Interleukine keine nennenswerten Aussagen erlaubt. Es finden sich dabei in allen Organgruppen deutlich höhere Interleukin-6-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Unsere Studie hat gezeigt, daß die kombinierte Bestimmung von IL-6 und CRP, welche in einigen Kliniken schon routinemäßig durchgeführt wird, die höchste Aussagekraft besitzt. Ein Cytokinmonitoring verschiedener Interleukine zeigte in unserer Studie keine Vorteile.

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2005

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 GESCHICHTE DER PERITONITIS	1
1.2 SEPSIS.....	3
1.2.1 Definition und Pathogenese	3
1.2.2 Klinik und Diagnostik der Sepsis und ihrer Folgeerkrankungen	10
1.2.2.1 Kultur-negative Sepsis/schwere Sepsis/septischer Schock	11
1.2.2.2 Abdominale Sepsis.....	11
1.3 CYTOKINE UND SEPSIS.....	18
1.3.1 Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Sepsis	20
1.3.2 Interleukin-1 β (IL-1 β) und Sepsis.....	21
1.3.3 Interleukin-6 (IL-6) und Sepsis	24
1.4 CYTOKINE UND PERITONEALSEKRETION.....	25
1.5 FRAGESTELLUNG.....	26
2 MATERIAL UND METHODEN.....	28
2.1 PATIENTENGUT UND AUSWAHLKRITERIEN.....	28
2.2 PROBENGEWINNUNG.....	30
2.3 BESTIMMUNGSVERFAHREN	31
2.3.1 Die Bestimmung von IL-1 β	32
2.3.2 Die Bestimmung von IL-6	32
2.3.3 Die Bestimmung von CRP	33
2.3.4 Bestimmung von TNF- α	34
2.4 STATISTISCHE ANALYSE	34
3 ERGEBNISSE.....	37
3.1 IL-6 UND SEPSIS	40
3.2 TNF- α UND SEPSIS	43
3.3 IL-1 β UND SEPSIS	45
3.4 CRP UND SEPSIS	48

3.5	VERGLEICH DES KONZENTRATIONSVERLAUFES DER INTERLEUKINE IM PERITONEALSEKRET UND IM PLASMA BEI PATIENTEN MIT NAHTDEHISZENZ UND ABSZEB.....	50
3.5.1	IL-6.....	50
3.5.2	TNF- α	53
3.5.3	IL-1 β	55
3.5.4	CRP	58
3.6	VERGLEICH DER INTERLEUKINE IM PERITONEALSEKRET UND IM PLASMA IN DEN UNTERSCHIEDLICHEN PATIENTENGRUPPEN	60
3.6.1	Verlauf der Interleukinkonzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Operationen am Ösophagus.....	60
3.6.1.1	Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret.....	60
3.6.1.2	Konzentrationsverlauf im Plasma.....	62
3.6.2	Verlauf der Interleukinkonzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Operationen am Magen.....	64
3.6.2.1	Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret.....	64
3.6.2.2	Konzentrationsverlauf im Plasma.....	66
3.6.3	Verlauf der Interleukin-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Operationen nach Whipple.....	68
3.6.3.1	Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret.....	68
3.6.3.2	Konzentrationsverlauf im Plasma.....	70
3.6.4	Vergleich der Interleukin-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen.....	71
3.6.4.1	Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret.....	71
3.6.4.2	Konzentrationsverlauf im Plasma.....	73
4	DISKUSSION.....	78
4.1	INTERLEUKIN-6	81
4.2	TUMOR-NEKROSE-FAKTOR- α	82
4.3	INTERLEUKIN-1 β	84
4.4	CRP.....	85
4.5	CYTOKINPROFILE IN DEN PATIENTENGRUPPEN MIT NAHTDEHISZENZ UND INTRAABDOMINELLEM ABSZEB	87
4.6	CYTOKINPROFILE DER EINZELNEN ORGANGRUPPEN	88
4.7	ZUSAMMENFASSUNG	90
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	91
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Begriffsdefinitionen der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine	6
Tabelle 2: Begriffsdefinitionen der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (MODS und MOV)	7-8
Tabelle 3: SIRS-Stadium und Organversagen	10
Tabelle 4: Sepsisstadien und Organversagen	10
Tabelle 5: Kultur-negative (= KN) Sepsis und Organversagen.....	11
Tabelle 6: Dysfunktionsstufen von 7 Organsystemen gemessen mit dem Septic Severity Score	14
Tabelle 7: Mannheimer Peritonitis-Index.....	15-16
Tabelle 8: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE II, 1985) und Glasgow Coma Scale.....	16-18
Tabelle 9: Nachweis der Peritonitis und der Keimbeseidung der Peritonealhöhle der einzelnen Patienten	29-30
Tabelle 10: Übersicht über Liegezeiten, Leukozyten, Temperatur und Mannheimer Peritonitis-Index in der Gruppe der Patienten mit und ohne Komplikationen.....	35-36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung zwischen SIRS, Sepsis und Infektion	7
Abbildung 2: Die verschiedenen Ursachen und Ausgänge des primären und sekundären multiplen Organdysfunktionssyndroms (MODS)	8
Abbildung 3: Pathomechanismus der SIRS-/Sepsisentstehung bis zum Multiorganversagen	9
Abbildung 4: Biologische Wirkung von IL-1, IL-6 und TNF- α im Vergleich.....	23
Abbildung 5: Vergleich der Liegezeiten auf der Intensivstation und im Krankenhaus in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis....	38
Abbildung 6: Vergleich der Leukozytenzahlen in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis am ersten postoperativen Tag.....	38
Abbildung 7: Vergleich der Temperaturen in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis am ersten postoperativen Tag.....	39
Abbildung 8: Vergleich des Mannheimer Peritonitis-Index in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis am ersten postoperativen Tag.....	39
Abbildung 9: Konzentrationen des IL-6 im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	41
Abbildung 10: Konzentrationen des IL-6 im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	41
Abbildung 11: Vergleich der Konzentrationen des IL-6 im Plasma und im Peritonealsekret in den beiden Gruppen.....	42
Abbildung 12: Konzentrationen des TNF- α im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	44
Abbildung 13: Konzentration des TNF- α im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	44
Abbildung 14: Vergleich der Konzentrationen des TNF- α im Peritonealsekret und im Plasma in den beiden Gruppen.....	45
Abbildung 15: Konzentrationsverlauf des IL-1 β im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	46
Abbildung 16: Konzentrationsverlauf des IL-1 β im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	47
Abbildung 17: Vergleich der Konzentrationen des IL-1 β im Peritonealsekret und im Plasma	

in den beiden Gruppen.....	47
Abbildung 18: Vergleich der Konzentrationen des CRP im Peritonealsekret und im Plasma in beiden Gruppen.....	49
Abbildung 19: Konzentrationsverlauf des CRP im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	49
Abbildung 20: Konzentration des CRP im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis.....	50
Abbildung 21: Konzentrationsverlauf des IL-6 im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	52
Abbildung 22: Konzentrationsverlauf des IL-6 im Plasma in der Gruppe der Patienten mit Nahtinsuffizienz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	52
Abbildung 23: Vergleich der Konzentrationen des TNF- α im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	54
Abbildung 24: Vergleich der Konzentrationen des TNF- α im Plasma in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	55
Abbildung 25: Vergleich der Konzentrationen des IL-1 β im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	57
Abbildung 26: Vergleich der Konzentrationen des IL-1 β im Plasma in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	57
Abbildung 27: Vergleich der Konzentrationen des CRP im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	59
Abbildung 28: Vergleich der Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.....	60
Abbildung 29: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der am Ösophagus operierten Patienten.....	62
Abbildung 30: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der am Ösophagus operierten Patienten.....	64
Abbildung 31: Verlauf der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der am Magen operierten Patienten.....	66
Abbildung 32: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der am Magen operierten Patienten.....	67
Abbildung 33: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit Operation nach Whipple.....	69
Abbildung 34: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit Operationen nach Whipple.....	71
Abbildung 35: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen.....	73
Abbildung 36: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen.....	75
Abbildung 37: Übersicht über den Kurvenverlauf der Interleukine im Peritonealsekret innerhalb der einzelnen Organgruppen.....	76
Abbildung 38: Übersicht über den Kurvenverlauf der Interleukine im Plasma innerhalb der einzelnen Organgruppen.....	77

Abkürzungsverzeichnis

ACCP/SCCM:	American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine
ANV:	akutes Nierenversagen
APACHE:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score
ARDS:	Adult respiratory distress syndrome
art. pH:	Arterieller pH
CAPD:	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
DIC:	Disseminierte intravasale Koagulopathie
E.:	Escherichia
ELAM:	Endothelial leukocyte adhesion molecule
ELISA:	Enzym-linked-immuno-assay
ERCP:	Endoskopische retrograde Cholecysto-Pankreatikographie
FiO ₂ :	Konzentration des O ₂ in der Inspirationsluft
ICAM:	Intercellular adhesion molecule
IL 1-18:	Interleukine 1 bis 18
i. v.:	Intravenös
K ⁺ :	Kalium
KN:	Kultur-negativ
Kom.:	Komplikation
Krea.:	Kreatinin
LDH:	Laktatdehydrogenase
µl:	Mikroliter
ml:	Milliliter
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
MODS:	Multiorgan dysfunktionssyndrom
MOV:	Multiorganversagen
MPI:	Mannheimer Peritonitis-Index
Na ⁺ :	Natrium
NIBSC:	National Institute for Biological Standards and Control
nm:	Nanometer
NO:	Stickstoffmonoxid
NYHA IV:	New York Heart Association, Grad IV
PAF:	Plättchenaktivierender Faktor
PEEP:	Positiver endexpiratorischer Druck
pg:	Pikogramm
pO ₂ :	Sauerstoffpartialdruck
PT:	Prothrombinzeit
PTT:	Partielle Thromboplastinzeit
rpm:	Rotations per minute
RR:	Blutdruck nach Riva-Rocci in mmHg
SGOT:	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SIRS:	Systemic Inflammatory Response Syndrome
spec.:	Species
Staph:	Staphylococcus
Strept.:	Streptococcus
TNF- α :	Tumornekrose-Faktor- α
WHO:	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Peritonitis

Die Geschichte der Chirurgie ist beinahe so alt wie die Menschheit selbst; dabei ist die Geschichte der Peritonitis eng mit der Abdominalchirurgie und ihrer Entwicklung verbunden. Bereits im Jahre 2000 v.Chr. findet man schriftliche Beweise chirurgischer Tätigkeit in Mesopotamien, Ägypten und Griechenland (66).

Die Chirurgie war zunächst Teil der Unfall- und Kriegschirurgie. Zu dieser Zeit entstehen auch erste pathologische Beschreibungen von Wunden, Tumoren und Ulcera. Allerdings dauert es bis in das Zeitalter des Römischen Reiches mit seinen Vertretern Celso, Galeno, Asklepiion und Temisone, bis Krankheit als „Änderung verschiedener Körperbestandteile“ und nicht als „göttlicher Wille“ angesehen wird und operative Eröffnungen der Bauchhöhle, die zuvor wegen der Furcht vor tödlichen Infektionen und aus Mangel an persönlicher und allgemeiner Erfahrung nicht durchgeführt wurden, erstmals in Erwägung gezogen werden. Im 5.-4. Jahrhundert v. Chr. erschien Hippokrates' „Corpus hippocraticum“ mit dem Teil „De Chirurgica“ – dies ist eine der ersten Sammlungen von Beschreibungen chirurgischer Eingriffe zu jener Zeit. Schon hier beschreibt er das klinische Bild einer Peritonitis sehr eindrücklich:

„Der Patient zeigt ein krankes, verfallenes Aussehen, die Nase ist spitz, die Schläfen eingefallen, die Augen liegen tief, sind haloniert und matt, der Gesichtsausdruck ängstlich, die Zunge borkig belegt, die Haut matt glänzend. Der Patient vermeidet jeden Lagewechsel und atmet oberflächlich, die Bauchdecken sind bretthart mit reflektorischer Muskelabwehr, Darmgeräusche sind nicht zu hören. Der Puls ist schnell und klein.....Eine harte und schmerzhafte Anschwellung im Bereich des Hypochondrium ist sehr schlimm, falls sie sich über das gesamte Hypochondrium erstreckt. Solche Anschwellungen im Beginn des Fiebers zeigen die Gefahr des baldigen Todes an (66).“

Hippokrates vertritt die Hypothese, daß die systemische Reaktion und generalisierte Erkrankung, ausgehend von einer lokalen Verletzung, durch Fäulnis des Gewebes und der dadurch freigesetzten Toxine verursacht wird. Diese Hypothese blieb als pathophysiologische Erklärung bis in das 19. Jahrhundert bestehen (52).

In der Behandlung der Peritonitis folgte man den Hinweisen aus der Natur und ahmte spontane Abzseßeröffnungen über den Nabel, Uterus oder Vagina nach. Auch fortgeleitete tumoröse fluktuierende Abszesse über Leber, Milz, rechten Unterbauch und Nieren wurden durch

Punktion, Inzision und Spülung behandelt. Bei Verletzungen des Darms wurden die Anteile gesäubert, mit Wasser und Öl bestrichen und reponiert (1).

Während der Renaissance und des 17. Jahrhunderts gab es zahlreiche Verbesserungen im Bereich der Operationstechniken, und viele Operationen wurden erstmals durchgeführt (66), trotz dieser Verbesserungen gab es aber noch keine suffizienten Methoden zur Verhinderung von Wundinfektionen. Erkenntnisse im Bereich der Peritonitis erlangte man durch Operationen an unkomplizierten, primär oder postoperativ infizierten Ovarialzysten, perityphilitischen Abszessen, Appendektomien, Perforationen im Magen-Darm-Trakt sowie durch die Behandlung äußerer Verletzungen und hämatogener Infektionen (75). Alle diese Forschungen geschahen jedoch noch unter der Vorstellung, daß die Übertragung eines putriden Giftes, als Therapie der Sepsis, verhindert werden könnte.

Das 18. Jahrhundert war gekennzeichnet durch methodische und systematische Forschung, und die Chirurgie wurde durch zahlreiche neue pathologisch – anatomische Erkenntnisse verbessert; zum Beispiel wurde zu dieser Zeit erstmals der Blutkreislauf durch William Harvey beschrieben (66). Das Problem der Wundinfektion war aber immer noch ungelöst.

Im 19. Jahrhundert verhalfen einige Forscher der Chirurgie zu großem Aufschwung und verbesserten maßgeblich die Prognose chirurgischer Eingriffe: G.T. Jackson, W.T. Morton, J.Y. Simpson und J.P. Semmelweis mit ihren Untersuchungen über Hämostase, Anästhesie, Antisepsis und Blutzirkulation (66). Mit dem Nachweis von Bakterien um 1860 gelang Pasteur und Koch eine rationale Erklärung der Sepsis. Nun wurde die Vergiftung des Organismus nicht mehr auf die Übertragung putriden Stoffe zurückgeführt, sondern als Ergebnis einer „Vergiftung durch Toxine, Toxalbumine, Fermente und andere Produkte bakterieller Zersetzung, also als septische Intoxikation,“ angesehen (52).

1876 kam es unter der Leitung von Wegner erstmals zu ausgedehnten experimentellen Untersuchungen zur Peritonitis. Die wichtigsten Erkenntnisse waren hierbei unter anderem:

„Der frühe postoperative Tod ist Folge eines septischen Schocks, nach massiver peritonealer Resorption durch Überflutung des Blutes durch Toxine, der späte Tod ist Folge einer Sepsis (somit der eigentlichen Peritonitiskrankheit) das Tempo der Resorption entspricht dem einer intravenösen Injektion die Fläche des Peritoneums entspricht der Körperoberfläche es besteht eine enge Verbindung zwischen Brust- und Bauchhöhle (75;92).“

Anhand dieser Forschungsergebnisse wurden der hohe Krankheitswert und die Ausdehnungsmöglichkeiten einer Peritonitis erstmals kalkulierbar. Doch auch diese Neuerungen brachten nicht die erwünschten Erfolge in der Therapie der Sepsis. In der Folge wurden Instrumente und Nahtmaterial verbessert und Antibiotika entwickelt; Operationen verloren - auch aufgrund der stetig zunehmenden Erfahrung der Operateure - ihren dramatischen Charakter und erlaubten eine bessere Wund- und Krankenversorgung.

Trotz allem aber konnte - und kann bis heute - das hohe Risiko für den Patienten, das von einer Peritonitis ausgeht, nicht nachhaltig gesenkt werden.

1.2 Sepsis

1.2.1 Definition und Pathogenese

Das Krankheitsbild der Sepsis ist eine häufige Ursache postoperativer Komplikationen, dessen Inzidenz in den letzten 20 Jahren angestiegen ist. Nach den Todesfällen in Folge kardiovaskulärer Erkrankungen zählt das Krankheitsbild der Sepsis zu den häufigsten Todesursachen auf der Intensivstation (1;50). Dabei ist pro Jahr mit einer halben Million Erkrankter in den USA, in Deutschland mit 75.000 jährlich zu rechnen (50;61), etwa 10 von 1.000 stationären Patienten entwickeln im statistischen Mittel eine Sepsis. Die Ursachen hierfür sind zahlreich: Dank der Fortschritte in der Medizin werden immer mehr schwerkranke und auch ältere Patienten als Risikogruppen operiert. Die Zahl der erfolgreichen Operationen an schwerkranken und polytraumatisierten Patienten sowie der erfolgreichen Reanimationen hat in den letzten Jahren zugenommen. Dabei ist vor allem die Anwendung von hochpotenten, ein breites Spektrum abdeckenden Antibiotika, Immunsuppressiva sowie invasiven diagnostischen und therapeutischen Verfahren zur Routine geworden: intravasale Katheter zum Monitoring und zur parenteralen Ernährung, endotracheale Intubationen und extrakorporaler Organersatz gehören heute zu alltäglichen Methoden auf einer Intensivstation. Diese therapeutischen Maßnahmen haben die Überlebensrate der Patienten maßgeblich verbessert und ermöglichen heute eine optimale Versorgung, doch bieten sie ebenfalls den Boden für die Entwicklung einer Sepsis bzw. des systemischen Entzündungsreaktionssyndroms (SIRS). Dabei liegt die Mortalität der Sepsis zwischen 10 – 90 % (22). Die Ursache für diese stark divergierenden Zahlen liegt darin, daß es keine einheitliche Definition und Terminologie des Begriffes Sepsis gibt (16).

Dabei unterlag die Definition des Begriffes Sepsis in den letzten Jahren einem Wandel. Eine bis in die achtziger Jahre hinein anerkannte Definition der Sepsis stammt von Hugo Schottmüller aus dem Jahre 1914:

„Wir definieren also: Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb eines Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, daß durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden (74).“

Lange Zeit herrschte Uneinigkeit darüber, welche Begriffe und Definitionen geeignet waren, das Krankheitsbild der Sepsis oder die verschiedenen Stadien einer Infektion adäquat zu beschreiben. Begriffe wie z. B. „Bakteriämie“, „Septikämie“, „Sepsis“, „Sepsis – Syndrom“ oder „septischer Schock“ wurden oft sehr unterschiedlich definiert, überlappend und uneinheitlich benutzt – dies führte zu einem verwirrenden und oft auch unpräzisen Verständnis von Sepsis und ihren Folgeerkrankungen (14).

Die Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, daß sepsisähnliche Zustände sowohl durch infektiöse, als auch nicht-infektiöse Ereignisse ausgelöst werden können. Wichtig ist die Erkenntnis, daß die systemische Reaktion des Körpers auf der Aktivierung einer Mediatorenkaskade beruht, welche durch beide Arten der oben genannten Ereignisse ausgelöst werden kann. Exogene oder endogene Auslöser dieser systemischen Reaktion können zum Beispiel primär schwere Traumata, große Operationen, hypoxische Bedingungen mit Reperfusion oder auch akute schwere Erkrankungen wie z.B. die Pankreatitis oder die Verbrennungskrankheit sein (16;57).

Ein monokausaler Zusammenhang zwischen Bakteriämie und konsekutiver Sepsis ist damit nicht mehr aufrechtzuerhalten. Es gilt als allgemein anerkannt, daß es sich bei der Sepsis um die systemische Antwort des Körpers auf eine mikrobielle Infektion, unabhängig davon, ob die Infektion viraler, parasitärer oder fungaler Genese ist, handelt. Dies bedeutet, daß das Krankheitsbild der Sepsis eine systemische, toxinvermittelte und mediatorinduzierte Erkrankung mit einer pathogenetisch uniformen Endstrecke ist.

Folgende Definition wird daher heute favorisiert:

„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Folge der Aktion pathogener Keime und ihrer

Produkte (Toxine), die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslöst (77).“

Im Gegensatz zur vormals herrschenden Ansicht verankert diese Definition die Ätiologie, den anerkannten Pathomechanismus und den klinischen Endzustand des septischen Prozesses und stützt sich dabei auf die fünf Grundpfeiler des septischen Prozesses:

- Der Infektionsherd oder die Infektionsquelle als Ausgangspunkt [septischer Fokus],
- Die Invasion pathogener Keime und toxischer Keimprodukte (Endo- und Exotoxine) [Invasion],
- Die Bildung und Aktivierung von Mediatoren [Mediatorexplosion],
- Die Zellfunktionsstörung und morphologische Destruktion von Zellmembranen und Zellstrukturen als Grundlage der Organschädigung [Zellschädigung],
- Multiorganinsuffizienz als deren klinischer Ausdruck und Multiorganversagen als Endpunkt des septischen Prozesses [Multiorganversagen].

1991 traf sich das Komitee der ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) zur einer Konsensus-Konferenz, um eine einheitliche, verbindliche und für alle Patienten gültige Definition der Sepsis und ihrer Folgeerkrankungen zu erarbeiten. Bei dieser Konferenz wurde der Sammelbegriff des SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), der heute international gebräuchlich ist, eingeführt. Er beschreibt die Antwort des Körpers auf die Vielzahl der verschiedenen Noxen. Die Diagnose eines SIRS darf gestellt werden, wenn zwei der folgenden Bedingungen klinisch erfüllt sind:

- Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$,
- Tachykardie >90 Schläge/min,
- Tachypnoe >20 Atemzüge/min oder
- $\text{PaCo}_2 <32$ mmHg,
- Leukozyten $>12\,000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ oder $>10\%$ Stabkernige.

Ist das Syndrom der systemischen Entzündung durch eine in der Blutkultur positiv nachgewiesene Infektion ausgelöst, so spricht man von einer Sepsis.

- Infektion: Die lokal entzündliche Reaktion auf das Eindringen oder die Anwesenheit von Mikroorganismen in sonst sterilen Geweben.
- Bakteriämie: Die Anwesenheit intakter Bakterien im Blut (analog hierzu Virämie, Fungämie etc.).
- Systemisch Inflammatorisches Reaktionssyndrom (SIRS): Die systemische, durch Mediatoren induzierte Reaktion auf eine Vielzahl von infektiösen und nicht infektiösen Schädigungen.
- Infektionsbedingtes SIRS (= Sepsis): Systemisch Inflammatorisches Reaktionssyndrom bei infektiöser Ursache.
- Nicht infektiöses SIRS: Systemisch Inflammatorisches Reaktionssyndrom nach nicht-infektiöser Schädigung (z.B. nach Pankreatitis, Trauma, etc.).

Tab. 1: Begriffsdefinitionen der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine

Die Krankheitsbilder des infektiösen und des nicht-infektiösen SIRS können klinisch grob in drei Schweregrade unterteilt werden:

- Unkompliziert: Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}$,
Tachycardie >90 Schläge/min,
Tachypnoe >20 Atemzüge/min oder
PaCo₂ <32 mmHg,
Leukozyten $>12\ 000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ oder $>10\%$ Stabkernige.
- Schwer: Wie oben, plus:
Organdysfunktion oder –hypoperfusion oder Hypotension
(Organdysfunktion oder Hypotension können sich manifestieren als –
sind aber nicht beschränkt auf – Laktatazidose, Hypoxie, Oligurie oder
akute Veränderung der Bewusstseinslage).
- Schock: Wie oben, plus:
persistierende Hypotension trotz adäquater Volumenzufuhr
(in diese Kategorie fallen auch Patienten, die infolge inotroper oder
vaso-aktiver Substanzen nicht mehr hypotensiv sind).
- Hypotension: Ein systolischer Blutdruck von <90 mmHg oder eine Reduktion von
 >40 mmHg vom Ausgangswert beim Fehlen anderer Ursachen.
- Septikämie sowie Sepsis - Syndrom werden ersatzlos gestrichen.

Dies bedeutet, daß eine Entzündung eine vom Immunsystem getragene und von Mediatoren übermittelte Reaktion des Organismus ist, die das Ziel hat, die exogen oder endogen ausgelösten Entzündungsreize zu beseitigen. Eine bakterielle Infektion ist also keine *conditio sine qua non* für das klinische Bild einer Sepsis, andersherum schließt der Nichtnachweis von Bakterien im Blut nicht aus, daß trotzdem eine Infektion die Ursache ist.

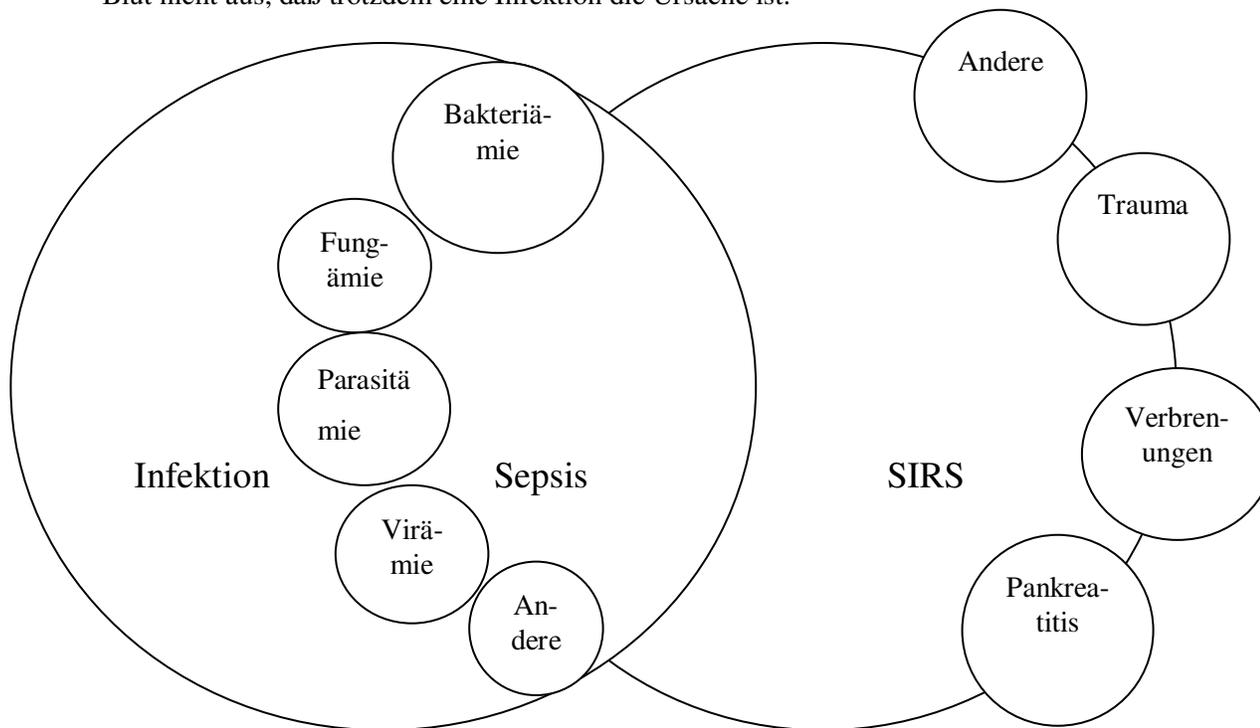


Abb. 1: Beziehung zwischen SIRS, Sepsis und Infektion, mod. nach der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine

Zudem werden auch die Begriffe des Multiorgan dysfunktionssyndromes (= MODS) und des Multiorganversagens (= MOV) erläutert. Die nachfolgende Tabelle und die Abbildung verdeutlichen dabei die Zusammenhänge der beiden Begriffe.

<p>MODS: Die kompensierte latente Minderperfusion mehrerer Organsysteme durch ein persistierendes SIRS mit Mikrozirkulationsstörungen und Endothelschäden, die sich dadurch äußert, daß die Organsysteme keine Homöostase aufrechterhalten können. Es handelt sich dabei um einen kontinuierlichen Prozeß.</p> <p>Primäres MODS: Ergebnis eines genau definierten Ereignisses, welches sofort und direkt zu der Dysfunktion der Organsysteme geführt hat (z.B. Lungenkontusion nach Trauma, akutes Nierenversagen nach Rhabdomyolyse, etc.).</p>
--

Sekundäres MODS: Ergebnis einer Reaktion des Körpers, welches sich nach dem auslösenden Ereignis erst nach einer Latenzzeit ausbildet (z.B. als Endzustand einer Sepsis infolge der überschießenden Aktivierung der Mediatorenkaskade).

MOV: Terminales Stadium des MODS mit Organversagen bzw. medikamentös oder apparativ unterstützungspflichtiger Funktionseinschränkung von mehr als drei Organsystemen.

Tab. 2: Begriffsdefinitionen der Konsensus-Konferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine (MODS und MOV)

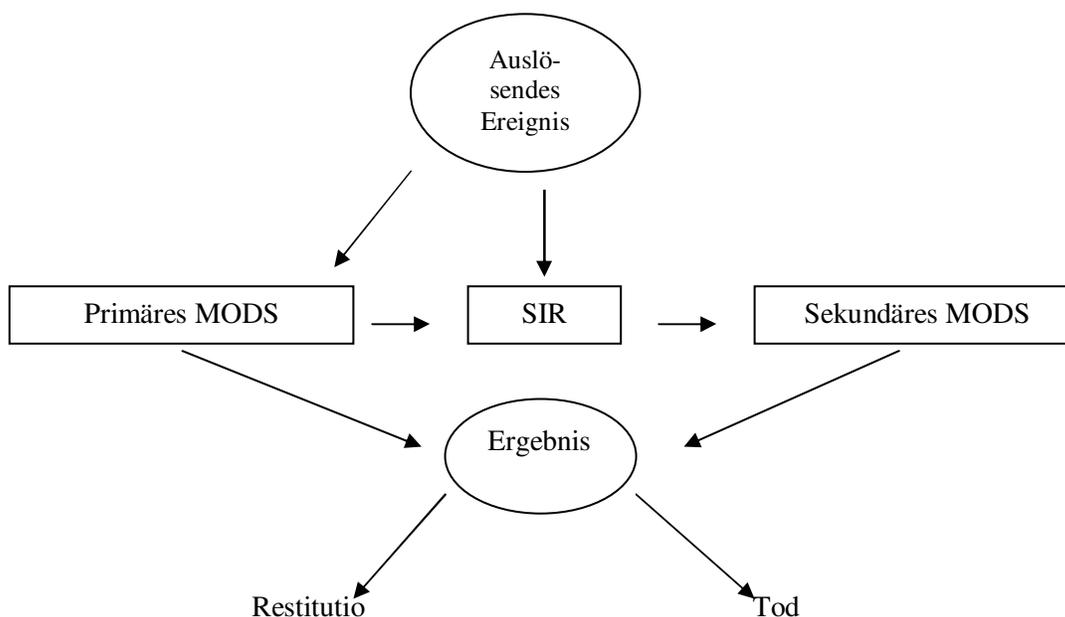


Abb. 2: Die verschiedenen Ursachen und Ausgänge des primären und sekundären multiplen Organdysfunktionssyndroms (MODS) (16)

Diese Definitionsbestimmungen sowie das Verständnis der Pathogenese der Sepsis (s. Abb. 3) und ihrer Folgeerkrankungen sind zudem insbesondere vor dem Hintergrund der zunehmenden Morbiditäts- und Mortalitätsrate von Bedeutung, um Patientengruppen, Daten und Statistiken klinischer Untersuchungen vergleichen zu können, welches eine unabdingbare Voraussetzung für die Überprüfung neuer Therapie- oder Diagnostikverfahren darstellt.

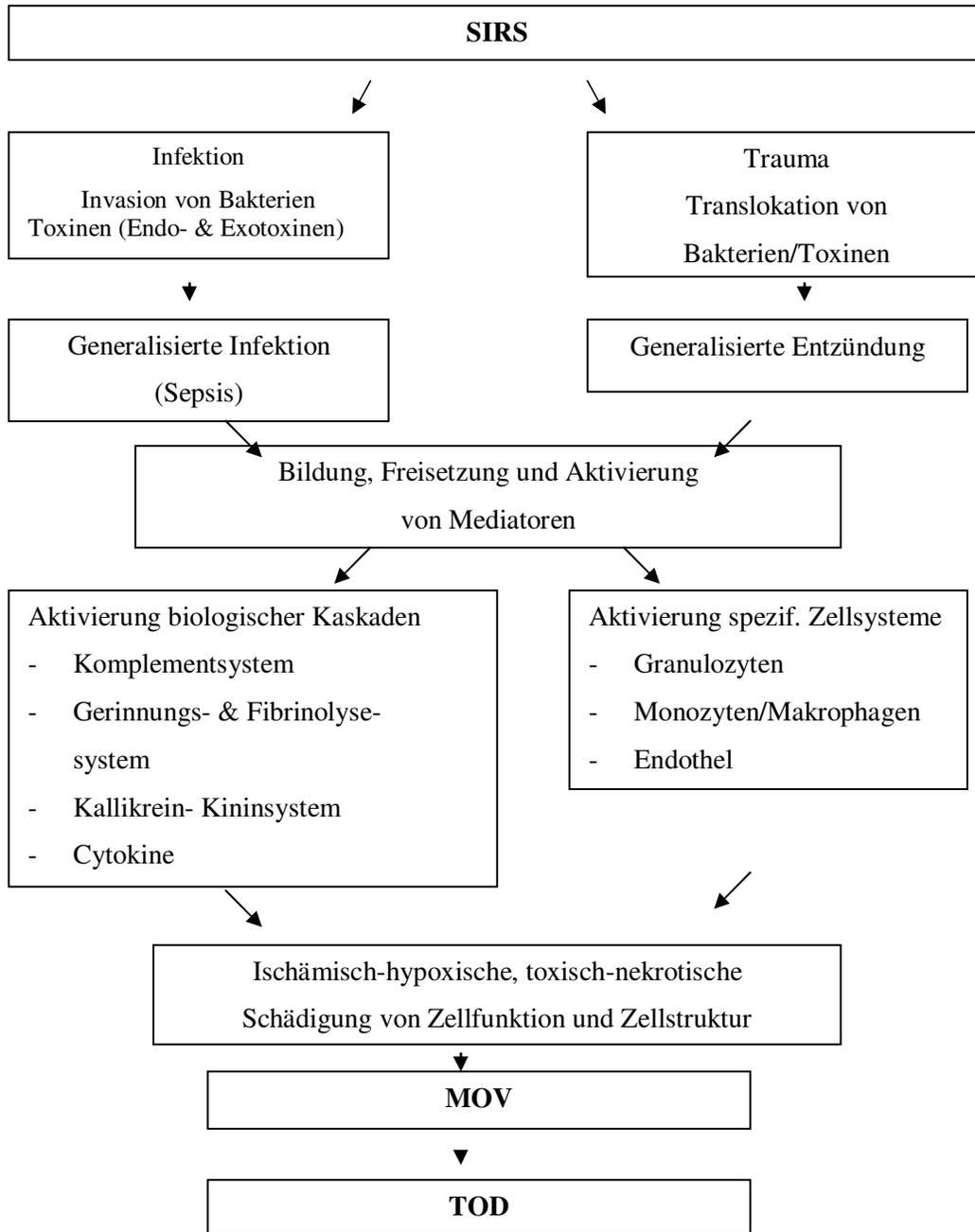


Abb. 3: Pathomechanismus der SIRS-/Sepsisentstehung bis zum Multiorganversagen (94)

1.2.2 Klinik und Diagnostik der Sepsis und ihrer Folgeerkrankungen

Postoperativ auftretende klinische Anzeichen wie Fieber, Leukozytose, Blutdruckschwankungen oder akute Veränderungen des mentalen Zustandes des Patienten weisen häufig auf eine Komplikation hin und wurden in der Definition der Konsensus-Konferenz verankert, um einen Zeitpunkt festlegen zu können, wann die Diagnose SIRS/Sepsis, schwere Sepsis oder septischer Schock gestellt werden muß.

Rangel-Frausto (71) konnte 1995 eine für klinische Verhältnisse relevante Proportionalität zwischen der Anzahl der klinischen Symptome und der Schwere des SIRS – verdeutlicht am Prozentsatz von Organversagen – ableiten (s. Tab.3).

SIRS [%]	ARDS [%]	DIC [%]	ANV [%]	Schock [%]
2 Kriterien	2	8	9	11
3 Kriterien	3	15	13	21
4 Kriterien	6	19	19	27

Tab. 3: SIRS-Stadium und Organversagen (50)

Analog zu den Daten im Rahmen eines SIRS gibt es auch Daten über die Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines Organversagens in einem bestimmten Sepsisstadium.

Stadium	ARDS [%]	DIC [%]	ANV [%]	Schock [%]
Sepsis	6	16	19	20
Schwere Sepsis	8	18	23	28
Septischer Schock	18	38	51	100

Tab. 4: Sepsisstadien und Organversagen (50)

Im Gegensatz zu diesen eindeutigen klinischen Zeichen gibt es in der alltäglichen Routine aber auch oft grenzwertige, nicht mit diesen Kriterien einhergehende Situationen, welche im Rahmen der Konsensus-Konferenz ebenfalls abgehandelt wurden.

1.2.2.1 Kultur-negative Sepsis/schwere Sepsis/septischer Schock

Nicht selten werden unter klinischen Bedingungen Situationen angetroffen, die das Bild eines SIRS, einer schweren Sepsis oder gar eines septischen Schocks erkennen lassen, ohne daß eine vermutete oder klinisch offensichtliche Infektion nachgewiesen werden kann. Hauptursache hierfür ist eine oftmals bereits begonnene Antibiotikatherapie trotz einer fehlenden positiven Blutkultur und eine damit fehlende eindeutige Identifizierung eines Erregers, beziehungsweise eine fehlende Anfertigung eines effizienten Resistogrammes. Für diese Sonderfälle wurde die Definition der/des Kultur-negativen Sepsis/schweren Sepsis/septischen Schocks eingeführt. Auch bei den Kultur-negativen Formen der Sepsis besteht eine starke Korrelation zwischen dem Stadium und dem Auftreten von Organversagen.

Stadium	ARDS [%]	DIC [%]	ANV [%]	Schock [%]
Sepsis KN	3	20	5	27
Schwere Sepsis KN	4	17	16	22
Septischer Schock KN	18	38	38	100

Tab. 5: Kultur-negative (= KN) Sepsis und Organversagen (50)

1.2.2.2 Abdominale Sepsis

In dieser Arbeit wird der Beobachtungsschwerpunkt auf den Fällen von Sepsis liegen, deren Ursache in der Abdominalhöhle liegt. Es gibt zahlreiche Ätiologien der abdominalen Sepsis, z.B. Traumata (Verletzungen, Operationen => Anastomoseninsuffizienz, akzidentelle Verletzungen, endoskopische Untersuchungen), Perforationen intestinaler oder gastraler Ulcera oder Karzinoma, Appendizitis, Divertikulitis, Meckel'sche Divertikulitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, infektiöse Darmerkrankungen, intestinale Ischämie, Abszesse, retroperitoneale Entzündungen (z.B. nach Pankreatitis) oder auch eine akute Cholecystitis mit konsekutivem Empyem oder einer Ischämie der Gallenblase.

Der Prozeß beginnt zunächst lokalisiert, doch aufgrund der Anatomie der Peritonealhöhle breitet sich das infektiöse Material schnell aus, bis es durch das Mesothel des Peritoneums resorbiert worden ist und über lymphatische Wege abtransportiert wird. Dabei kommt es zu einer massiven Entzündungsreaktion in der Peritonealhöhle mit der Freisetzung von Cytokinen,

Leukocyten und anderen Bestandteilen der Infektabwehr, die sowohl lokalisierte, als auch systemische Veränderungen verursachen. Zu den lokalen Auswirkungen zählen ein paralytischer Ileus oder, dies ist aber selten, Diarrhoe. Ist es erst einmal im Rahmen der Entzündungsreaktion zu einer Fibrinbildung gekommen, kommt es oft sekundär zu intestinalen Obstruktionen. Systemische Auswirkungen zeigen sich in Form von Hypovolämie und Hypoxie, einer überschießenden gegenregulatorischen Hormonaktivität als Antwort auf den Streß und Endorganschädigungen (z.B. akutes Nierenversagen).

Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen abdominaler Sepsis und konsekutivem Multiorganversagen aufgezeigt haben (27;33;80). Dabei stellten die Autoren fest, daß das Multiorganversagen die klinische Folge einer andauernden intraabdominellen Infektion ist und das Abdomen als primärer Ausgangspunkt des MODS angesehen werden muß (27;33).

Das Organversagen im Laufe einer abdominalen Sepsis ist sowohl von diagnostischer, als auch von prognostischer Bedeutung. Bereits die Funktionsstörung eines Organsystems kann die erste klinische Manifestation einer Sepsis sein und ist Folge der Invasion von Keimen, Toxinen und der Mediatorbildung. Da es sich bei der Ausbildung eines MODS um einen kontinuierlichen Prozeß handelt, kann es mit Progression des Krankheitsverlaufes bis zum multiplen Organversagen kommen.

Einige Autoren beschreiben dabei eine bevorzugte Reihenfolge des Organausfalls beim MODS. Goris et al. findet in seiner Studie bei Patienten mit MODS nach Trauma, Peritonitis und Sepsis folgende Reihenfolge: 1. Pulmonalversagen, 2. Leberversagen, 3. Nierenversagen, 4. Herz-Kreislauf-Versagen (36).

Bartels et al. erklären dies mit der Funktion der Lunge als Filterorgan und ihrer starken Reaktion im Rahmen des Ablaufs der Mediatorokaskade. Zudem wird eine kombinierte Wirkung vom Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-1 auf die Lunge beschrieben (6).

Die Prognose des manifesten MODS ist nach wie vor, bei einer Mortalitätsrate von 50 – 90 %, schlecht (7;36;90). Knaus et al. (51) fanden in ihrer Studie heraus, daß das Persistieren eines Organversagens von drei oder mehr Organen bei Patienten einer Intensivstation über einen Zeitraum länger als drei Tage immer mit dem Tod des Patienten endet. Fry et al. (33) sprechen sogar von einer 74%-igen Mortalität chirurgischer Patienten mit einem Organversagen mindestens zweier Organsysteme.

Diese hohen Mortalitätsraten erklären die zahlreichen Versuche, suffiziente diagnostische Verfahren zu etablieren.

In den typischen Fällen einer Sepsis wird die Diagnose heute zumeist klinisch gestellt. Oft finden sich in der Anamnese bereits Hinweise auf die Ursache, z. B. Operationen oder Gewichtsverlust und Obstipation bei karzinomatösen Veränderungen. Gerade bei einer abdominalen Sepsis finden sich sowohl lokale Symptome wie kontinuierliche Schmerzen, Druckempfindlichkeit, Veränderungen der Darmmotilität oder fehlende Darmgeräusche, als auch systemische Zeichen der Entzündung in Form von Fieber, Tachycardie oder, in schweren Fällen, Hypovolämie und Hypotension.

Abhängig von der Lokalisation des entzündlichen Geschehens können die Ergebnisse der Blut- und Blutgasuntersuchungen normal sein, gelegentlich findet sich eine Erhöhung des Kreatinins, des Harnstoffes oder es zeigt sich eine metabolische Azidose. Finden sich in einer Blutkultur viele Anaerobier oder gram-negative Keime, lenkt dies den Verdacht auf eine abdominale Ursache.

Zur weiteren diagnostischen Abklärung werden heute das Röntgen, das CT, die Sonographie oder auch die ERCP als bildgebende Verfahren eingesetzt. Das Röntgen hat sich dabei als die schnellste, praktikabelste und kostengünstigste Alternative erwiesen, um freie Luft im Abdomen nachzuweisen. In Kombination mit einer Kontrastmittelgabe dient das Röntgen zum Nachweis einer Nahtinsuffizienz. Bei septischen Patienten ist die häufigste Indikation für abdominelle Aufnahmen die Suche nach einer verborgenen infektiösen Quelle. Vor diesem Hintergrund ist das Röntgen durch die Sonographie und das CT verdrängt worden. Im Gegensatz zum CT ist die Sonographie, obwohl kostengünstig und schnell durchführbar, gerade im abdominalen Bereich, durch Darmgase oder Operationsnarben, sehr störanfällig und die Untersuchungsergebnisse variieren abhängig vom Untersucher (10). Zum Nachweis eines Abzesses im abdominalen Bereich ist deshalb heute ein Kontrastmittel-CT das Mittel der Wahl.

Ein weiterer Versuch, eine Systematisierung in der Diagnosestellung und eine bessere Prognoseeinschätzung des Patienten zu erreichen, war die Einführung verschiedener Scoringsysteme.

Für die Erfassung des Schweregrades einer Sepsis wurden spezielle Sepsis-Scores entwickelt. Zu den numerischen Scores zählen der Sepsis Score (28) und der Septic Severity Score (81), die sich im Aufbau deutlich voneinander unterscheiden:

Beim Septic Severity Score wird das Ausmaß der Funktionsstörungen der sieben Organsysteme (Lunge, Herz-Kreislauf, Niere, Gerinnungssystem, Leber, Gastrointestinaltrakt und zentrales Nervensystem) anhand von Labor- und klinischen Befunden ermittelt. Pro Organsystem wird dabei ein Wert von 1 (= niedriges Risiko) bis 5 (= hohes Risiko) vergeben. Die Summe der

Quadrate der drei höchsten Einzelscores ergibt dann den Gesamtscore. Durch die Quadrierung wird dem exponentiellen Anstieg der Letalität bei fortschreitendem Organversagen Rechnung getragen. Die Anwendung dieses Scores gestaltet sich etwas schwierig, da exakte Angaben zu den Funktionsstörungen fehlen (65).

System	Grad der Dysfunktion				
	1	2	3	4	5
Lunge	O ₂ , Maske	Intubation, kein PEEP	PEEP 0-10%	PEEP>10% pO ₂ >50mmHg	Maximal PEEP pO ₂ <50mmHg
Niere	Krea. mg/dl 1,5 –2,5	Krea. 2,6 –3,5	Krea. >3,6;Urinvol. normal	Krea. >3,6;Urinvol. 20-50ml/h	Krea. >3,6;Urinvol. 20ml/h
Gerinnung	Ekchymosen; PT, PTT und Thrombozyten normal	PTT 45-65s PT 12-14s	PTT>14s PT>50s Thrombozyten 10-20.000/mm ³	PTT und PT erhöht Thrombozyten 20.000/mm ³	Blutung, FSP und Euglobulin erhöht
Herz- Kreislauf	leichte Hypo- tension	livide, modera- te Hypotension	Vasopressoren leichte Dosie- rung	Vasopressoren mittlere Dosie- rung	starker Blut- druckabfall trotz Vasop.
Leber	LDH & SGOT erhöht, Bilirub. normal	Bilirubin 1,5-2,5 mg/dl	Bilirubin 2,6-4,0 mg/dl	Bilirubin 4,9-8,0 mg/dl	Präkoma, Bilirubin >8,0 mg/dl
Gastrointes- tinaltrakt	leichter Ileus	moderater Ileus	schwerer Ileus	Blutung aufgr. erosiver Gastritis	Mesenterial- venen- thrombose
ZNS	schläfrig	desorientiert	irrational	hyporeaktiv	Koma

Tab. 6: Dysfunktionsstufen von 7 Organsystemen gemessen mit dem Septic Severity Score (55)

Der Sepsis Score verbindet Informationen aus folgenden Bereichen: lokale Effekte der Infektion (z.B. lokalisierte oder generalisierte Peritonitis), Grad der Temperaturerhöhung, sekundäre Effekte der Sepsis (z.B. akutes Nierenversagen) und Laborwerte. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Einzelscores. Auch bei diesem Index sind die klinischen Befunde wiederum nicht eindeutig definiert, so daß eine Anwendung zum einen sehr schwierig und zum anderen auch sehr uneinheitlich ist.

Ein weiterer Sepsis-Score ist der Sepsis Index of Survival, bei dem, im Gegensatz zu den beiden vorher genannten, die Akutehaseproteine Komplementfaktor B und α_1 -Glykoproteinsäure mit dem Sepsis-Score in einer Formel stehen und mit dem Gewicht multipliziert werden. Bei diesem Index wiederum ist die klinische Anwendung aufgrund der Tatsache, daß Parameter ermittelt werden müssen, die routinemäßig nicht bestimmt werden würden, kaum geeignet.

Ein Index, der aus der Summe der zum Operationszeitpunkt bestimmten Parameter errechnet wird, ist der empirische Peritonitis-Index. Faktoren, die ermittelt werden, sind: Lebensalter, allgemeine und spezielle Risikofaktoren, Art, Grad und Ausmaß der Peritonitis (55). Dieser Peritonitis-Index erlaubt eine Aussage über den Patientenzustand zu Therapiebeginn, eine individuelle Patientenprognose und ein verbessertes Therapiekonzept, ist als Verlaufparameter aber eher weniger geeignet.

Nach zahlreichen Studien, die die verschiedenen Scores miteinander verglichen haben, gibt es zwei, die sich als die beiden gebräuchlichsten Peritonitis-Indizes herausgestellt haben: der einfach zu erhebende, bei Abschluß der Erstbehandlung zu errechnende Mannheimer Peritonitis-Index (MPI) und der für die Intensivstation entwickelte APACHE II Score.

Der Mannheimer Peritonitis-Index kann sowohl pro-als auch retrospektiv ermittelt werden und benötigt prä- und postoperative Daten zur Prognoseeinschätzung. Ein wichtiger Teil dieses Index sind die infektionsspezifischen Informationen, wie z.B. die Quelle der Infektion. Mit Hilfe einer Formel kann der Scorewert in eine Überlebenschance umgerechnet werden.

Risikofaktor	Punkte
Alter über 50 Jahre	5
Geschlecht weiblich	5
Organversagen	7
Malignom	4
Präoperative Peritonitisdauer >24h	4
Ausgangspunkt nicht Dickdarm	4

Ausbreitung diffus	6
Exsudat (nur 1 Ja-Antwort)	
-klar	0
-trüb-eitrig	6
-kotig-jauchig	14

Summe der Ja-Antworten: Index =

Tab. 7: Mannheimer Peritonitis-Index (64)

Bei dem APACHE Score handelt es sich um einen allgemein gültigen Index, der ursprünglich Gruppen von schwerstkranken Intensivpatienten klassifizieren sollte, in letzter Zeit aber auch zunehmend für die Beurteilung von Peritonitis-Patienten verwendet wird. Er mißt das Erkrankungsausmaß anhand von 11 physiologischen Parametern, dem präoperativen Gesundheitszustand und dem Lebensalter. Nachteilig an diesem Index ist der hohe Aufwand der Berechnung, der einen Einsatz im Klinikalltag selten werden läßt. Der Score kann Therapieentscheidungen nicht erleichtern, aber den Blick auf Risikopatienten schärfen (55).

Kriterium:	Punkte				
	+4	+3	+2	+1	0
A. Physiologische Parameter					
<u>Temperatur rektal [C°]</u>	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4
	≤ 29,9	30-31,9	32-33,9	34-35,9	
<u>mittlerer RR [mmHg]</u>	≥ 160	130-159	110-129		70-109
	≤ 49		50-69		
<u>Herzfrequenz [F/min]</u>	≥ 180	140-179	110-139		70-109
	≤ 39	40-54	55-69		
<u>Atemfrequenz [F/min]</u>	≥ 50	35-49		25-34	12-24
	≤ 5		6-9	10-11	
<u>pO₂ [mmHg] bei FiO₂ <0,5</u>	≤ 55	55-60		61-70	>70
<u>paO₂-Diff.b.Beatmung mit FiO₂>50%</u>	≥ 500	350-499	200-349		<200
<u>art. pH</u>	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49
<u>Serum-Na [mmol/l]</u>	>180	160-179	155-159	150-154	130-149
	<110	111-119	120-129		

<u>Serum-K [mmol/l]</u>	≥ 7	6,0-6,9	5,5-5,9	3,5-5,4
	≤ 2,5		2,5-2,9	3,0-3,4
<u>Kreatinin [mg/dl]</u>	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9	
			<0,6	
<u>Hämatokrit</u>	≥ 60		50-59,9	46-49,9
	≤ 20	20-29,9		30-45,9
<u>Leukozyten/mm³ (in Tsd.)</u>	≥ 40		20-39,9	15-19,9
	≤ 1	1-2,9		3-14,9

Neurologischer Status Score = 15 – aktueller *Glasgow Coma Scale* (s.u.)

B. Alterspunkte

Alter [Jahre]	Punkte
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

C. Chronischer Gesundheitszustand

Hat der Patient in seiner Anamnese eine schwere Organinsuffizienz oder ist er immunkompromittiert, dann erhält er folgende Punktezahl:

Für nicht operative oder postoperative Patienten	5 Punkte
Für elektive postoperative Patienten	2 Punkte

Definition: Organinsuffizienz oder immunkompromittierter Zustand muß vor diesem Krankenhausaufenthalt evident gewesen sein und folgenden Kriterien genügen:

Leber: Histologisch gesicherte Leberzirrhose und bestätigte portale Hypertension.
Durch portale Hypertension bedingte gastrointestinale Blutungen.
Frühere Episoden von Leberinsuffizienz.

Encephalopathie oder Koma.

Herz/Kreislauf: Angina pectoris NYHA IV

Atmungsorgane: Chronisch obstruktive, restriktive oder vaskuläre Erkrankung mit starker Leistungseinschränkung (Unfähigkeit, Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen).

Dokumentierte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polycythämie, schwere pulmonale Hypertension (>40 mmHg), Abhängigkeit vom

Beatmungsgerät
Niere: Chronisch dialysepflichtig
Immunsuppression: Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung.
Langzeitgabe von hochdosierten Kortikosteroiden.
Erkrankungen mit verminderter Infektabwehr: Leukämie, Lymphome,
AIDS

Glasgow Coma Scale: _____

APACHE II = A + B + C

Tab. 8: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (APACHE II, 1985) und Glasgow Coma Scale, 1974 (55)

Allen diesen Scores ist gemeinsam, daß die frühzeitige Vorhersage von Tod/Überleben anhand dieser erhobenen Daten nicht möglich ist, dies gilt sowohl für die allgemeingültigen, als auch für die Sepsis/Peritonitis-spezifischen Scores. Bei einer Bestimmung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnosestellung Sepsis dienen sie zur Definition des Letalitätsrisikos innerhalb der Risikogruppe. Eine Diskriminierung zwischen Tod und Überleben anhand dieser Werte ist jedoch derzeit nur bei sequentieller Bestimmung möglich.

1.3 Cytokine und Sepsis

Bei der Kommunikation zwischen zwei Zellen gibt es zwei mögliche Wege: Zum einen können die Zellen Nachrichten über einen Zell – zu Zellkontakt übermitteln oder zum anderen die Nachricht in Form eines Botenstoffes (= Mediator) entsenden. Zellen des Immunsystems verwenden beide Formen der Informationsübermittlung.

Im Rahmen der Sepsis wird ein Netzwerk aus Mediatoren aktiviert, welches aus zahlreichen Komponenten besteht. Bisher wurden mehr als 150 Stoffe beschrieben, unter ihnen ist der älteste bekannte Mediator das Histamin. Weitere Verbindungen sind die von den Monozyten/Makrophagen produzierten Cytokine, wie der Tumornekrosefaktor- α oder die Interleukine IL-1 bis IL-18, verschiedene Proteine des Komplementsystems, Eicosanoide, plättchenaktivierende Faktoren (PAF), Sauerstoffradikale und das Stickstoffoxid.

1974 wurde der Begriff „Cytokin“ erstmals eingeführt, ältere Beobachtungen gehen jedoch bis in das 19. Jahrhundert zurück (2). Blackwell und Christman definieren Cytokine wie folgt:

„Cytokine sind eine Gruppe kleiner Signalproteine, die von einer Vielzahl von Zellen produziert werden und von denen angenommen wird, daß sie eine wichtige Rolle in der Immunabwehr, der Wundheilung und weiteren Körperfunktionen spielen (9).“

Kirchner et al. fügen noch hinzu, daß Cytokine „in der Regel lokal wirken. Außerdem vermitteln Cytokine ihre Botschaft über einen speziellen Rezeptor, der auf vielen verschiedenen Zellen lokalisiert sein kann. Die Cytokine zeigen in der Regel überlappende biologische Aktivitäten (49).“

In der Pathogenese der Sepsis spielen Cytokine eine entscheidende Rolle, denn alle Zellen der Immunantwort und diejenigen Zellen, die an entzündlichen Prozessen beteiligt sind, kommunizieren über Cytokine. Das SIRS entwickelt sich aufgrund einer überschießenden Produktion und Freisetzung von Cytokinen. Die Fähigkeit der Cytokine, eine Homöostase aufzubauen und damit die Entzündung unter Kontrolle zu bringen, gerät aus dem Gleichgewicht. Dafür gibt es drei Gründe: 1. Die initiale Störung war massiv 2. Eine zweite Störung interveniert den Heilungsprozeß 3. An der lokalen Stelle wird eine unverhältnismäßig hohe oder niedrige Konzentration eines Cytokines gebildet (9;15;19). Im Normalfall werden sowohl pro-als auch antiinflammatorische Cytokine gebildet. Die Aufgabe der proinflammatorischen Mediatoren besteht in einer Beseitigung der Infektion, Zerstörung des zugrundegegangenen Gewebes und Beschleunigung der Wundheilung. Die antiinflammatorischen Cytokine werden hingegen freigesetzt, um die Entzündung zu kontrollieren und ein Gleichgewicht herzustellen (15). Gelingt es diesen beiden konkurrierenden Systemen, ein Gleichgewicht wiederherzustellen, so überlebt der Patient das Ereignis. Bei einigen Patienten wiederum kommt es zu einer Überproduktion eines Teiles der Cytokine (35), andere hingegen zeigen eine Unfähigkeit, ausreichende Mengen bestimmter Cytokine zu produzieren. Dies erklärt bei beiden Gruppen die Korrelation zwischen hohen Cytokinleveln im Plasma mit einer schlechten Prognose (67).

1.3.1 Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Sepsis

TNF- α (Synonym: Cachexin) spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Sepsis. Als proinflammatorisches Cytokin wird TNF- α von Makrophagen, glomerulären Mesangialzellen, Astrozyten und Mikrogliazellen gebildet. Neben Endotoxin als stärkstem Stimulator vermögen auch Pilze, Parasiten, Viren, Enterotoxine, Immunkomplexe und Interleukin-1 die Produktion anzuregen. Die Stimulierung durch das Endotoxin hat einen Plasmaanstieg des TNF- α zur Folge, der Maximalspiegel wird dabei innerhalb von zwei Stunden erreicht. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt 10 bis 25 Minuten (41). Über Rezeptoren, die sich auf Zellen in Leber, Lunge, Muskel, Haut, Milz und Fettgewebe befinden, werden die zahlreichen Wirkungen des TNF- α vermittelt.

Der TNF- α bewirkt sowohl lokale, als auch systemische Effekte, die zu den hämodynamischen, metabolischen und morphologischen Veränderungen beim septischen Schock führen:

Die Eigenschaften des TNF- α sind zweierlei, zum einen setzt er zelluläre Reaktionen in Gang, die die Proliferation von Zellen und die Wundheilung anregen, zum anderen bewirkt er durch zytotoxische Reaktionen den Untergang von Zellen.

In der frühen Phase der Entzündung greift der TNF- α in die lokalen Entzündungsreaktionen ein, indem er die Bildung von Prostazyklinen und plättchenaktivierendem Faktor stimuliert und damit die Gefäßpermeabilität erhöht, außerdem stimuliert er die Synthese von Adhäsionsmolekülen für mononukleäre Zellen (ICAM und ELAM). Chemotaxis und Phagozytose werden somit gesteigert, über neu synthetisierte Oberflächenantigene wird die Kooperation der Zellen des Entzündungsgeschehens verbessert und der lokale Entzündungsprozeß verstärkt. Durch die Veränderungen an dem Oberflächenendothel kommt es zu einer schnelleren Aktivierung der Gerinnungskaskade und damit zu Mikrothrombosierungen. Ein weiterer Effekt sind die angiogenen Eigenschaften des TNF- α , welche wiederum die Phase der Wundheilung fördern.

Systemische Effekte sind die Induktion von Fieber durch Interaktion mit Rezeptoren des Hypothalamus. Die kardiale Auswurfleistung des Herzens verringert sich. Infusionen von rekombinatem TNF- α beim Menschen induzieren zudem eine Leukopenie, eine Erhöhung der Leberenzyme und Koagulopathie (21;78;89). Andere Studien, bei denen Schafen TNF- α injiziert wurde, fanden pulmonale Hypertension, Hypoxämie und eine erhöhte Permeabilität der Pulmonalgefäße (47;93).

Darüberhinaus kommt es im Bereich des Stoffwechsels zu Hypertriglyzeridämie, Hyperglykämie und Azidose. Die Darmbarriere geht zugrunde und es kommt zu Veränderungen

im Proteinmetabolismus und im Plasmahormonprofil (41;50). Eine weitere wichtige Funktion im Entzündungsgeschehen liegt darin, daß TNF- α die weitere Cytokinkaskade aktiviert, indem es die Freisetzung von Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8, Interferon- α , platelet derived growth factor und Prostaglandin E₂ aus Lymphozyten, Makrophagen, Granulozyten und Endothelzellen stimuliert.

TNF- α kann im Plasma von septischen Patienten nachgewiesen werden und im allgemeinen korreliert die Höhe des TNF- α -Spiegels mit der Krankheitsschwere und der Prognose. Dazu gibt es eine Reihe klinischer Studien und Beobachtungen, die die Dynamik des Plasmaspiegels des TNF- α im Rahmen des SIRS/Sepsis und seiner Prognose untersucht haben (20;29;58;67;91). Die Ergebnisse waren dabei sehr unterschiedlich, Ursachen hierfür können in dem Gebrauch unterschiedlicher Assays zur Bestimmung, uneinheitliche Patientenpopulationen oder auch unterschiedliche Zeitpunkte der Konzentrationsbestimmung sein.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß TNF- α eine zentrale Rolle in der Entstehung der Sepsis spielt. Plasmakonzentrationen des TNF- α sind bei Patienten mit Sepsis, verglichen mit anderen Intensivpatienten, im allgemeinen erhöht und diese Konzentrationen sind bei Patienten mit einem septischen Schock noch höher. Um TNF- α als prognostisches Mittel einsetzen zu können, empfehlen Blackwell und Christman jedoch kontinuierliche Messungen (51).

1.3.2 Interleukin-1 und Sepsis

Das Interleukin-1, welches früher als „lymphocyte-activating factor“ und „endogenes Pyrogen“ bezeichnet wurde, existiert in zwei Formen: Interleukin-1 α und Interleukin-1 β , die funktionell gleichwertig sind und über die gleichen biologischen Aktivitäten verfügen. IL-1 wird von einer Vielzahl von Zellen synthetisiert, unter anderem von Blutmonozyten, Gewebsmakrophagen und polymorphkernigen Neutrophilen und beeinflußt viele verschiedene Gewebe (19;25). Da sich die meisten Studien auf den Zusammenhang zwischen IL-1 β und Sepsis konzentriert haben, werden im folgenden die Wirkungen dieses Cytokins diskutiert.

Interleukin-1 β zeichnet sich durch ein breites Wirkspektrum aus, dabei ähneln viele Effekte den Wirkungen des TNF- α . Indem es T-Zellen und, indirekt vermittelt über IL-6, auch B-Zellen aktiviert, ruft es sowohl lokale, als auch systemische Effekte hervor. Die Sekretion von IL-1 β verursacht zum einen über einen autokrinen Wirkmechanismus die Produktion von IL-1 selbst und weiterhin die der Cytokine IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 und TNF- α (41). Am Endothel wird die Bildung neuer Adhäsionsmoleküle gesteigert und das freigesetzte IL-8 bewirkt eine Chemotaxis und Degranulation der neutrophilen Granulozyten. Ein weiterer Effekt

ist die Aktivierung verschiedener Proteinasen (z.B. Gewebefibrinolyseaktivator) sowie eine vermehrte Synthese von Prostaglandinen, Thromboxan und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Diese lokalen Effekte treten überwiegend in niedriger Dosis auf, während mittlere Dosen Müdigkeit, Fieber und Appetitlosigkeit verursachen. In hohen Dosen kommt es dann zum Schock mit Vasodilatation, Hypotonie, Leuko- und Thrombozytopenie sowie Organnekrosen.

Es gibt mehrere Studien, in denen zum einen ein IL-1ra als natürlich vorkommender IL-1 β -Rezeptorantagonist verwendet wurde und damit die Mortalität eines septischen Schocks nach Endotoxininjektion verringert werden konnte, und zum anderen IL-1ra injiziert wurde und die biologischen Effekte des IL-1 β reduzieren konnten (26;63). Diese Studien zeigen die wichtige Rolle des IL-1 β im Rahmen der Sepsis, sowie einen möglichen therapeutischen Ansatz durch die Gabe von Rezeptorantagonisten.

Normalerweise ist IL-1 β im Plasma nicht nachweisbar, aber es kann im Plasma von Patienten mit Sepsis bestimmt werden. Die Freisetzung wird stimuliert durch Endotoxin und TNF- α , nach 4 Stunden wird die höchste Konzentration im Plasma erreicht. Endo et al. fanden in ihrer Studie heraus, daß IL-1 β nur bei einem kleinen Teil der septischen Patienten nachgewiesen werden kann, aber ein Maß für die Schwere der Sepsis zu sein scheint (29). Casey, Balk und Bone konnten, analog zu ihren Ergebnissen beim TNF- α , auch beim IL-1 β keine Korrelation der Höhe des Plasmaspiegels mit der Mortalität feststellen (20).

Faßt man die Untersuchungsergebnisse zusammen, so läßt sich feststellen, daß IL-1 β in der Pathogenese der Sepsis eine wichtige Rolle besitzt (s. Abb.4). Es finden sich im Rahmen einer Sepsis erhöhte Plasmakonzentrationen, die mit der Schwere der Sepsis korrelieren können.

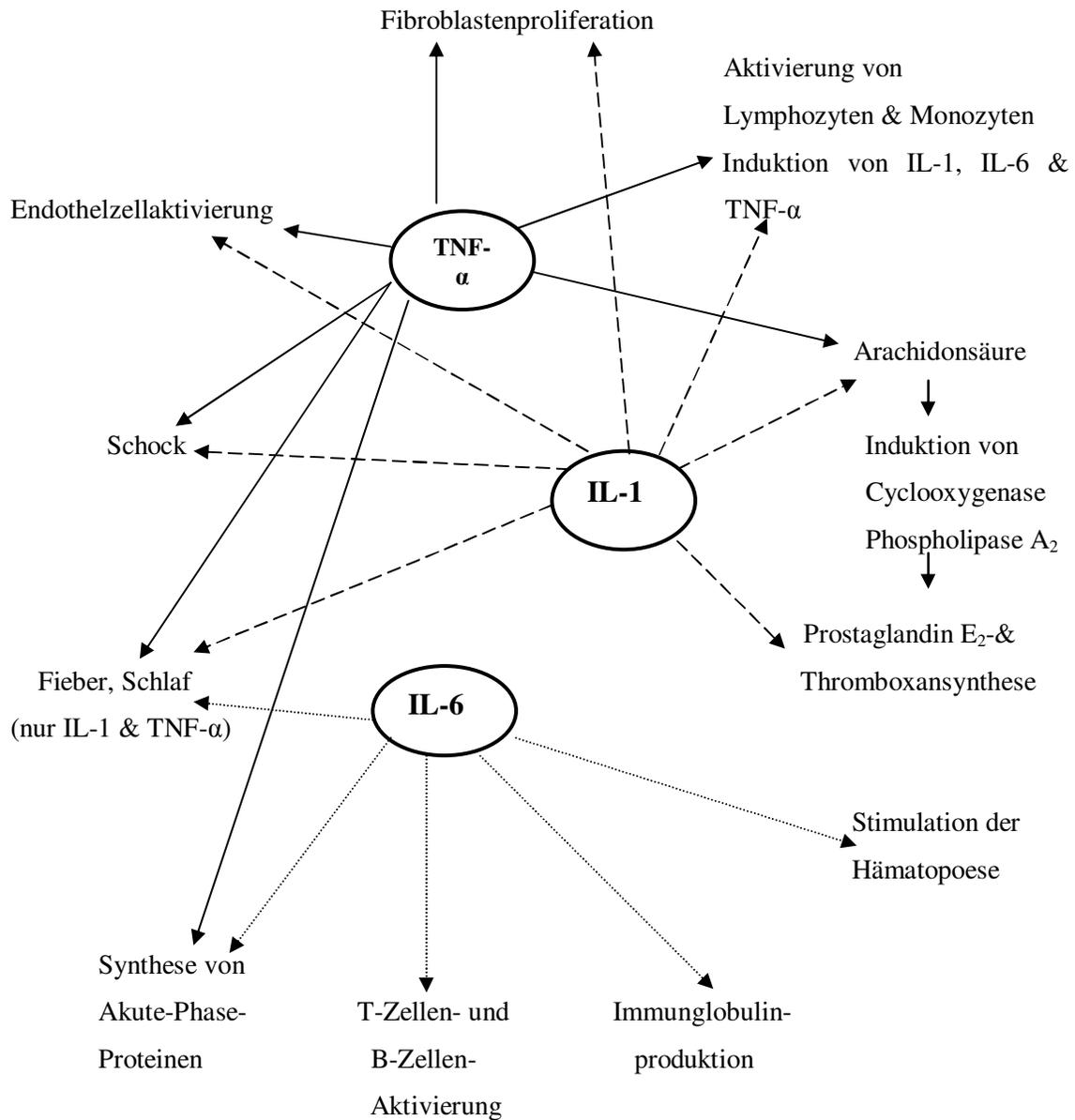


Abb. 4: Biologische Wirkung von IL-1, IL-6 und TNF- α im Vergleich (50)

1.3.3 Interleukin-6 und Sepsis

Die vielen Synonyme für das Interleukin-6 – „hepatocyte stimulating factor“, „B-cell stimulating factor“, „Interferon- β “, „plasmocytoma growth factor“ etc. – lassen schon auf eine pleiotrope Wirkung dieses Cytokines schließen.

Interleukin-6 ist ein Cytokin, welches von Lymphozyten, Fibroblasten, Monozyten, Epithel- und Endothelzellen synthetisiert wird. Die Synthese und Freisetzung erfolgt insbesondere nach Stimulation durch Interleukin-1, TNF- α , transforming growth factor β , bakteriellen und viralen Infektionen, Endotoxin und Lipopolysacchariden. Studien zur Kinetik des IL-6 zeigten nach i. v. Injektion von Endotoxin oder Bakterien einen Peak des TNF- α nach 1,5-2 Stunden, während hingegen das IL-6 seine höchste Plasmakonzentration nach 4 Stunden erreichte (53). Die initiale Halbwertszeit verläuft biphasisch und beträgt 55 Sekunden und 3 Minuten, nach 20 Minuten befinden sich 80% des IL-6 auf den Hepatozyten, der Abbau erfolgt dann in den Fibroblasten der Haut (50).

Obwohl IL-6 ein Bestandteil der Cytokinkaskade zu sein scheint, ist seine exakte Rolle in der Pathogenese der Sepsis noch nicht definiert.

IL-6 ist der wichtigste Mediator in der Regulation der Akute-Phase-Proteine in der Leber. Es hat eine wichtige Rolle als terminaler Differenzierungsfaktor bei der Umwandlung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen und wird ebenfalls bei der Differenzierung der durch IL-4 und IL-5 aktivierten B-Lymphozyten benötigt. Ein weiterer Angriffspunkt des IL-6 sind die hämatopoetischen Stammzellen, deren Differenzierung ebenfalls zu den Funktionen dieses Mediators zählt. Zudem aktiviert es zusammen mit IL-2 zytotoxische T-Zellen, gilt als Wachstumsfaktor für B- und T-Lymphozyten und stimuliert außerdem die Immunglobulinbildung. Die hepatische Fibrinogensynthese wird durch Freisetzung dieses Cytokines gesteigert und die Albuminproduktion gehemmt. Als endogenes Pyrogen erzeugt IL-6 Fieber, aktiviert die Gerinnungskaskade und verursacht eine katabole Stoffwechsellage.

Ungeachtet der Tatsache, daß die Funktion des IL-6 bei der Entstehung der Sepsis nicht genau geklärt ist, zeigen diverse Studien, daß die Konzentrationen im Plasma, mehr als die der übrigen Cytokine, mit der Schwere und der Prognose der Sepsis korrelieren. Der Nachweis im Plasma könnte als Zeichen der Aktivierung der Cytokinkaskade angesehen werden und reflektiert damit die Verbindung zwischen dem entzündlichen Geschehen und der Antwort des Körpers (9). In diesen Studien waren die Plasmakonzentrationen des IL-6 bei Patienten mit septischem Schock erhöht und korrelierten mit erhöhten TNF- α - und APACHE II-Werten sowie mit einer erhöhten Mortalität (17;20;23;29;35;38;82).

Moscovitz et al. konnten in ihrer Studie aufzeigen, daß die IL-6-Werte im Plasma der Patienten, die mit dem Verdacht auf eine Sepsis eingewiesen wurden, sowohl eine Bakteriämie, als auch den Tod aufgrund einer Infektion mit Entwicklung einer Sepsis vorhersagen konnten (60).

Ausgehend von diesen Studien läßt sich also sagen, daß Interleukin-6-Konzentrationen im Plasma ein guter Indikator für die Aktivierung der Cytokinkaskade im Rahmen der Infektabwehr ist und zudem ein sich entwickelndes MODS oder gar den eventuellen letalen Ausgang vorhersagen können.

1.4 Cytokine und Peritonealsekretion

In jüngerer Zeit gab es eine Reihe von Versuchen, sowohl pro-, als auch antiinflammatorische Cytokine im Peritonealsekret zu messen und bei verschiedenen Krankheiten in bezug auf ihre Verwendbarkeit als prognostischen Parameter zur Vorhersage des entzündlichen Krankheitsverlaufes und zur Einschätzung der Schwere des entzündlichen Geschehens lokal zu verwenden. Bestimmungen der Cytokine im Plasma haben gezeigt, daß es direkt nach einem Trauma oder einem größeren chirurgischen Eingriff zu einem kurzfristigen Anstieg von IL-1 β , gefolgt von IL-6, kommt, während TNF- α nicht nachweisbar war. Dabei steigt das Ausmaß der Immunantwort mit dem Umfang des operativen Traumas (4). Bei Patienten, die an einer Sepsis erkrankt sind, finden sich in einigen Studien im Plasma erhöhte Cytokinwerte für IL-6, IL-1 β und TNF- α , wobei die Bestimmung des Wertes für IL-6 die beste Aussagekraft bezüglich der Prognose hatte (20;59;91).

Überlegungen, daß die Konzentration der Cytokine im Plasma eventuell nicht die Situation in der Peritonealhöhle widerspiegelt, führten dazu, daß 1993 die Arbeitsgruppe um Chin-Yuang Lin bei terminal niereninsuffizienten Patienten, die das Verfahren der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse anwendeten, die Verwendbarkeit der proinflammatorischen Cytokine IL-6 und IL-8 im von den Patienten verwendeten Dialysat als Parameter zur Beurteilung der Schwere der, bei unsachgemäßer Anwendung dieses Verfahrens häufig auftretenden, Peritonitis untersuchten (54). Lokale Messungen der Cytokine in der Aszitesflüssigkeit bei Patienten mit spontaner bakterieller Peritonitis nahmen auch Propst et al. vor (69). Im gleichen Jahr folgten Tsukada, später dann Schein und Holzheimer und die Arbeitsgruppe um van Berge Henegouwen, die derartige Cytokine im Peritonealsekret bei Patienten nach größeren abdominalchirurgischen Eingriffen mit und ohne sekundäre Peritonitis nachwiesen (45;86;88).

Während einer Peritonitis bei CAPD-Patienten produzieren sowohl die peritonealen Mesothelialzellen, als auch peritoneale Makrophagen in gesteigertem Maße Cytokine, vor allem IL-1 β , TNF- α , IL-6 und IL-8. Dabei folgt einem initialen und kurzem Anstieg von TNF- α eine Konzentrationserhöhung der Cytokine IL-6 und IL-8 in der Peritonealflüssigkeit (73).

Auch bei Patienten mit einer sekundären Peritonitis ließen sich im Peritonealsekret erhöhte Werte für Endotoxin, Elastase, IL-6, IL-1 β , IL-10 und TNF- α nachweisen, welche um ein vielfaches höher waren als zeitgleich abgenommene Plasmawerte. Alle Werte blieben bei den Nicht-Überlebenden, auch nach mehreren Relaparatomien, im Vergleich zu den Überlebenden erhöht (45).

Sowohl die systemische, als auch die peritoneale Reaktion auf eine entzündliche Veränderung laufen nach demselben Schema ab und benutzen die gleichen humoralen und zellulären Abwehrmechanismen. Dabei sind aber die Konzentrationen, welche die Cytokine im Peritonealsekret erreichen, sehr viel höher als die Plasmawerte. Erklärt wird dies durch eine „Kompartimentalisation“ (73), bei der die Cytokine nicht sofort von der Peritonealhöhle in das Plasma übertreten. Damit repräsentieren die Plasmawerte nur einen Bruchteil der freigesetzten Cytokinmenge, während die peritonealen Konzentrationen in ihrer klinischen und biologischen Bedeutung wichtiger zu sein scheinen. Dies wurde schon in einer Studie an Patienten, die aufgrund eines Karzinomes oder Morbus Crohn kolektomiert wurden, nachgewiesen, denn die nach der Kolektomie gemessenen IL-6-Konzentrationen im Portalvenenblut waren höher als die systemische Werte (72).

Eine Bestimmung der peritonealen Cytokinkonzentrationen scheint demnach für die Aussagekraft der Krankheitsschwere und der Prognose geeigneter als eine Bestimmung dieser Werte im Plasma zu sein.

1.5 Fragestellung

Postoperative Komplikationen zwingen auch heute noch oft zu Relaparatomien und verursachen eine oft nicht geringe perioperative Mortalität. Dabei gelingt heutzutage ein sicherer Nachweis von Abszessen, intraabdominellen Infektionen oder Peritonitis nur durch erneutes Eröffnen des Bauches, welches wiederum Narkose-, Operations- und Infektionsrisiken birgt.

Vor diesem Hintergrund wäre es wünschenswert, Parameter bestimmen zu können, anhand derer postoperative Komplikationen zu diagnostizieren oder gar vorherzusagen wären.

Die Arbeitsgruppe um Casey et al. beschäftigte sich mit der prognostischen Aussagekraft der Bestimmung von IL-6, CRP, IL-1 β und TNF- α im Plasma (20).

Theoretisch läge die beste Möglichkeit und höchste diagnostische Verwendbarkeit in der Bestimmung von Substanzen, welche direkt am Ort des infektiösen Geschehens gebildet werden. Zudem ist es günstig, diese Substanzen direkt aus dem Peritonealsekret, welches über eine Drainage gewonnen wird, zu bestimmen, da sich hier ein Zugang zum OP-Gebiet bietet. Auch Holzheimer und die Arbeitsgruppe um Fröhlich verfolgten diesen Gedanken und bestimmten deshalb die Höhe der Interleukinwerte im Peritonealsekret bei Patienten mit sekundärer Peritonitis (32;45). Dabei konnte eine Korrelation zwischen der Höhe der Cytokinwerte und der Prognose septischer Patienten nachgewiesen werden. All den Studien, die Messungen von Cytokinmengen im Peritonealsekret vorgenommen haben, ist aber gemein, daß die Messungen nur punktuell erfolgt sind und somit keine gültigen Aussagen über die prognostische Wertigkeit von Cytokinen gemacht werden können.

Ziel dieser Arbeit war es daher, durch kontinuierliche Bestimmung von Cytokinen in postoperativ entnommenen Proben einen Zusammenhang zwischen der Bildung solcher Interleukine am Operationsort, der Krankheitsentstehung sowie einer Prognose festzustellen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut und Auswahlkriterien

Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie an der chirurgischen Klinik der westfälischen Wilhelms-Universität Münster in dem Zeitraum von November 1997 bis August 1998 durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv.

An der Studie nahmen 44 Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen teil. Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wurden die Patienten anhand des Operationsplanes ausgewählt und der Reihe nach eingeschlossen, die Kriterien der Auswahl standen unter dem Gesichtspunkt der Einheitlichkeit und bezogen sich auf die Art und das Organ der durchgeführten Operation. Ausschlußkriterien waren eine bereits vorbestehende Sepsis, entzündliche Grunderkrankungen und Debulkingoperationen, da bei diesen Patienten mit erhöhten TNF- α -Werten zu rechnen ist (3;5). Unter den Patienten waren 26 männlichen Geschlechtes, 18 Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation im Jahre 1998 betrug $64,16 \pm 9,01$ Jahre. Bei diesen Patienten waren die Operationsindikationen meist maligne Erkrankungen. In 11 Fällen waren dies maligne Neubildungen von Kolon und Rektum, in 11 Fällen des Magens, in 11 Fällen von der Speiseröhre und in 7 Fällen handelte es sich um Neubildungen des Pankreaskopfes. In jeweils einem Fall war die Indikation zur Operation eine Sigmadivertikulose, ein Ösophagusdivertikel, eine iatrogene Dickdarmperforation und eine laparoskopische Cholecystektomie wegen eines Gallensteinleidens. Bei der Revisionsoperation aufgrund eines Gallecks nach dieser Operation wurde hier eine Whipplesche Operation durchgeführt, so daß bei allen Patienten Darmanastomosen durchgeführt worden sind.

Die Kriterien für das Vorliegen einer sekundären Peritonitis dieser Studie – abweichend von den Kriterien nach Bone et al. -waren:

1. Der Nachweis einer Offenheit des Darmlumens bei der Revisionsoperation durch Inspektion, wodurch eine Reanastomisierung oder Übernähung des Darmlumens notwendig wurde.
2. In einem Falle der Nachweis der Dehizens der Darmanastomose durch Kontrastmittelschluck und nachfolgende Revisionsoperation mit Reanastomisierung
3. Intraperitonealer Keimnachweis bei Revisionsoperation aus irgendeinem anderen Grund

Anhand dieser zuvor festgelegten Kriterien wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 umfaßte 32 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $63 \pm 9,32$ Jahren, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten. In dieser Gruppe waren 13 Frauen und 21 Männer. Gruppe 2 umfaßte 12 Patienten, die mindestens eins der oben genannten Kriterien erfüllten. Das durchschnittliche Alter in dieser Gruppe betrug $65,7 \pm 8,4$ Jahre, in dieser Gruppe waren 9 Patienten männlichen Geschlechts, drei waren weiblich. Nachweis der Peritonitis und Keimbesiedelung der Peritonealhöhle im einzelnen sind aus Tabelle 9 ersichtlich.

Patient	Sex	Ursprungskrankheit	Primärer Eingriff	Nachweis der Peritonitis
K..M.	m	Ösophagus – CA	Thorako-abdominale Resektion, Rekonstruktion:collare Anastomose des Magens	Kontrastmittelaustritt, Nachweis Staph.capitis, Staph.epidermidis, Aspergillus spec., Candida spec. im Peritoneum
D. G.	m	Magen-CA	Gastrektomie, Splenektomie, Y-Roux-Anastomose, Transversumresektion	Relaparotomie, Anastomosenübernähung, Strept.angiosus,E.coli, Candida spec. im Peritoneum
H. R.	m	Magen-CA	Gastrektomie, Y-Roux	Relaparotomie,E.coli, Staph.epidermidis im Peritoneum
B. M.	m	Ösophagus-CA	Thorako-abdominale Resektion, Rekonstruktion:Ösophagoascendostomie	Relaparotomie, Abszeßausräumung,Proteus mirabilis,E.coli,Bacteriodes spec. im Peritoneum
A. C.	m	Ösophagus-CA	Resektion,Restgastrektomie, Splenektomie	Staph. epidermidis, Staph. spec.,aerobe Sporenbildner,Acinetobacter spec. im Peritoneum
B. R.	F	Magen-CA	Billroth II, Cholecystektomie	Relaparotomie, Anastomosenübernähung
B.J.	m	Rektum-CA	Anteriore Rektumresektion	Relaparotomie, Anastomosenübernähung

H. W.	F	Kolonperforation nach Nierenbiopsie	Kolektomie mit Anus- <i>praeter</i> -Anlage	Relaparotomie, Enterobakterien, <i>Pseudomonas spec</i> im Peritoneum
S. E.	m	Kolon-CA	Hemikolektomie	Laparotomie, Hartmann-OP, Anastomosenresektion, <i>Bacterioides spec. Staph. epidermidis</i> im Peritoneum
J. R.	F	Ösophagus-CA	Thorako-abdominale Resektion	Relaparotomie, Anastomosenübernähung
H. W.	m	Gallenstein	Cholecystektomie	Relaparotomie, PankreatikoDuodenektomie, Kolektomie, 18 Relaparotomien, Lavage, Abszeßdrainage
P.B.	m	Papillen-CA	OP nach Whipple	Relaparotomien, Anastomosenübernähung

Tab. 9: Nachweis der Peritonitis und der Keimbesiedelung der Peritonealhöhle der einzelnen Patienten

2.2 Probengewinnung

Bei allen Patienten wurde täglich über eine Woche aus allen eingelegten Drainagen Sekret gewonnen, bevor die Flüssigkeiten bei der Körperpflege verworfen wurden. Damit durch verschieden lange Zeiten bis zur endgültigen Abnahme aus den Drainagebeuteln keine Verfälschungen der Ergebnisse entstünden, wurde das Sekret zu einem jeweils festgelegten Zeitpunkt verworfen. Dann wurden eine Stunde später 10ml des nachgelaufenen Sekretes aus den Drainagen in Urin-Monovetten® der Firma Sarstedt (Sarstedt, Nümbrecht) gesammelt und 10 Minuten bei 3000rpm und 4°C zentrifugiert; der Überstand wurde auf 500µl in 1,5ml-caps der Firma Eppendorff (Fa. Eppendorff-Netheler-Hinz, Hamburg) aliquotiert und bei -80° Celsius bis zur weiteren Verarbeitung aufbewahrt. Mit Einverständnis der Patienten wurden bei jeder Gewinnung von Drainagesekret auch 10ml Plasma in den Monovetten der Firma Sarstedt gewonnen, mit dem ebenso verfahren wurde. Das Blut wurde entweder über zentrale oder periphere Venenkatheter oder über vorhandene arterielle Zugänge, die zur invasiven

Blutdruckmessung verwendet wurden entnommen. Die Proben waren bis zur endgültigen Verarbeitung zu keinem Zeitpunkt aufgetaut.

2.3 Bestimmungsverfahren

Nach Abschluß der Sammelperiode von 8 Monaten wurden im Plasma und im Peritonealsekret die Interleukine IL-6, IL-1 β , TNF- α und CRP bestimmt. Hierzu wurden kommerziell erhältliche Kits der Firma Immunotech/Krefeld, Deutschland verwendet, gemäß der Anleitung des Herstellers. Das Prinzip dieser Immunoassays ist das „Sandwich-Prinzip“: Mit Antigen (= Antikörper gegen die zu messende Substanz in der Probe) beschichtete Mikrotiterplatten werden mit verdünnten Standardseren und Patientenproben inkubiert. Während der Inkubationsphase binden sich die zu bestimmenden Stoffe an die Antigene. Nachdem die ungebundenen Substanzen abgewaschen wurden, wird der Antigen-Antikörper-Komplex in jeder Vertiefung mit Hilfe spezifischer, mit einem Enzym konjugierter Antikörper gemessen. Nach Entfernung ungebundenen Konjugats werden die Vertiefungen in einer Substratlösung inkubiert, die einen Farbstoff enthält. Die Färbung zeigt die Enzymaktivität des in der Vertiefung gebundenen Enzyms an. Diese Reaktion wird durch Hinzufügen einer speziellen Stopplösung gestoppt und die Absorptionswerte gemessen. Die optische Extinktion der Proben wurde mit Hilfe des Plattenlesegerätes Dynatech MR 5000 der Firma Dynex, Guernsey, Channel Islands, gemessen. Die Konzentration der Interleukine in den Proben ist proportional zur optischen Dichte, so daß über den Vergleich mit den vom Hersteller gelieferten Standards die Konzentration in pg/ml ausgerechnet werden konnte. In den Fällen, in denen der vorgegebene Meßbereich überschritten wurde, wurden die Proben logarithmisch zur Basis 10 verdünnt und die Messung wiederholt. Alle Messungen wurden in Doppelwerten ausgeführt.

Es wurden die Interleukinwerte beider Gruppen sowie die Sekret- und Plasmawerte innerhalb der Gruppen miteinander verglichen. In den Fällen, in denen mehrere Drainagen eingelegt worden waren, wurden die Mittelwerte der Konzentrationen des jeweiligen Interleukins aus den vorhandenen Drainagen verwendet.

Es wurden weiterhin die Leukozyten als Indikator für die Entzündungsaktivität ausgewertet und in beiden Gruppen miteinander verglichen, ebenso die Temperatur (s. Tabelle 10). Als Scoringssystem für die Schwere der Peritonitis wurde der Mannheimer – Peritonitis-Index verwendet (64). Ebenfalls wurden die Liegezeiten auf der Intensivstation und im Krankenhaus in beiden Gruppen miteinander verglichen (s. Tabelle 10).

2.3.1 Die Bestimmung von IL-1 β

Bei diesem Test handelt es sich um einen Zweischnitt-Enzym-Immunoassay, der nach der Methode der Sandwich-Technik funktioniert.

Zunächst wurden die Proben und die Standards nach den Vorgaben des Herstellers vorbereitet. Im ersten Schritt wurden 200 μ l Standard oder Probe sowie 50 μ l Verdünnungslösung für die Plasmaproben in die Vertiefungen der mit dem ersten monoklonalen Antikörper gegen IL-1 β beschichteten Mikrotiterplatte pipettiert und dann, abgedeckt, 2 Stunden bei Raumtemperatur mit einer Schüttelfrequenz von 350rpm inkubiert. Anschließend wurde die Lösung aus den Vertiefungen abgesaugt und die Platte nach den Angaben des Herstellers dreimal mit 400 μ l Waschlösung gewaschen, um die ungebundenen Komponenten zu entfernen.

Im zweiten Schritt wurde dann, mittels einer Multipipette, je 200 μ l IL-1 β -Konjugat-Lösung in die Vertiefungen gegeben. Bei der Lösung handelt es sich um polyklonalen Anti-IL1 β -Antikörper, der mit Peroxidase konjugiert ist und mit dem bereits gebundenen IL-1 β reagiert. Es wurde wiederum bei Raumtemperatur inkubiert, dabei galt für die Plasmaproben eine Inkubationszeit von 2 Stunden, die übrigen Proben wurden 1 Stunde inkubiert. Die nachfolgende Waschung erfolgte wie zuvor beschrieben. Im Anschluß wurden 200 μ l Substrat (Hydrogen-Peroxid und Tetramethylbenzidin) in die Vertiefungen pipettiert und es erfolgte eine erneute Inkubation unter Schütteln bei Raumtemperatur für 20 Minuten. Um die Reaktion zu stoppen, wurden 50 μ l Stopplösung (2N Schwefelsäure) zugegeben und die entstandene Farbintensität mit einem programmierbaren ELISA-Spektrophotometer bei einer Wellenlänge von 405nm gemessen. Die Intensität des gebildeten Farbstoffes ist proportional zur IL-1 β -Konzentration der Proben und der Standards.

Der mitgelieferte IL-1 β Standard (kalibriert gegen den internationalen NIBSC/WHO-Standard 86/552) wurde nach den Angaben des Herstellers verdünnt.

Die untere Nachweisgrenze des Assays beträgt 1 pg/ml.

2.3.2 Die Bestimmung von IL-6

Bei der quantitativen Bestimmung des IL-6 handelt es sich um einen Einschnitt-Enzym-Immuno-assay. Auch dieser Test basiert auf dem Sandwich-Prinzip.

Die genaue Vorgehensweise stellt die folgende Tabelle dar:

1. Vorbereitung der Reagenzien gemäß der Anleitung des Herstellers,
2. 100µl Standard, Kontrolle oder Probe in die bereits mit monoklonalen anti-IL-6-Antikörper beschichteten Mikrotiterplatten pipettieren,
3. 100µl Enzym-Konjugat (Acetylcholinesterase-konjugierter anti-IL-6 monoklonaler Antikörper) hinzugeben,
4. 120 Minuten abgedeckt und unter Schütteln (350rpm) bei Raumtemperatur inkubieren,
5. Absaugen und dreimal mit 350µl Waschlösung waschen,
6. Erstellen der Substratlösung,
7. 200µl Substrat (Acetylthiocholin und Natrium-Dithionitbenzoat in Kalium-Phosphatpuffer, pH 7,4) in die Vertiefungen pipettieren,
8. Platte erneut abgedunkelt und unter Schütteln für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren,
9. 50µl Stopplösung (Tacrine) zugeben,
10. Messung der Absorption bei 450nm.

Die untere Nachweisgrenze dieses Assays liegt bei 3 pg/ml.

2.3.3 Die Bestimmung von CRP

Die Bestimmung des CRP erfolgte mit einem Zweischnitt-Enzym-Immunoassay.

Die genaue Vorgehensweise stellt die nachfolgende Tabelle dar:

1. Vorbereitung der Reagenzien laut Anweisung des Herstellers,
2. 100µl Standard oder Probe in die, bereits mit anti-CRP-Antikörpern beschichteten Vertiefungen pipettieren,
3. 30 Minuten abgedeckt bei Raumtemperatur inkubieren,
4. Dreimaliges Waschen mit Phosphatpuffer-Waschlösung,
5. 100µl Konjugat (Peroxidase-konjugierte anti-CRP-Antikörper) hinzufügen,
6. Inkubation wie unter 3.,
7. Waschvorgang wie unter 4.,
8. 100µl Lösung Phosphatcitratpuffer mit Peroxidase und 100µl Tetramethylbenzidinlösung in jede Vertiefung pipettieren,
9. 30 Minuten lang abgedunkelt bei Raumtemperatur inkubieren,
10. Zu jeder Vertiefung 50µl H₂SO₄ hinzufügen,
11. Messung der Extinktion bei 450nm,

Die untere Nachweisgrenze dieses Assays liegt bei 1µg/ml.

2.3.4 Bestimmung von TNF- α

Die Konzentration von TNF- α wurde mittels eines Einschritt-Enzym-Immunoassays nach der Sandwich-Methode bestimmt.

Die genaue Vorgehensweise zeigt die nachfolgende Tabelle:

1. Vorbereitung der Reagenzien gemäß der Anleitung des Herstellers,
2. 100 μ l Enzym-Antikörperkonjugat (Alkalische Phosphatase-konjugierter anti-TNF- α -Antikörper) in die Vertiefungen pipettieren
3. 100 μ l Standard, Kontrolle oder Probe hinzufügen
4. Platte abgedunkelt bei Raumtemperatur unter Schütteln (350rpm) für 2 Stunden inkubieren
5. Absaugen und dreimal mit 500 μ l Waschlösung waschen
6. 200 μ l Substrat (para Nitrophenylphosphat (pNPP)) in alle Vertiefungen geben
7. 30 Minuten im Dunkeln bei Raumtemperatur und unter Schütteln inkubieren
8. 50 μ l Stopplösung (1N NaOH) hinzufügen
9. Messung der Absorption bei 450nm

Die untere Nachweisgrenze dieses Assays liegt bei 5pg/ml für Serumproben und 10 pg/ml für die Proben aus dem Drainagesekret.

2.4 Statistische Analyse

Die Daten der Interleukinbestimmungen im Drainagesekret und im Plasma wurden als arithmetische Mittelwerte plus/minus Standardabweichung dargestellt. Zur statistischen Auswertung und Signifikanzprüfung der Unterschiede wurden ein ungepaarter t-Test zum Vergleich der Gruppen sowie der gepaarte t-Test von Wilcoxon und Mann verwendet. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistikprogrammes „Graph Pad“ auf einem Personal Computer. Eine statistische Signifikanz der Werte wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$) angenommen.

Patient	Sex	Organgruppe	Komplikation J / N	Liegezeit in Tagen		Leukozyten 10 ⁹ /l	Fieber °C	MPI
				Chirurgie	Intensivstation			
K. P.	M	Kolon	N	15	/	9,5	36,8	9
R. A.	F	Sigma	N	16	/	8,8	37,8	14
W. M.	F	Sigma	N	50	/	17,5	37,0	10
P.W.	M	Ösophagus	N	25	/	8,0	36,0	9
E. G.	F	Magen	N	13	/	9,9	36,5	14
G.E.	F	Magen	N	27	/	14,5	37,3	14
B.I.	F	Kolon	N	24	/	14	36,9	5
B.J.	M	Sigma	N	20	/	13,6	36,5	9
R. R.	M	Magen	N	17	/	11,7	37,1	9
K. W.	M	Whipple	N	10	/	12,5	36,7	9
V. U.	F	Whipple	N	31	/	8,6	36,8	14
R. A.	F	Magen	N	20	/	12,7	37,1	14
J. H.-A.	M	Magen	N	14	/	7,7	37,1	4
W. K.	M	Rektum	N	26	/	8,8	36,5	9
B. B.	M	Whipple	N	21	/	8,5	37,8	9
U. H.	F	Whipple	N	21	1	10,75	36,7	14
W. K.	F	Magen	N	22	/	13,9	38,0	14
S. H.	F	Ösophagus	N	13	/	11,3	36,8	10
F. E.	F	Whipple	N	22	1	14,9	36,7	14
W. A.	M	Ösophagus	N	5	/	11,4	37,3	9
R. S.	F	Rektum	N	31	/	14,9	37,3	14
A. H.	M	Ösophagus	N	33	5	13,26	37,6	9
C. R.	M	Whipple	N	17	/	9,7	37,5	4
H. M.	F	Magen	N		4	13,9	37,7	10
S. H.	M	Ösophagus	N		15	8,2	37,8	9
Mittel.				21,434	5,2	11,5404	37,092	10,36

(Fortsetzung nächste Seite)

Patient	Sex	Organgruppe	Komplikation J / N	Liegezeit in Tagen		Leukozyten 10 ⁹ /l	Fieber °C	MPI
				Chirurgie	Intensivstation			
K. M. †	M	Ösophagus	J	84	/	14,9		39
D. G.	M	Magen	J	55	/	22,4	37,2	29
H. R. †	M	Magen	J	33	/	13,4	36,3	33
B. M.	M	Ösophagus	J	16	4	6,1	37,3	35
P. B.	M	Whipple	J		1	152	36,8	15
B. R.	F	Magen	J					
B. J.	M	Rektum	J		1	2,5	37,0	9
A. C. †	M	Ösophagus	J	/	4	2,6	37,4	19
H. W. †	F	Kolon	J	/	49	7,66	36,2	36
S.E. †	M	Kolon	J	/	6	5,6	36,8	29
H. W. †	M	Whipple	J	/	77	11,7	36,6	35
Mittel.				47	20,43	23,89	36,84	27,9

Tab. 10: Übersicht über Liegezeiten, Leukozyten, Temperatur und Mannheimer Peritonitis-Index (MPI) in der Gruppe der Patienten mit und ohne Komplikationen

3 Ergebnisse

In dieser Studie wurden insgesamt 44 Patienten untersucht, die alle aufgrund der zuvor festgelegten Kriterien – sicherer intraperitonealer Keimnachweis im mikrobiologischen Untersuchungsgut oder erneute Operation – eingeschlossen wurden. Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen:

Gruppe 1: Patienten ohne sekundäre Peritonitis n = 32,

Gruppe 2: Patienten mit sekundärer Peritonitis n = 12.

Die durchschnittliche Liegezeit der Patienten aus der Gruppe 1 bei den Patienten ohne sekundäre Peritonitis auf der Intensivstation war $6,25 \pm 6,07$ Tage (1 – 15 Tage) gegenüber $20,29 \pm 30,33$ Tagen (1 – 77 Tage) in der Gruppe 2 bei den Patienten mit sekundärer Peritonitis ($p=0,9273$ im Mann-Whitney-Test). Die durchschnittliche Liegezeit der Patienten aus der Gruppe 1 im Krankenhaus betrug $21,43 \pm 9,33$ Tage (5 – 50 Tage) im Gegensatz zu $47 \pm 29,38$ Tagen (Spanne: 16 – 84 Tage) in der Gruppe 2. Dieser Unterschied war mit einem $p=0,0605$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant. (s. Abb. 5)

Die Leukozyten als klinischer Indikator für das Vorhandensein einer Entzündung waren am Tag 1 nach der Operation in Gruppe 1 $11,54 \pm 2,70 \cdot 10^9/l$ (7,7 – 17,5 $\cdot 10^9/l$) gegen $23,89 \pm 45,44 \cdot 10^9/l$ (2,5 – 152 $\cdot 10^9/l$) in der Gruppe 2 mit einem $p=0,4432$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant unterschiedlich. (s. Abb. 6)

Die Temperatur am Tag 1 nach der Operation betrug $37,09 \pm 0,51$ °C (36,0 – 38,0 °C) in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis gegenüber $36,84 \pm 0,4246$ °C (36,2 – 37,4 °C) bei den Patienten mit sekundärer Peritonitis. ($p=0,2742$ im Mann-Whitney-Test) (s. Abb. 7). Der Mannheimer Peritonitis-Index betrug in der Gruppe 1 $10,36 \pm 3,213$ (4 – 14) und war damit mit einem $p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test höchstsignifikant niedriger als der Wert in der Gruppe 2 $27,9 \pm 10,12$ (9 – 39) (s. Abb. 8). Bei 7 Patienten war er in der Gruppe der Patienten mit Peritonitis größer oder gleich 29; aus dieser Gruppe sind letztlich auch 6 Patienten verstorben, während in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre bakterielle Peritonitis alle Patienten überlebt haben.

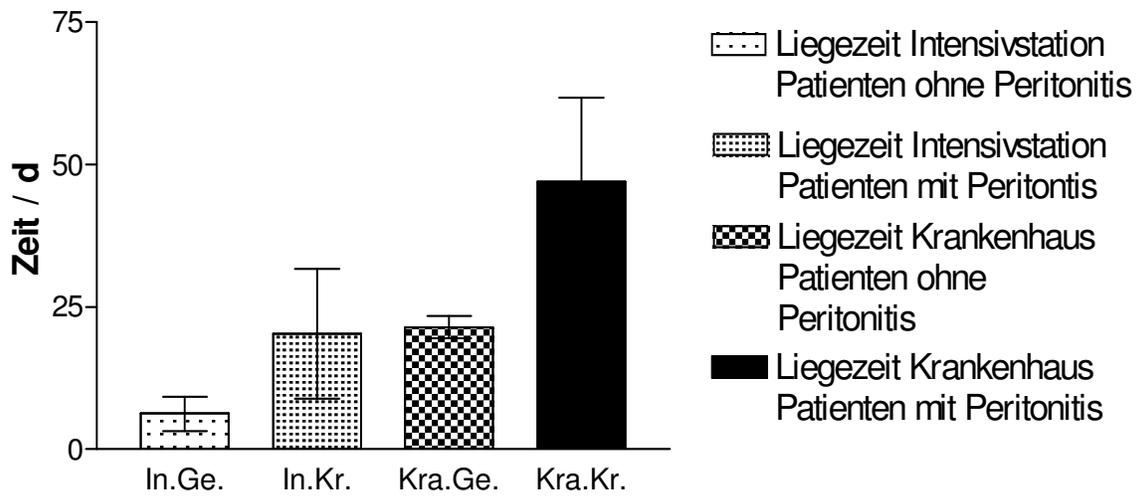


Abb 5: Vergleich der Liegezeiten auf der Intensivstation und im Krankenhaus in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis

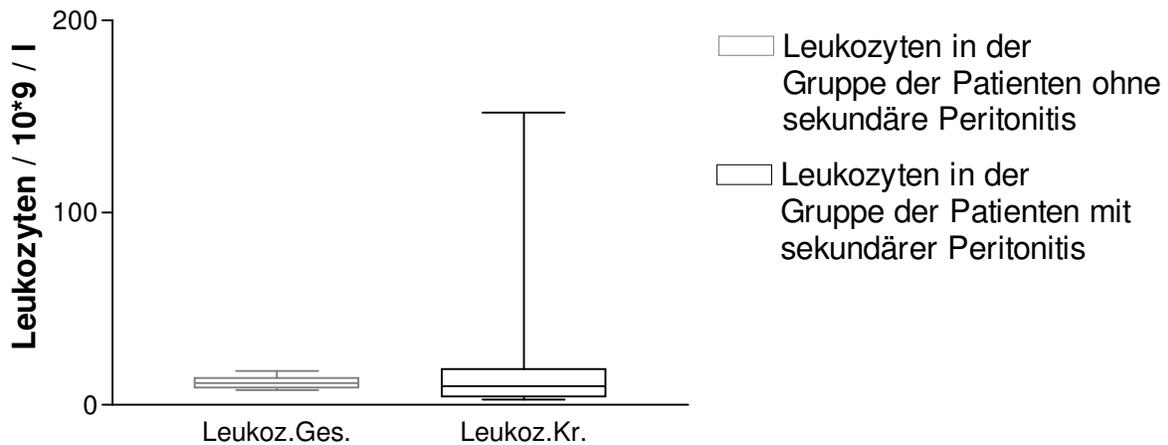


Abb.6: Vergleich der Leukozytenzahlen in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis am ersten postoperativen Tag

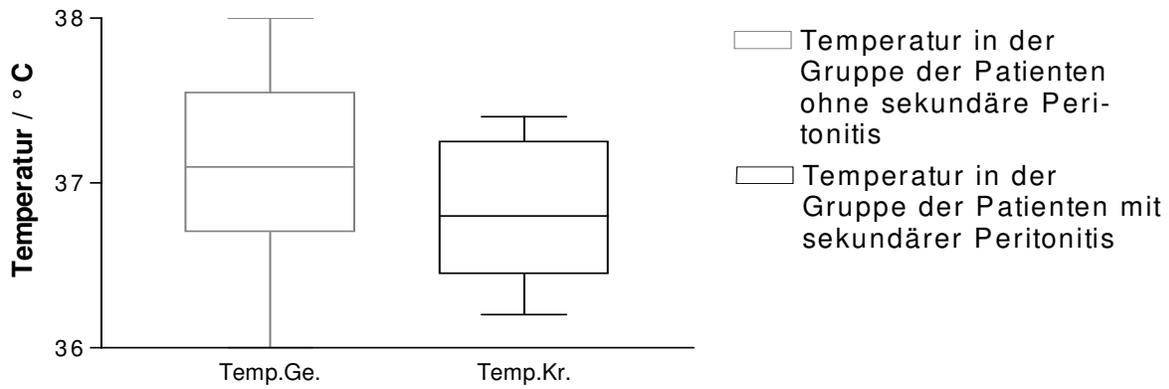


Abb.7: Vergleich der Temperaturen in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis am ersten postoperativen Tag

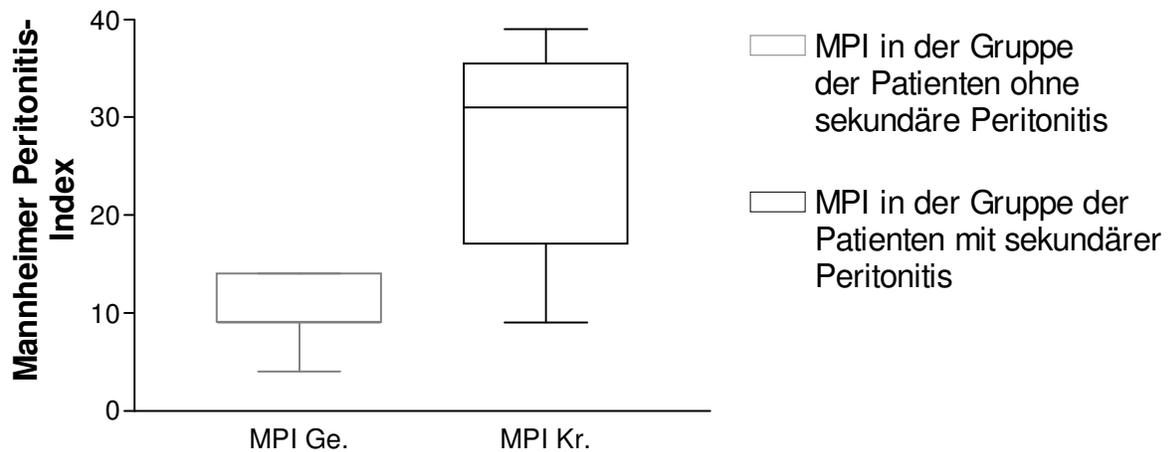


Abb.8: Vergleich des Mannheimer Peritonitis-Index in der Gruppe der Patienten ohne und in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis am ersten postoperativen Tag

3.1 Interleukin-6 und Sepsis

Interleukin-6 im Plasma in Gruppe 1 bei den Patienten ohne sekundäre Peritonitis betrug am ersten Tag $279,43 \pm 158,3$ pg/ml, in Gruppe 2 $382,51 \pm 88,73$ pg/ml mit einem $p=0,4762$ im Mann-Whitney -Test. Im weiteren Verlauf fiel das Interleukin-6 im Plasma in Gruppe 1 an Tag 2 auf $122,46 \pm 47,22$ pg/ml, in Gruppe 2 stieg es auf $550,86 \pm 344,5$ pg/ml, dieser Unterschied ist mit einem $p=0,0095$ im Mann-Whitney-Test signifikant. In Gruppe 1 waren, bis auf einen weiteren Peak an Tag 9 ($232,25 \pm 304,76$ pg/ml; $p=0,6857$ im Mann-Whitney-Test im Vergleich zur anderen Gruppe) im weiteren Verlauf keine weiteren Schwankungen zu verzeichnen, die Konzentrationen sanken kontinuierlich weiter ab. In Gruppe 2 stiegen die Konzentrationen an IL-6 bis zum vierten Tag im Plasma weiter bis auf $794,23 \pm 923,43$ ($p=0,3524$ im Mann-Whitney-Test im Vergleich zu den Patienten ohne sekundäre Peritonitis) an und fielen dann bis zum neunten postoperativen Tag ab. Dieser Abfall war im Vergleich zu den Werten von Tag 1 bis zum Tag neun nach der Operation nicht signifikant ($p=0,6250$ im Wilcoxon-Test, $p=0,6857$ im Mann-Whitney-Test im Vergleich zur Gruppe 1 an Tag neun).

Den Verlauf der Konzentration von Interleukin-6 im Plasma bei diesen Patienten zeigt Abbildung 9.

Im Peritonealsekret war Interleukin-6 in Gruppe 1 am Tag 1 $82908 \pm 42470,96$ pg/ml, in Gruppe 2 $60126,3 \pm 22494,0$ pg/ml ($p=0,7619$ im Mann-Whitney-Test). An Tag 2 fiel das Interleukin-6 in der Gruppe 1 auf $48018,1 \pm 20663,22$ pg/ml ab, während es in Gruppe 2 an Tag 2 auf $95586,1 \pm 77372,3$ pg/ml ($p=0,3524$ im Mann-Whitney-Test) anstieg. Nach dem Abfall der Konzentration an IL-6 im Peritonealsekret ist ab Tag 2 ein weiterer, kontinuierlicher leichter Abfall bis zum neunten postoperativen Tag zu verzeichnen.

Bei den Patienten mit sekundärer Peritonitis fiel die Konzentration von IL-6 im Peritonealsekret nach dem anfänglichen Anstieg an Tag 2 an Tag 3 zunächst auf $29663,2 \pm 10425,18$ pg/ml ab, danach stieg die Konzentration am Tag 4 nach der Operation auf $81933,57 \pm 92304,31$ pg/ml an ($p=0,4089$ im unverbundenen t-Test im Vergleich zu den Patienten ohne sekundäre Peritonitis) und fiel im weiteren Verlauf kontinuierlich ab. Dieser Abfall war ab Tag sieben nach der Operation im Vergleich zum ersten postoperativen Tag nicht signifikant ($p=0,125$ im Wilcoxon-Test an Tag 1 & 7). Die Abbildung 10 zeigt den Konzentrationsverlauf des IL-6 im Peritonealsekret der beiden Gruppen.

Der Unterschied zwischen den Konzentrationen im Peritonealsekret und im Plasma zeigt im Chi-Quadrat-Trend-Test mit einem $p>0,0001$ einen höchstsignifikanten Trend, die Abbildung 11 zeigt diesen Zusammenhang.

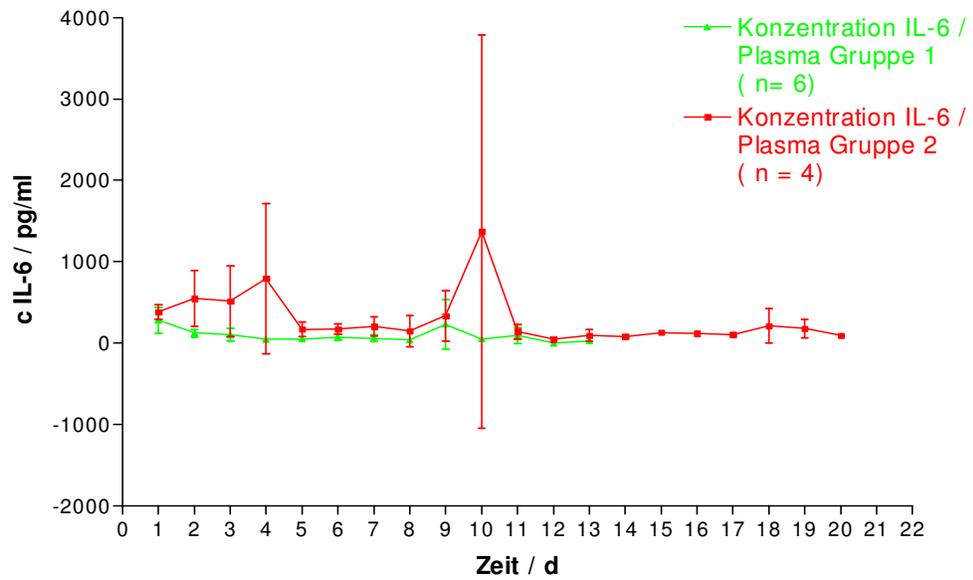


Abb.9: Konzentrationen des IL-6 im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis

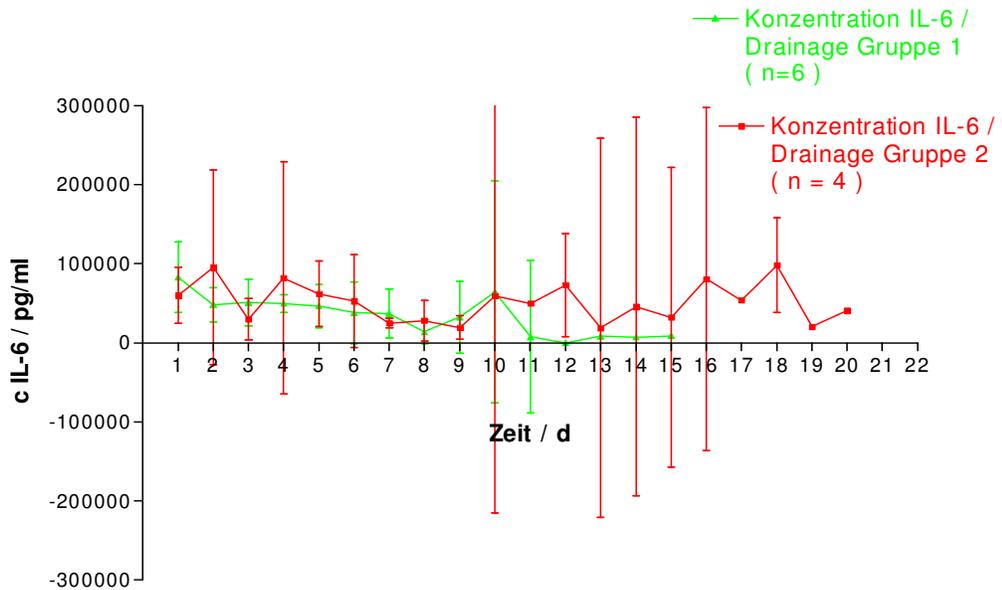


Abb.10: Konzentrationen des IL-6 im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis

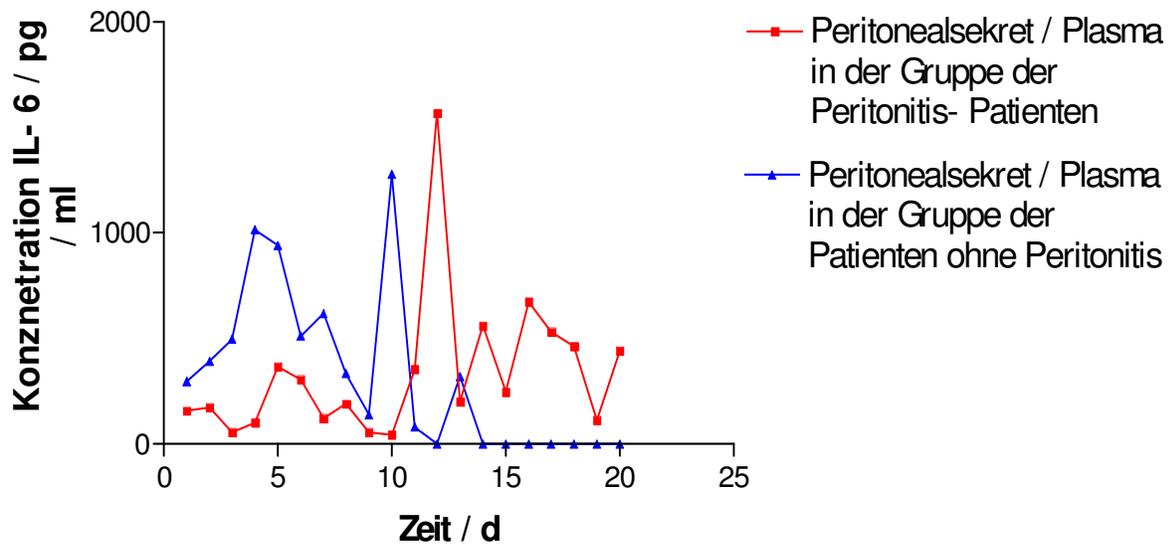


Abb.11: Vergleich der Konzentrationen des IL-6 im Plasma und im Peritonealsekret in den beiden Gruppen

3.2 TNF- α und Sepsis

Die Konzentrationen des TNF- α im Plasma verlaufen in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne Peritonitis annähernd gleich.

Am Tag 1 beträgt die TNF- α -Konzentration im Plasma in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis $49,4 \pm 63,38$ pg/ml, in Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis $28,04 \pm 14,81$ pg/ml. Dieser Unterschied ist mit einem $p=0,5143$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant. Ab Tag 2 und im weiteren Verlauf schwankt der Plasmawert des TNF- α in der Gruppe 1 um einen Mittelwert von $21,88 \pm 21,68$ pg/ml ($0,0 - 88,6$ pg/ml), der Verlauf ist in der Abbildung 12 dargestellt.

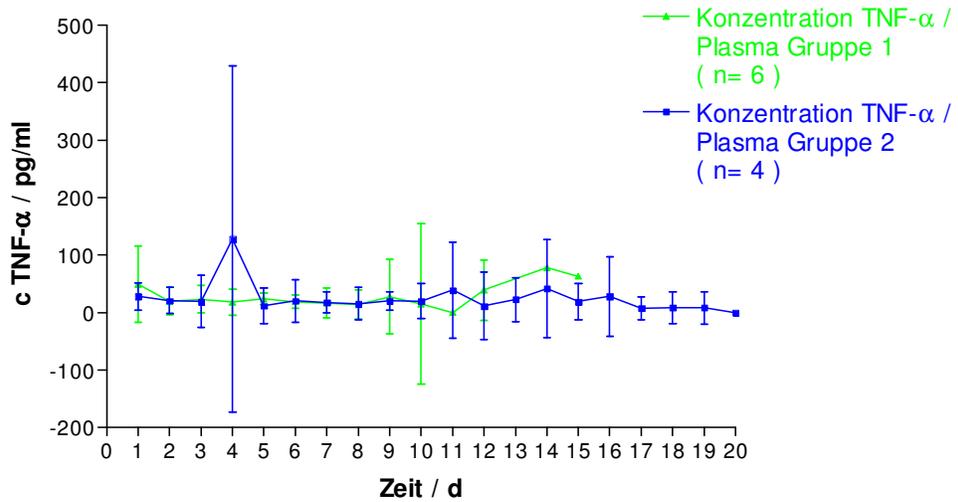
In der Gruppe 2 kommt es nach einem anfänglichen Abfall der Werte auf $20,72 \pm 14,23$ pg/ml an Tag 3 zu einem steilen Konzentrationsanstieg an Tag 4 mit einem Wert von $127,84 \pm 189,26$ pg/ml. Dieser Konzentrationsunterschied im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis ist nicht signifikant ($p=0,1714$ im Mann-Whitney-Test). Im weiteren Verlauf schwankt der TNF- α -Wert um einen Median von $18,83 \pm 21,52$ pg/ml ($0,0 - 93,06$ pg/ml). Den Verlauf stellt ebenfalls die Abbildung 12 dar.

Die TNF- α -Konzentration im Peritonealsekret beträgt an Tag 1 in der Gruppe 1 $2509,21 \pm 5758,85$ pg/ml und in Gruppe 2 $193,63 \pm 122,85$ pg/ml. Dieser Unterschied ist mit einem $p=0,4535$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant.

Im weiteren Verlauf schwanken die Werte des TNF- α im Peritonealsekret der Patienten in der Gruppe 2 um einen Mittelwert von $298,9 \pm 256,4$ pg/ml ($5,956 - 1005,0$ pg/ml), dabei ergeben sich ab dem Tag 7 keine signifikanten Unterschiede zu den Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis ($p=0,2 - 0,8571$ im Mann-Whitney-Test).

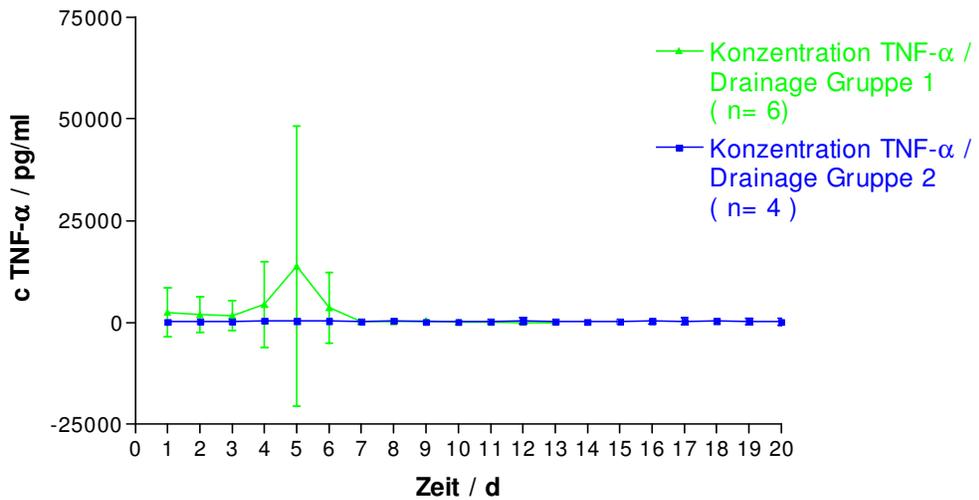
In der Gruppe 1 kommt es nach einem leichten Abfall des TNF- α auf $1644,22 \pm 3502,19$ pg/ml an Tag 3 zu einem erneuten Anstieg des Wertes auf $13854,6 \pm 32756,66$ pg/ml an Tag 5. Im ungepaarten t-Test war dieser Unterschied mit einem $p=0,4428$ im Vergleich zur Gruppe 2 nicht signifikant. Dieser erneute Konzentrationsanstieg liegt mit einem $p=0,0313$ im Wilcoxon-Test jedoch signifikant höher als der Peak an Tag 1. Ab Tag 6 kommt es zu einer kontinuierlichen Abnahme des TNF- α -Wertes im Peritonealsekret. Den Konzentrationsverlauf des TNF- α im Peritonealsekret in der postoperativen Phase zeigt die Abbildung 13.

Im Chi-Quadrat-Trend-Test findet sich mit einem $p<0,0001$ ein höchstsignifikanter Trend der Konzentrationsunterschiede des TNF- α zwischen Peritonealsekret und Plasma, dies verdeutlicht auch noch einmal die Abbildung 14.



Drainagezug Anzahl / d :	3	3	5	6	3	4	3	1											
Anzahl Relaparatomien/ d :	5	2	1	1	2	1	2	1	1	1		1	1	1	2	1	1	1	1

Abb.12:Konzentrationen des TNF-α im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis



Drainagezug Anzahl / d :		3	3	5	6	3	4	3	1										
Anzahl Relaparatomien/ d :	5	2	1	1	2	1	2	1	1	1		1	1	1	2	1	1	1	1

Abb.13:Konzentration des TNF-α im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis

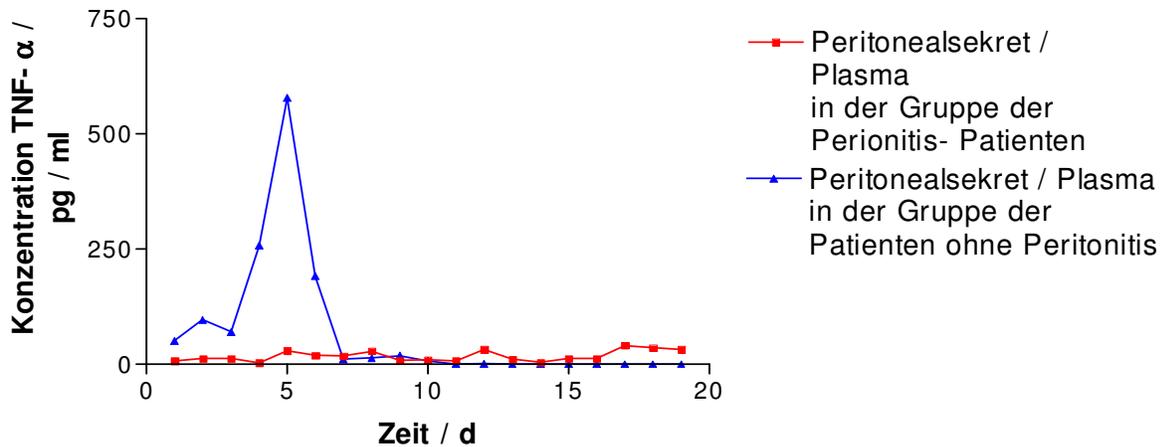


Abb.14: Vergleich der Konzentrationen des TNF- α im Peritonealsekret und im Plasma in den beiden Gruppen

3.3 IL-1 β und Sepsis

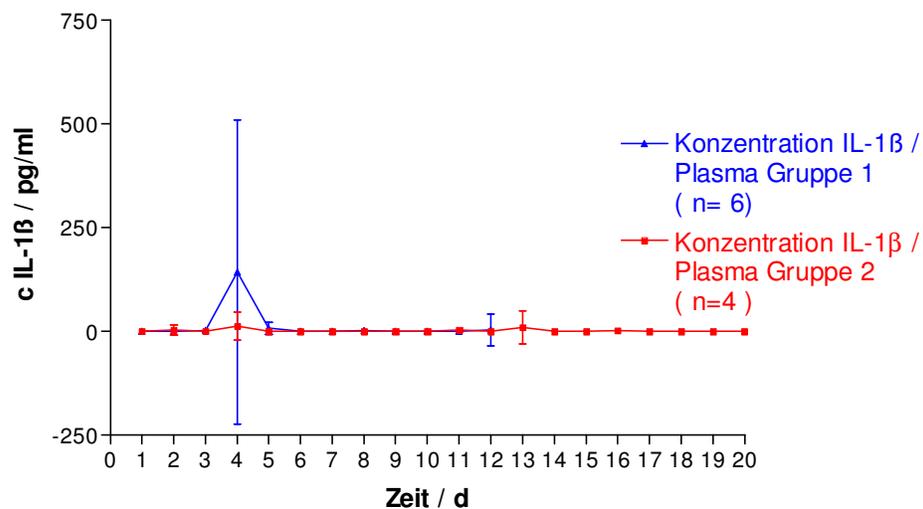
Die Konzentration des IL-1 β im Plasma am Tag 1 liegt in der Gruppe 1 bei $0,0 \pm 0,0$ pg/ml, in der Gruppe 2 bei $0,76 \pm 1,31$ pg/ml. In den nächsten beiden Tagen kommt es bei beiden Gruppen zu einem Konzentrationsanstieg, dessen Maximum, $143,04 \pm 349,45$ pg/ml in der Gruppe 1 und $12,31 \pm 13,39$ pg/ml in der Gruppe 2, zeitgleich am Tag 4 liegt. Dieser Anstieg des Cytokinpiegels in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis war mit einem $p=0,2619$ im Mann-Whitney-Test, im Vergleich zur Gruppe 2, nicht signifikant. Diesem Gipfel folgt in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis ein Konzentrationsabfall des IL-1 β bis zum Ende der Messungen. In der zweiten Gruppe folgt am Tag 13 ein nochmaliger Anstieg der Konzentration auf $9,3 \pm 16,08$ pg/ml, danach sind keine weiteren Schwankungen mehr zu verzeichnen. Dieser erneute Anstieg war im Vergleich zum Gipfel an Tag 4 nicht signifikant ($p=0,3554$ im gepaarten t-Test). Den Konzentrationsverlauf des IL-1 β im Plasma zeigt die Abbildung 15.

Im Peritonealsekret finden sich an Tag 1 IL-1 β -Konzentrationen von $159,66 \pm 131,75$ pg/ml in der Gruppe 1 und $657,32 \pm 888,47$ pg/ml in der Gruppe 2 ($p=0,7143$, Mann-Whitney-Test). Bis zum Tag 11 schwanken die Werte in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis um einen Mittelwert von $508,6 \pm 614,1$ pg/ml ($0,0 - 3642$ pg/ml), in der Gruppe 2 beträgt dieser

Wert nur $404,8 \pm 350,1$ pg/ml ($2,75 - 1737$ pg/ml), diese Konzentrationen sind im Mann-Whitney-Test nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,7025$). Am Tag 11 liegen die IL-1 β -Werte im Peritonealsekret der Patienten mit sekundärer Peritonitis zum ersten Mal mit einem $p<0,0001$ signifikant über den Werten der anderen Gruppe. Am Tag 12 kommt es zu einem Konzentrationsanstieg in der Peritonitisgruppe mit einem Wert von $23.598,43 \pm 34355,74$ pg/ml, der mit einem $p=0,4248$ im unverbundenen t-Test nicht signifikant gegenüber der Gruppe 1 ist. Nach einem Abfall des Wertes auf $369,07 \pm 632,42$ pg/ml am Tag 13 kommt es in den nächsten 7 Tagen zu einem kontinuierlichen Konzentrationsanstieg, der bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes einen Wert von $7725,58 \pm 11426,82$ pg/ml erreicht. In der Gruppe 1 hingegen sind diese Schwankungen nicht vorhanden, ab Tag 13 liegen die Werte bis zum Ende der Untersuchung bei $0,0 \pm 0,0$ pg/ml.

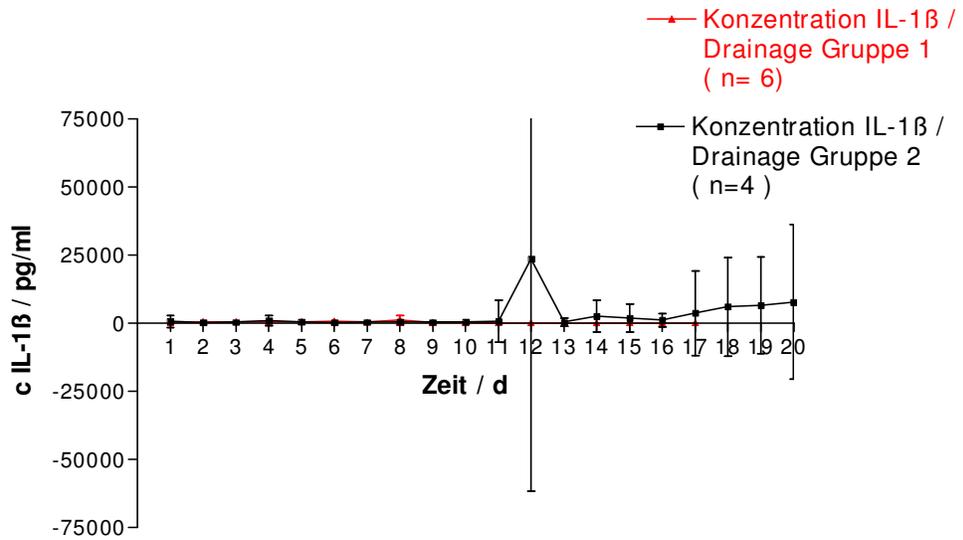
Den Verlauf des IL-1 β -Spiegels im Peritonealsekret stellt die Abbildung 16 dar.

Im Chi-Quadrat-Trend-Test findet sich, ebenso wie beim IL-6 und beim TNF- α auch schon beschrieben, mit einem $p<0,0001$ ein höchstsignifikanter Trend im Unterschied der Konzentrationen des IL-1 β zwischen Peritonealsekret und Plasma. Die Abbildung 17 verdeutlicht diesen Zusammenhang.



Drainagenzug Anzahl / d :		3	3	5	6	3	4	3	1										
Anzahl Relaparatomien/ d :	5	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1

Abb.15: Konzentrationsverlauf des IL-1 β im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis



Drainagezug Anzahl / d :			3	3	5	6	3	4	3	1									
Anzahl Relaparatomien/ d :	5	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1

Abb.16: Konzentrationsverlauf des IL-1 β im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis

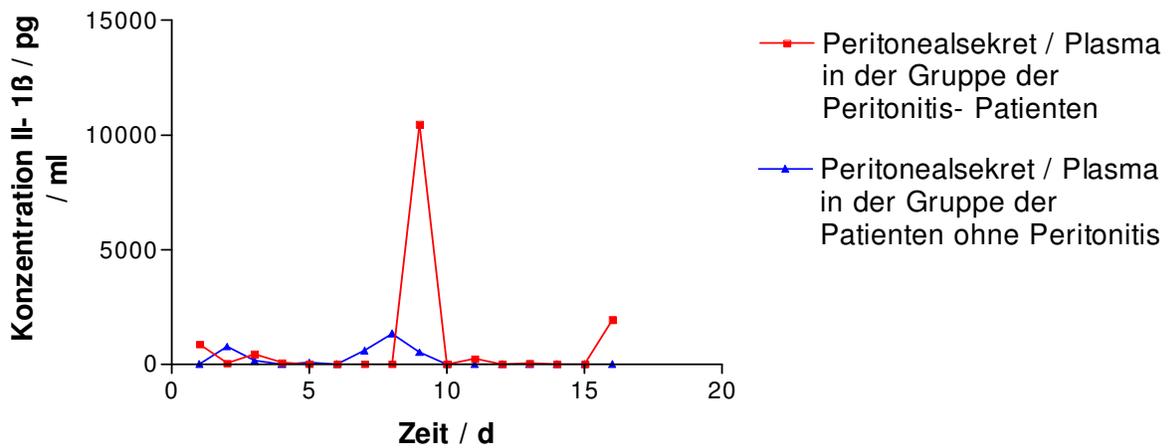


Abb.17: Vergleich der Konzentrationen des IL-1 β im Peritonealsekret und im Plasma in den beiden Gruppen

3.4 CRP und Sepsis

Die Konzentration des Entzündungsmarkers CRP im Plasma beträgt am Tag 1 in der Gruppe 1 $90,53 \pm 21,6$ pg/ml, in der Gruppe 2 $117,77 \pm 29,21$ pg/ml. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,2571$ im Mann-Whitney-Test). Bis zum Tag 11 verlaufen die Konzentrationen des CRP im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis annähernd parallel. Dabei finden sich an Tag 2 ($p=0,0381$ im Mann-Whitney-Test), Tag 4 ($p=0,0476$ im Mann-Whitney-Test) und Tag 6 ($p=0,0476$ im Mann-Whitney-Test) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Am Tag 12 kommt es zu einem Abfall des CRP-Wertes auf $55,5 \pm 0,0$ pg/ml in der Gruppe 2, nach einem erneuten Anstieg auf $92,24 \pm 28,97$ pg/ml bis zum Tag 14 fällt die Konzentration ohne weitere Schwankungen kontinuierlich ab. Der erneute Anstieg war im Vergleich zu den Werten von Tag 1 bis Tag 9 nicht signifikant ($p=0,0592 - 0,8408$ im gepaarten t-Test).

In der Gruppe 1 hingegen steigt die Konzentration des CRP ab Tag 11 von $37,12 \pm 35,61$ pg/ml auf $141,59 \pm 0,0$ pg/ml an Tag 15, um dann wiederum abzusinken. Im Vergleich zu den Werten der anderen Gruppe ist dieser Anstieg mit einem $p=0,8653$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant. In der Abbildung 19 ist der Verlauf der Konzentrationen des CRP im Plasma dargestellt.

Am Tag 1 finden sich im Peritonealsekret CRP-Werte in der Gruppe 1 von $21,19 \pm 11,27$ pg/ml und in der Gruppe 2 von $34,38 \pm 14,35$ pg/ml ($p=0,1714$ im Mann-Whitney-Test). In der Gruppe 1 erreichen die Werte mit $53,70 \pm 16,02$ pg/ml an Tag 4 einen ersten Höhepunkt ($p=0,0952$ im Mann-Whitney-Test), dem noch weitere Gipfel an Tag 8 mit $40,89 \pm 15,51$ pg/ml ($p=0,9158$ im ungepaarten t-Test), an Tag 10 mit $38,69 \pm 27,47$ pg/ml ($p=0,8$ im Mann-Whitney-Test) und an Tag 15 mit $47,9 \pm 0,0$ pg/ml folgen. In der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis steigt die Konzentration an Tag 2 auf $156,76 \pm 228,92$ pg/ml ($p=0,4762$ im Mann-Whitney-Test), danach schwanken die Werte um einen Mittelwert von $57,48 \pm 30,66$ pg/ml ($3,58 - 109,5$ pg/ml) und steigen an Tag 10 auf $1633,07 \pm 3239,02$ pg/ml. Dieser Anstieg ist mit einem $p=0,8750$ im Wilcoxon-Test im Vergleich zum Konzentrationsanstieg an Tag 2 nicht signifikant. Danach sinken die Werte bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich ohne weitere Schwankungen gegen null. Den Konzentrationsverlauf des CRP im Peritonealsekret stellt die Abbildung 20 dar.

Beim Vergleich der Konzentrationsunterschiede zwischen Peritonealsekret und Plasma findet sich für das CRP im Chi-Quadrat-Trend-Test mit einem $p < 0,0001$ ein höchstsignifikantes Ergebnis. Dies ist in Abbildung 18 dargestellt.

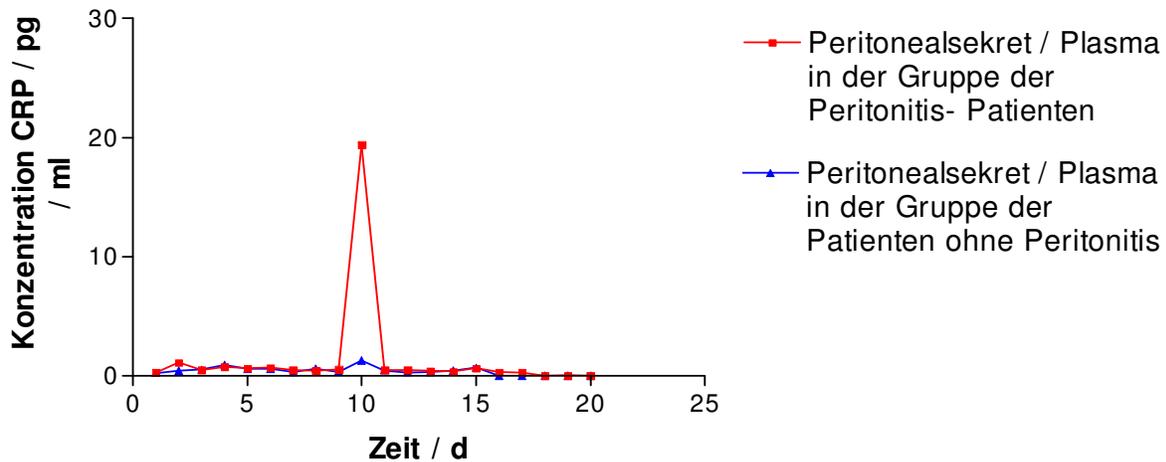
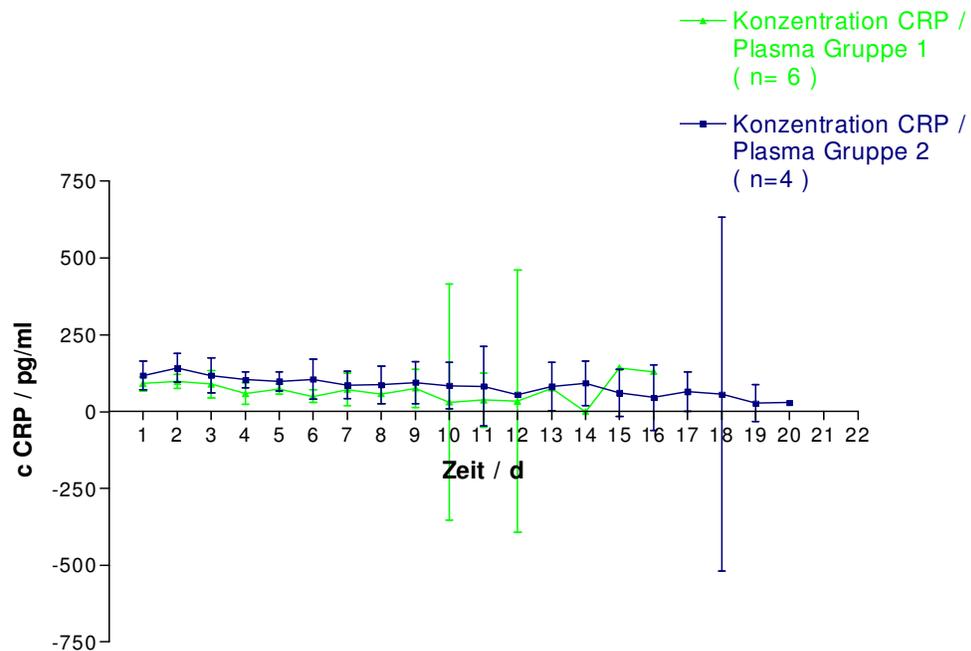
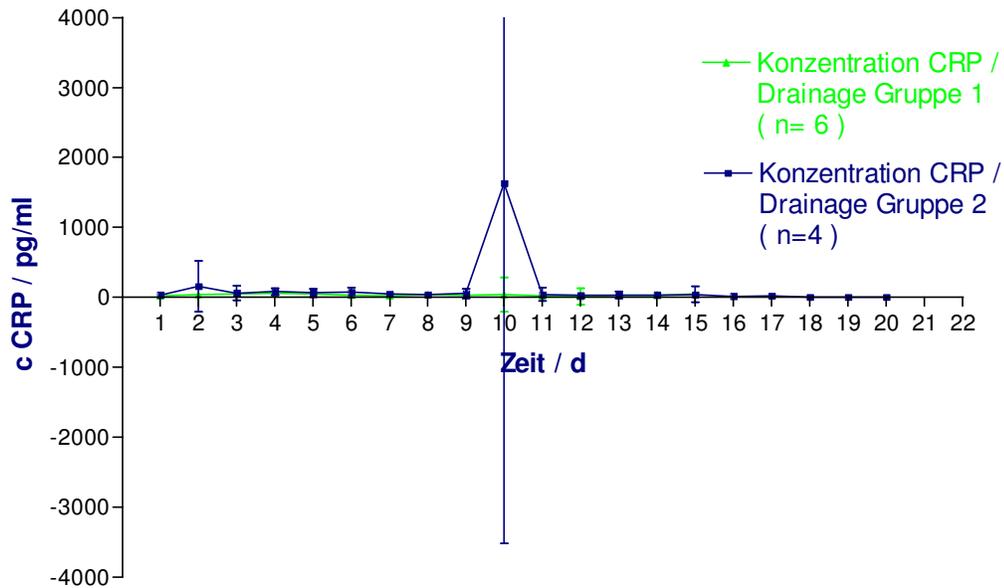


Abb.18:Vergleich der Konzentrationen des CRP im Peritonealsekret und im Plasma in beiden Gruppen



Drainagenzug Anzahl / d :		3	3	5	6	3	4	3	1										
Anzahl Relaparatomien/ d :	5	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1		1	1	1	2	1	1	1

Abb.19:Konzentrationsverlauf des CRP im Plasma in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis



Drainagenzug Anzahl / d :	3	3	5	6	3	4	3	1											
Anzahl Relaparatomien/ d :	5	2	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1

Abb.20:Konzentration des CRP im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit und in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis

3.5 Vergleich des Konzentrationsverlaufes der Interleukine im Peritonealsekret und im Plasma bei Patienten mit Nahtdehiszenz und Abszeß

3.5.1 IL-6

Die IL-6 – Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe A der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz liegen an Tag 1 bei $374,07 \pm 65,79$ pg/ml während in der Gruppe B der Patienten mit einem intrabdominellen Abszeß der Wert bei $50622,56 \pm 56176,27$ pg/ml und damit signifikant höher liegt ($p=0,0357$ im Mann-Whitney-Test). Im weiteren Verlauf schwanken die Werte in der Gruppe A um einen Wert von $316,7 \pm 518,4$ pg/ml (3,61 – 2159 pg/ml) und erreichen an Tag 10 ein Maximum von $2516,57 \pm 3492,54$ pg/ml. Im weiteren Verlauf sinken die Konzentrationen im Peritonealsekret und schwanken um einen Mittelwert von $83,03 \pm 59,05$ pg/ml (17,48 – 251,7 pg/ml) bis zum Ende der Messungen. In der Gruppe B hingegen kommt es nach einem Anstieg der Konzentration auf $56624,48 \pm 51477,81$ pg/ml an Tag 2 ($p=0,0357$ im Mann-Whitney-Test im Vergleich zur Gruppe A) zu einem Abfall des IL-6-Wertes auf $29840,060 \pm 16980,39$ pg/ml an Tag 5 ($p=0,0357$ im Mann-Whitney-Test im

Vergleich zur Gruppe A). Am nächsten Tag kommt es zu einem erneuten Anstieg auf $50129,920 \pm 41524,45$ pg/ml, der allerdings unter dem Wert von Tag 2 liegt. Der Konzentrationsunterschied im Vergleich zur Gruppe A ist mit einem $p=0,0571$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant. Im Verlauf der beiden folgenden Tage sinkt die Konzentration ($34752,88 \pm 19956,73$ pg/ml an Tag 8), erreicht an Tag 9 aber erneut einen Wert von $47346,950 \pm 44547,87$ pg/ml, dieser Wert liegt wiederum unter dem Höchstwert an Tag 6 und ist mit einem $p=0,2738$ im unverbundenen t-Test ebenfalls nicht signifikant.

Die Konzentrationen des IL-6 im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit Nahtinsuffizienz sind an den Tagen 1 –5 ($p=0,0357$), Tag 6 ($p=0,0571$) und an Tag 7 ($p=0,0104$) im Mann-Whitney-Test signifikant niedriger als die Werte in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß.

Den Verlauf der Konzentrationen des IL-6 im Peritonealsekret gibt die Abbildung 21 wieder.

Im Plasma erreichen die Konzentrationen des IL-6 nur ein viertel der Werte, die im Peritonealsekret gemessen wurden [Mittelwert der Gruppe A und B im Plasma $287,4 \pm 589,4$ pg/ml ($3,61 - 49,86$ pg/ml); Mittelwert der Gruppe A und B im Peritonealsekret 11390 ± 24420 pg/ml ($3,61 - 113800$ pg/ml); $p=0,0077$ im Mann-Whitney-Test], zudem sind die Konzentrationsunterschiede des IL-6 nicht so eindeutig wie im Peritonealsekret. An Tag 1 liegen die Werte für die Gruppe A bei $374,065 \pm 147,12$ pg/ml, in der Gruppe B betragen sie $313,302 \pm 0,0$ pg/ml und sind mit einem $p=0,1755$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant unterschiedlich. An den folgenden beiden Tagen liegen die Werte um einen Mittelwert von $319,9 \pm 239,2$ pg/ml ($42,97 - 717,9$ pg/ml) in der Gruppe A und $278,1 \pm 164,2$ pg/ml ($137,6 - 579,7$ pg/ml) in der Gruppe B ($p=0,9578$ im Mann-Whitney-Test). Während die IL-6-Konzentrationen in der Gruppe B der Patienten mit intraabdominellem Abszeß im weiteren Verlauf um einen Wert von $236,3 \pm 186,2$ pg/ml ($33,32 - 720,4$ pg/ml) schwanken, kommt es in der Gruppe A der Patienten mit Nahtinsuffizienz an Tag 4 erstmals zu einem Anstieg der Konzentration auf $867,08 \pm 1087,31$ pg/ml, dieser Konzentrationsunterschied im Vergleich zur Gruppe B ist jedoch mit einem $p=0,7857$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant. Nach einem zwischenzeitlichen Abfall der Werte auf $293,55 \pm 203,94$ pg/ml (Tag 9) folgt ein zweiter Konzentrationsanstieg auf $2516,567 \pm 3492,54$ pg/ml an Tag 10, der mit einem $p=0,6770$ im gepaarten t-Test nicht signifikant höher als der erste Peak an Tag 4 ist. Zu diesem Zeitpunkt ist die Konzentration des IL-6 in der Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B mit einem $p=0,8192$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant höher. Im weiteren Verlauf schwanken jedoch die Plasmakonzentrationen um den Wert $83,03 \pm 59,05$ pg/ml ($17,48 - 251,7$ pg/ml) in der Gruppe

A und sind mit einem $p=0,0034$ im Mann-Whitney-Test signifikant unterschiedlich zu den Werten der Gruppe mit intraabdominellem Abszeß ($246,0 \pm 127,8$ pg/ml; 106,3 – 446,7 pg/ml). Den Konzentrationsverlauf des IL-6 im Plasma zeigt die Abbildung 22.

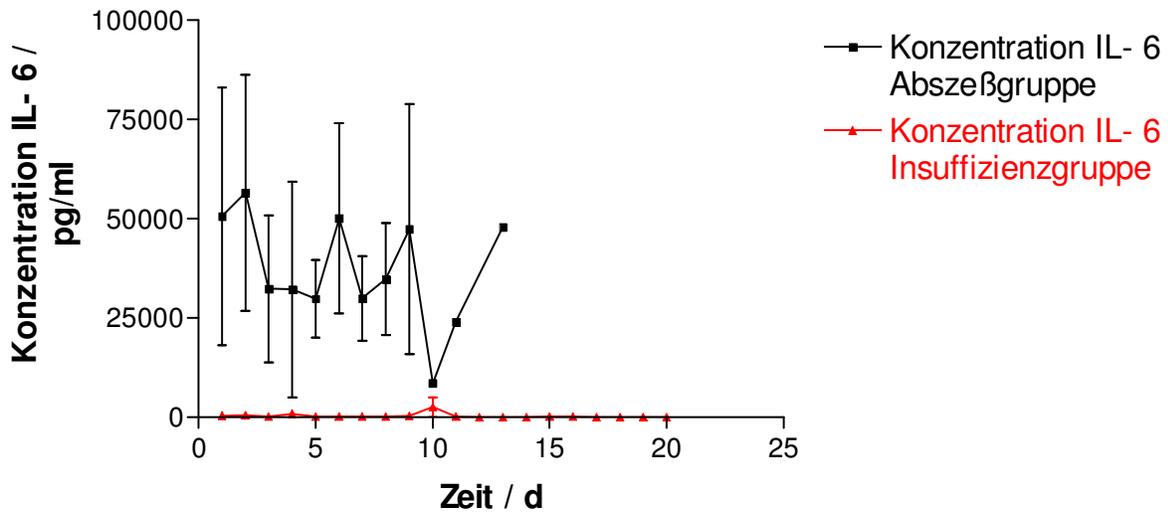


Abb.21: Konzentrationsverlauf des IL-6 im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

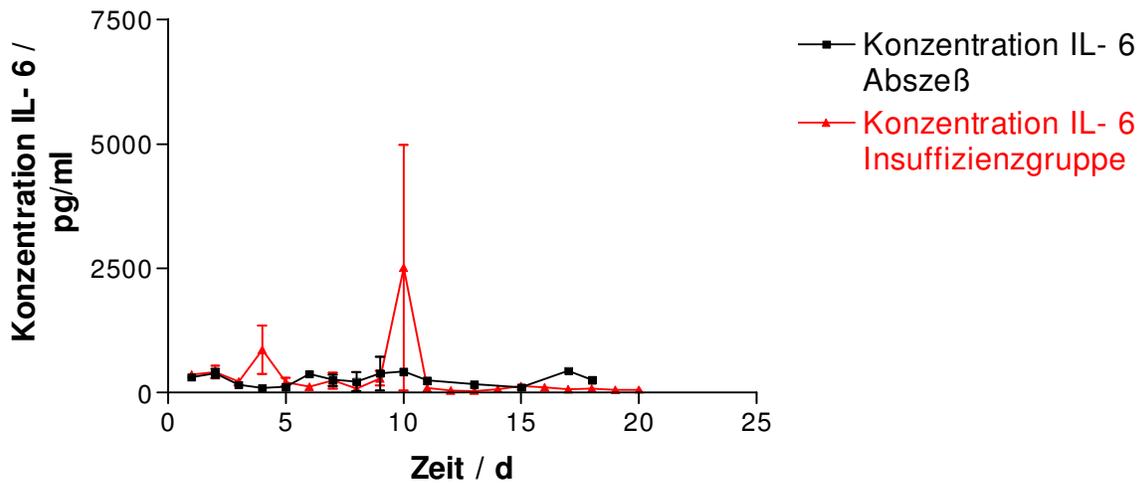


Abb.22: Konzentrationsverlauf des IL-6 im Plasma in der Gruppe der Patienten mit Nahtinsuffizienz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

3.5.2 TNF- α

Die Konzentrationen des TNF- α im Peritonealsekret liegen, genauso wie schon zuvor für das IL-6 beschrieben, in der Gruppe B der Patienten mit intraabdominellem Abszeß im Mittel höher als die Konzentrationen in der Gruppe A der Patienten mit Nahtdehiszenz [Mittelwert in der Gruppe A $289,8 \pm 325,0$ pg/ml (5,96 – 1460 pg/ml); Mittelwert in der Gruppe B $494,6 \pm 379,4$ pg/ml (0,867 – 1009 pg/ml); $p=0,1484$ im Mann-Whitney-Test]. Ebenso wie bei IL-6 finden sich auch hier im Mittel im Peritonealsekret 14-fach höhere Werte als im Plasma [Mittelwert der Gruppe A und B im Plasma $22,51 \pm 23,69$ pg/ml (0,0 – 93,06 pg/ml); Mittelwert der Gruppe A und B im Peritonealsekret $318,5 \pm 338,7$ pg/ml (0,867 – 1460 pg/ml); $p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test).

Am Tag 1 erreicht TNF- α in der Gruppe A im Peritonealsekret eine Konzentration von $175,24 \pm 164,96$ pg/ml und in der Gruppe B $169,668 \pm 259,18$ pg/ml ($p=0,9048$ im Mann-Whitney-Test).

In der Gruppe B kommt es am zweiten Tag zu einem Anstieg der Konzentration auf $635,25 \pm 23,86$ pg/ml ($p=0,0134$ im ungepaarten t-Test im Vergleich zu der Gruppe A). Nach einem folgenden Abfall des TNF- α -Wertes auf $336,85 \pm 417,13$ pg/ml an Tag 4 steigt der Wert im Peritonealsekret an Tag 5 auf $1009,421 \pm 0,0$ pg/ml, der Wert liegt jedoch nicht signifikant über der Konzentration des TNF- α in der Gruppe der Patienten mit Nahtinsuffizienz ($p=0,6999$ im ungepaarten t-Test). Nach einem weiteren Abfall ab Tag 6 erreicht die TNF- α -Konzentration am Ende des Beobachtungszeitraumes einen Wert von $940,445 \pm 0,0$ pg/ml und unterscheidet sich damit mit einem $p=0,8934$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant von der Gruppe A.

In der Gruppe A der Patienten mit Nahtdehiszenz kommt es im Gegensatz zur Gruppe B zu einem langsameren Anstieg der Konzentration des TNF- α , die am Tag 4 mit $488,45 \pm 467,19$ pg/ml ihren Höhepunkt erreicht. An diesem Tag liegt die TNF- α -Konzentration mit einem $p=0,6999$ im ungepaarten t-Test jedoch nicht signifikant über der in der Gruppe B. Nach einem Abfall des Wertes auf $194,96 \pm 142,99$ pg/ml an Tag 5 steigt die Konzentration an Tag 6 wieder ($441,61 \pm 681,53$ pg/ml ; $p=0,8890$ im ungepaarten t-Test). Dieser Gipfel hält sich bis zum Tag 8, dann erfolgt ein erneutes Absinken der Konzentration im Peritonealsekret ($114,28 \pm 89,06$ pg/ml an Tag 10). An Tag 12 erreicht der TNF- α einen neuen Peak mit einem Wert von $461,75 \pm 637,1$ pg/ml, der sich mit einem $p=0,6250$ im Wilcoxon-Test jedoch nicht signifikant von dem Peak an Tag 1 unterscheidet. Im weiteren Verlauf kommt es noch einmal zu einem Abfall der Werte ($146,47 \pm 154,19$ pg/ml an Tag 13) gefolgt von einem kontinuierlichen Anstieg mit

Gipfel an Tag 17 ($403,9 \pm 476,92$ pg/ml) und einem langsamen Absinken bis zum Ende der Messungen.

Den Konzentrationsverlauf des TNF- α im Peritonealsekret in den beiden Gruppen zeigt die Abbildung 23.

Auch im Plasma finden sich für das TNF- α höhere Werte in der Gruppe B [$32,90 \pm 30,32$ pg/ml, (0,0 – 81,17 pg/ml)] im Vergleich zur Gruppe A [$20,41 \pm 21,75$ pg/ml, (0,0 – 93,06 pg/ml)]. Dieser Konzentrationsunterschied ist mit einem $p=0,2156$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant. Zu Beginn liegen die Konzentrationen bei $29,26 \pm 24,08$ pg/ml in der Gruppe A und $40,58 \pm 57,39$ pg/ml in der Gruppe B ($p=0,6812$ im ungepaarten t-Test). An Tag 2 steigt die Konzentration in Gruppe B auf $78,938 \pm 0,0$ pg/ml und unterscheidet sich damit nicht signifikant von der Gruppe A ($15,127 \pm 10,49$ pg/ml ; $p=0,2732$ im ungepaarten t-Test). Am folgenden Tag fällt die Konzentration des TNF- α in der Gruppe B auf $23,248 \pm 40,27$ pg/ml, steigt dann aber langsam wieder und erreicht an Tag 6 einen zweiten Peak ($51,531 \pm 0,0$ pg/ml). Im weiteren Verlauf fallen die Werte kontinuierlich bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Ab dem zweiten Tag kommt es in der Gruppe A hingegen zunächst zu einem langsamen kontinuierlichen erneuten Anstieg der Werte, dessen Peak an Tag 14 erreicht ist ($50,343 \pm 33,84$ pg/ml). Dieser Gipfel liegt nicht signifikant über dem Anfangswert ($p=0,250$ im Wilcoxon-Test). Ab Tag 15 sinken die Werte bis zum Ende der Messungen gegen null. Die Abbildung 24 verdeutlicht den Konzentrationsverlauf im Plasma in den beiden Gruppen.

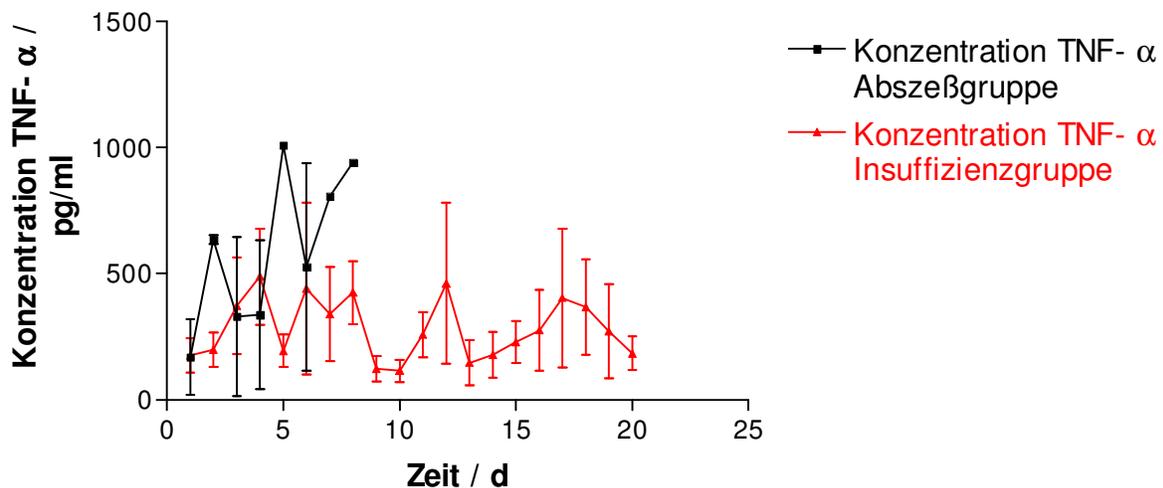


Abb.23:Vergleich der Konzentrationen des TNF- α im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

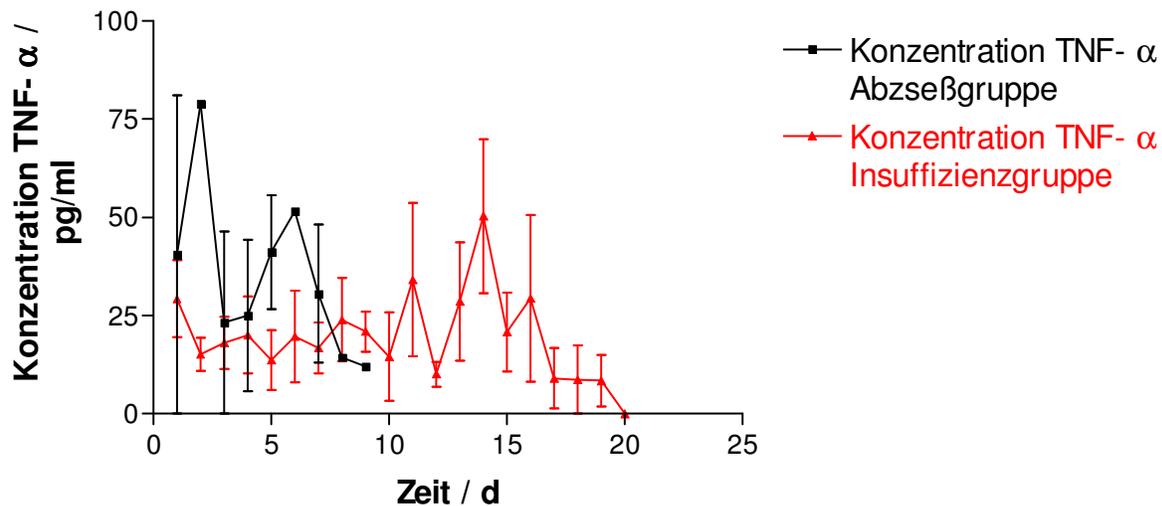


Abb.24: Vergleich der Konzentrationen des TNF- α im Plasma in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

3.5.3 IL-1 β

Entgegen der Beobachtungen bei den Interleukinen IL-6 und TNF- α liegen die Konzentrationen des IL-1 β sowohl im Peritonealsekret als auch im Plasma in der Gruppe A der Patienten mit Nahtdehiszenz höher als die Werte in der Gruppe B der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

[Mittelwert Gruppe A Peritonealsekret: 3452 ± 9426 pg/ml (3,99 – 63090 pg/ml); Mittelwert Gruppe B Peritonealsekret: $699,6 \pm 687,8$ pg/ml (0,0 – 2071 pg/ml) ; $p=0,5479$ im Mann-Whitney-Test

Mittelwert Gruppe A Plasma: $7,04 \pm 8,99$ pg/ml (0,0 – 27,86 pg/ml); Mittelwert Gruppe B Plasma: $1,753 \pm 2,905$ pg/ml (0,0 – 8,65 pg/ml) ; $p=0,0751$ im Mann-Whitney-Test]

Allerdings zeigt sich auch hier die Beobachtung, daß die lokalen Cytokinkonzentrationen 800-fach höher sind als die systemisch gemessenen [Mittelwert Gruppe A und B Peritonealsekret: 3019 ± 8704 pg/ml (0,0 – 63090 pg/ml); Mittelwert Gruppe A und B Plasma: $3,768 \pm 6,347$ pg/ml (0,0 – 27,86 pg/ml) ; $p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test].

Zu Beginn liegen die Werte im Peritonealsekret in der Gruppe A der Patienten mit Nahtinsuffizienz bei $1171,81 \pm 1491,68$ pg/ml und in der Gruppe B der Patienten mit intraabdominellem Abszeß bei $418,8 \pm 89,4$ pg/ml ($p=0,5471$ im ungepaarten t-Test). Im

weiteren Verlauf schwanken die Werte in der Gruppe A um einen Mittelwert von $518,7 \pm 488,0$ pg/ml ($13,28 - 1988$ pg/ml) und $762,0 \pm 752,5$ pg/ml ($0,0 - 2071$ pg/ml) in der Gruppe B. Mit einem $p=0,5811$ im Mann-Whitney-Test unterscheiden sie sich damit nicht signifikant. Während sich bis zum Ende des Meßzeitraumes in der Gruppe B keine weiteren Schwankungen mehr beobachten lassen, kommt es in der Gruppe A an Tag 12 zu einem Anstieg der IL-1 β -Konzentration im Peritonealsekret auf $23598,430 \pm 34355,75$ pg/ml. Nach einem Abfall des Wertes auf $1099,314 \pm 0,0$ pg/ml am folgenden Tag kommt es ab Tag 14 zu einem weiteren kontinuierlich verlaufenden Konzentrationsanstieg mit einem Peak an Tag 19 ($13105,7 \pm 14245,17$ pg/ml). Dieser Gipfel ist mit einem $p=0,75$ im Wilcoxon-Test im Vergleich zum Peak an Tag 12 nicht signifikant. Bis zum Ende der Messungen kommt es dann zu einem erneuten Konzentrationsabfall. Den Verlauf der IL-1 β -Konzentration im Peritonealsekret stellt die Abbildung 25 dar.

Auch im Plasma liegen, wie bereits oben erwähnt, entgegen der Ergebnisse beim Interleukin-6 und dem Tumor-Nekrose-Faktor, die Konzentrationen der Gruppe A der Patienten mit Nahtinsuffizienz höher als die der Gruppe B der Patienten mit intraabdominellem Abszeß [Mittelwert in der Gruppe A: $1,753 \pm 2,91$ pg/ml ($0,0 - 8,65$ pg/ml), Mittelwert Gruppe B: $7,04 \pm 8,99$ pg/ml ($0,0 - 27,86$ pg/ml) ; $p=0,0751$, Mann-Whitney Test]. An Tag 1 finden wir in der Gruppe A einen Wert von $6,13 \pm 3,79$ pg/ml und in der Gruppe B $1,68 \pm 2,37$ pg/ml. Dieser Unterschied ist mit einem $p=0,2945$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant. In der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß kommt es dann an Tag 2 zu einem Peak mit einem Wert von $6,55 \pm 2,96$ pg/ml. Im weiteren Verlauf sinken die IL-1 β -Konzentrationen der Gruppe B bis zum Ende der Messungen kontinuierlich gegen null. In der Gruppe A hingegen kommt es bis zum Tag 4 zu einem leichten Abfall der Plasmakonzentrationen ($2,49 \pm 3,52$ pg/ml). Bis zum Tag 9 schwanken die Werte um einen Mittelwert von $3,480 \pm 0,0$ pg/ml. An Tag 13 findet sich nochmals ein starker Konzentrationsanstieg ($27,859 \pm 0,0$ pg/ml). Den Konzentrationsverlauf des IL-1 β im Plasma zeigt die Abbildung 26.

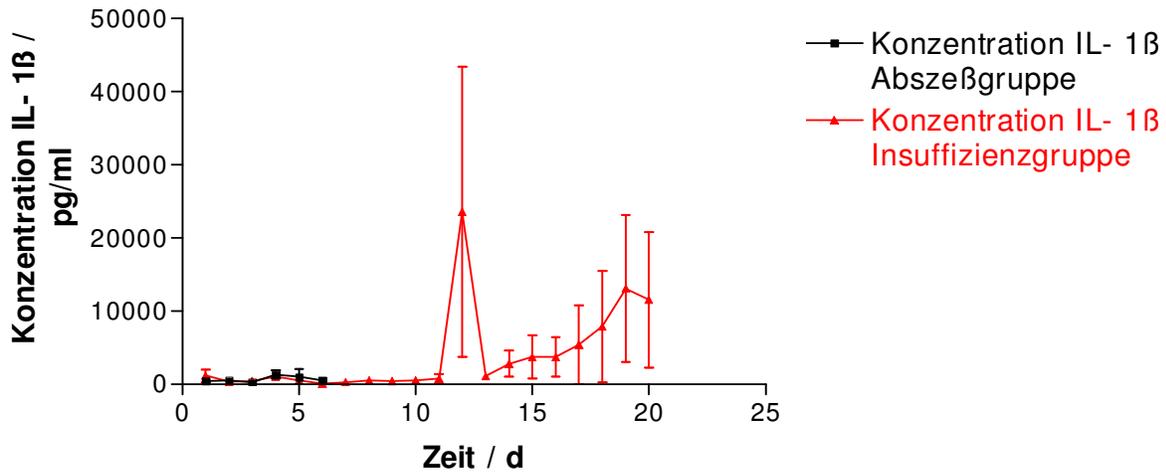


Abb.25:Vergleich der Konzentrationen des IL-1 β im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

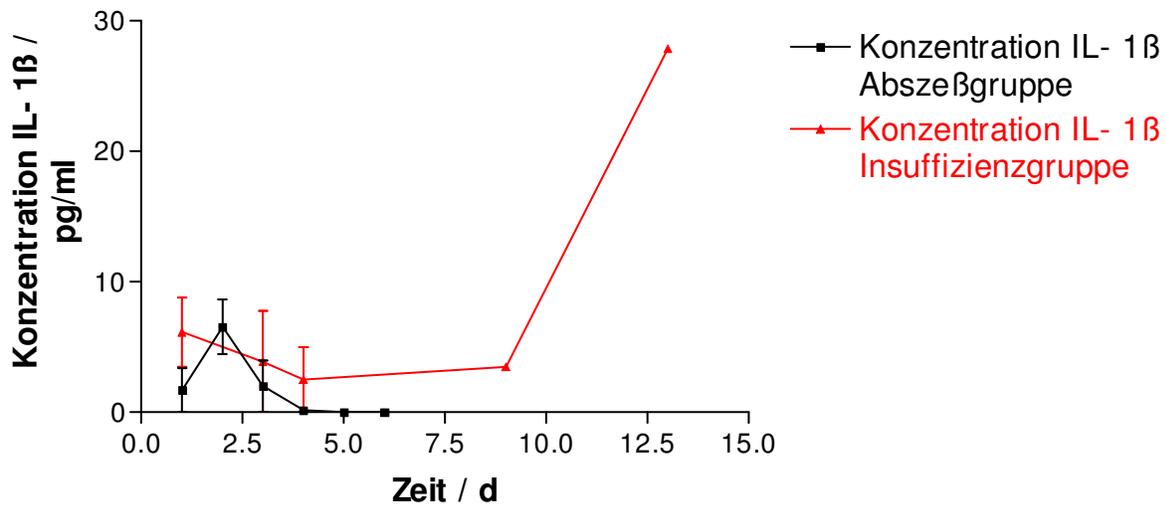


Abb.26:Vergleich der Konzentrationen des IL-1 β im Plasma in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

3.5.4 CRP

Die Kurven, die den Konzentrationsverlauf des Entzündungsmarkers CRP im Peritonealsekret und im Plasma darstellen, zeigen, daß die Konzentrationen des CRP, welche in der Gruppe A der Patienten mit Nahtdehiszenz erreicht werden, höher liegen als die in der Gruppe B der Patienten mit intraabdominellem Abszeß [Mittelwert Gruppe A Peritonealsekret: $151,5 \pm 789,0$ pg/ml (0,0 – 6492 pg/ml); Mittelwert Gruppe B Peritonealsekret: $31,82 \pm 32,0$ pg/ml (0,2 – 72,95 pg/ml); $p=0,2610$ im Mann-Whitney-Test). Hinsichtlich der Ergebnisse bei den Messungen des TNF- α findet sich beim CRP ebenfalls ein höchstsignifikanter Konzentrationsunterschied zwischen den Werten im Peritonealsekret und im Plasma (Mittelwert Gruppe A und B Peritonealsekret: $138,7 \pm 746,1$ pg/ml (0,0 – 6492 pg/ml); Mittelwert Gruppe A und B Plasma: $95,02 \pm 38,73$ pg/ml (0,02 – 202,6 pg/ml); $p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test).

Zu Beginn findet sich in der Gruppe A eine CRP-Konzentration von $43,64 \pm 33,55$ pg/ml und in der Gruppe B von $6,81 \pm 0,0$ pg/ml im Peritonealsekret. Dieser Unterschied ist mit einem $p=0,1709$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant. Im weiteren Verlauf schwanken die Werte in der Gruppe A um einen Mittelwert von $80,9 \pm 79,46$ pg/ml (20,44 – 498,6 pg/ml) und in der Gruppe B von $35,39 \pm 32,8$ pg/ml (0,2 – 72,95 pg/ml). Diese Konzentrationsunterschiede sind mit einem $p=0,0427$ im Mann-Whitney-Test signifikant. Bis zum Ende des Meßzeitraumes sinken die Werte in der Gruppe B kontinuierlich gegen null. In der Gruppe A jedoch kommt es am Tag 10 zu einem starken Konzentrationsanstieg ($2175,87 \pm 3737,54$ pg/ml), der mit einem $p=0,4234$ im gepaarten t-Test nicht signifikant im Vergleich zum Wert an Tag 1 ist. Im weiteren Verlauf zeigt die Konzentration des CRP im Peritonealsekret hingegen keine weiteren Peaks und die Werte sinken bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes gegen null. Den Verlauf der CRP-Konzentration im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe mit intraabdominellem Abszeß zeigt die Abbildung 27.

Im Plasma liegen die Werte, wie schon bei dem Interleukin-6 und dem Tumor-Nekrose-Faktor beschrieben, in der Gruppe der Patienten mit Nahtinsuffizienz niedriger als die Werte der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß [Mittelwert Gruppe A Plasma: $93,66 \pm 40,44$ pg/ml (0,02 – 202,6 pg/ml); Mittelwert Gruppe B Plasma: $105,1 \pm 20,87$ pg/ml (68,51 – 127,5 pg/ml); $p=0,5520$ im Mann-Whitney-Test). Wie schon bei dem TNF- α beschrieben, finden sich hier ebenfalls höchstsignifikant unterschiedliche Konzentrationen zwischen dem Plasma und dem Peritonealsekret ($p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test).

An Tag 1 liegen die Konzentrationen bei $109,67 \pm 21,84$ pg/ml in der Gruppe A und $102,31 \pm 0,0$ pg/ml in der Gruppe B und sind mit einem $p=0,1235$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant unterschiedlich. Im weiteren Verlauf zeigt sich in der Gruppe B ein Konzentrationsanstieg, der an Tag 5 sein Maximum mit einem Wert von $121,75 \pm 8,19$ pg/ml erreicht. Dieser Wert liegt mit einem $p=0,3354$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant höher als der Wert in der Gruppe A zu dem Zeitpunkt. Ab Tag 6 kommt es jedoch zu einem Abfall der CRP-Konzentration im Plasma mit einem Wert von $68,51 \pm 0,0$ pg/ml an Tag 7. Am folgenden Tag findet sich dann abermals ein Peak mit einer Konzentration von $113,277 \pm 0,0$ pg/ml. Allerdings ist dieser Anstieg einem $p=0,2944$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant unterschiedlich zur Konzentration in der Gruppe A. Bis zum Ende der Messungen sinkt die Konzentration, der Verlauf ist in Abbildung 16 dargestellt. In der Gruppe A kommt es an Tag 2 zu einem Konzentrationsanstieg auf $135,35 \pm 38,66$ pg/ml. Es folgt ein kontinuierlicher Abfall des CRP-Wertes auf $92,16 \pm 34,76$ pg/ml an Tag 7 und ein erneuter Konzentrationsanstieg bis zum Tag 9 mit einem Gipfel von $115,88 \pm 9,63$ pg/ml, der sich jedoch mit einem $p=0,4342$ im gepaarten t-Test nicht signifikant von dem Gipfel an Tag 2 unterscheidet. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes läßt sich noch ein weiterer Konzentrationsanstieg an Tag 14 verzeichnen ($108,59 \pm 8,63$ pg/ml, $p=0,2946$ im gepaarten t-Test gegenüber dem Peak an Tag 9), dann sinken die Werte kontinuierlich (Abb. 28).

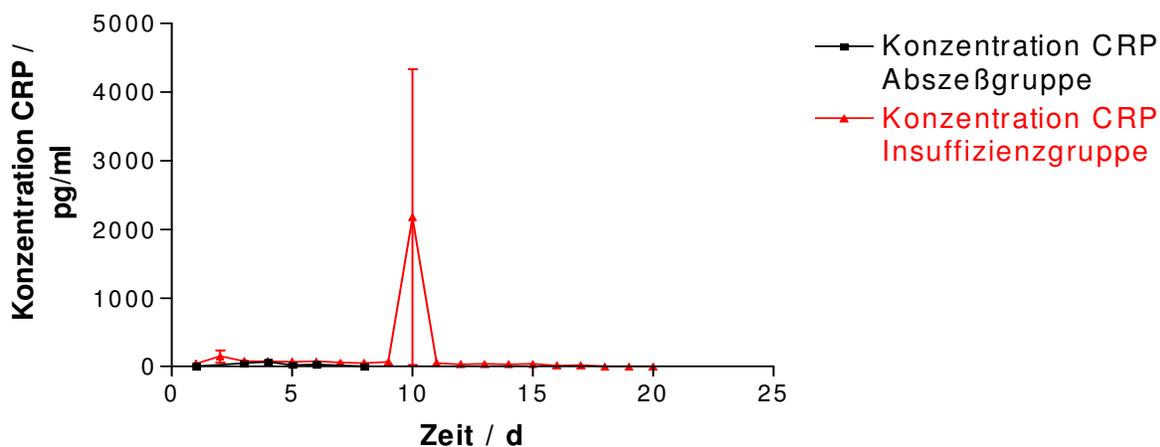


Abb.27:Vergleich der Konzentrationen des CRP im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

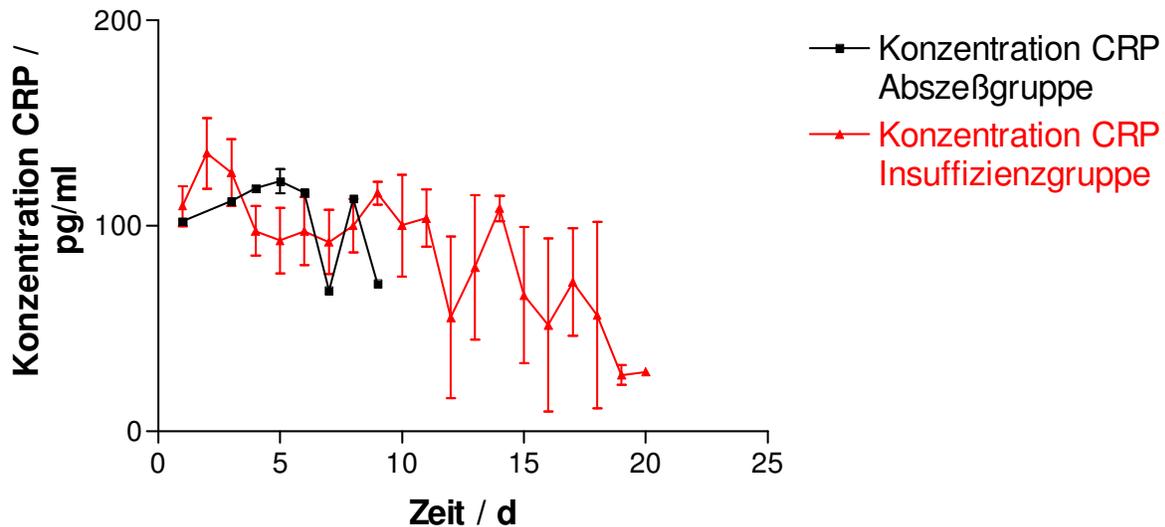


Abb.28: Vergleich der Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener Nahtdehiszenz und der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß

3.6 Vergleich der Interleukine im Peritonealsekret und im Plasma in den unterschiedlichen Patientengruppen

3.6.1 Verlauf der Interleukinkonzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Operationen am Ösophagus

3.6.1.1 Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret

Bei der Ansicht des Kurvenverlaufes der Interleukine im Peritonealsekret in der Gruppe der am Ösophagus operierten Patienten erkennt man, daß sowohl in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis, als auch in der Gruppe der Patienten ohne diese Komplikation das IL-6 das Interleukin mit dem auffälligsten Konzentrationsverlauf darstellt.

Zu Beginn der Messungen beträgt die IL-6-Konzentration im Peritonealsekret in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis $67460,28 \pm 31743,5$ pg/ml, in der Gruppe 2 liegt der Wert bei $78782,88 \pm 49584,72$ pg/ml ($p=0,7084$ im ungepaarten t-Test). In der Gruppe 1 kommt es im weiteren Verlauf zu einem kontinuierlichen Konzentrationsanstieg mit einem Maximum an Tag 6 ($111610,8 \pm 90774,23$ pg/ml), dieser Wert liegt nicht signifikant höher als der Wert der Gruppe 2 ($p=0,4$, Mann-Whitney-Test). Nach einem Abfall der Konzentration des IL-6

kommt es an Tag 10 in der Gruppe 1 zu einem erneuten Peak mit einem Wert von $143025,0 \pm 177835,4$ pg/ml. Gegen Ende der Messungen sinkt die IL-6-Konzentration gegen null, weitere Schwankungen sind nicht zu beobachten. In der Gruppe 2 findet sich am Anfang der Messungen ein steter Konzentrationsabfall bis zum Tag 4 mit einem Wert von $8224,19 \pm 10220,26$ pg/ml. Dieser Wert unterscheidet sich nicht signifikant vom Wert in der Gruppe 1 ($p=0,1429$ im Mann-Whitney-Test). Am nächsten Tag kommt es zu einem erneuten Anstieg der Konzentration, die an Tag 6 mit einem Wert von $33059,72 \pm 0,0$ pg/ml ihr Maximum erreicht. Dieser Peak liegt in den beiden Gruppen zeitgleich, die Werte unterscheiden sich mit einem $p=0,4$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant. Im Gegensatz zur Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis kommt es in der Gruppe 2 zu keinen weiteren Schwankungen der IL-6-Konzentration.

Im Vergleich zum Konzentrationsverlauf des IL-6 zeigen die Werte der übrigen Interleukine keine derartigen Schwankungen. Im Beobachtungszeitraum werden die höchsten Werte für das IL-1 β gemessen. Die Konzentrationen des IL-1 β streuen in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis um einen Wert von $846,8 \pm 1132$ pg/ml ($58,52 - 3642$ pg/ml), in der Gruppe 2 liegt dieser Wert bei $194,2 \pm 198,2$ pg/ml ($0,0 - 620,2$ pg/ml). Der Konzentrationsunterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist mit einem $p=0,0473$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant, es findet sich ein signifikanter Unterschied zur IL-6-Konzentration (Gruppe 1: $p=0,0001$ im Mann-Whitney-Test; Gruppe 2: $p<0,0001$, Mann-Whitney-Test).

Auch bei dem Entzündungsparameter CRP finden sich im Mittel niedrigere Werte im Peritonealsekret als beim IL-6. Die Konzentration des CRP in der Gruppe 1 beträgt $45,15 \pm 17,24$ pg/ml ($18,97 - 64,63$ pg/ml) und liegt damit unter dem Wert der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis [$455,7 \pm 1610$ pg/ml ($20,48 - 6492$ pg/ml)]. Mit einem $p=0,1569$ im Mann-Whitney-Test sind diese Konzentrationen nicht signifikant unterschiedlich, liegen aber deutlich unter den Werten, die für das IL-6 gemessen wurden (Gruppe 1: $p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test ; Gruppe 2: $p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test).

Im Messungszeitraum liegen die Konzentrationen des TNF- α in der Gruppe 1 im Mittel bei $92,98 \pm 63,01$ pg/ml ($17,37 - 231,1$ pg/ml), in der Gruppe 2 erreicht die Konzentration Werte von $90,98 \pm 111,2$ pg/ml ($5,96 - 486,4$ pg/ml) und liegt damit nicht signifikant unter den Werten der Gruppe 1 ($p=0,3461$ im Mann-Whitney-Test). Im Vergleich zu den Werten des IL-6 finden sich im statistischen Test allerdings signifikante Unterschiede (Gruppe 1: $p<0,0001$, Mann-Whitney-Test ; Gruppe 2: $p<0,0001$, Mann-Whitney-Test).

Den Verlauf der Interleukin-Konzentration im Peritonealsekret gibt die Abbildung 29 wieder.

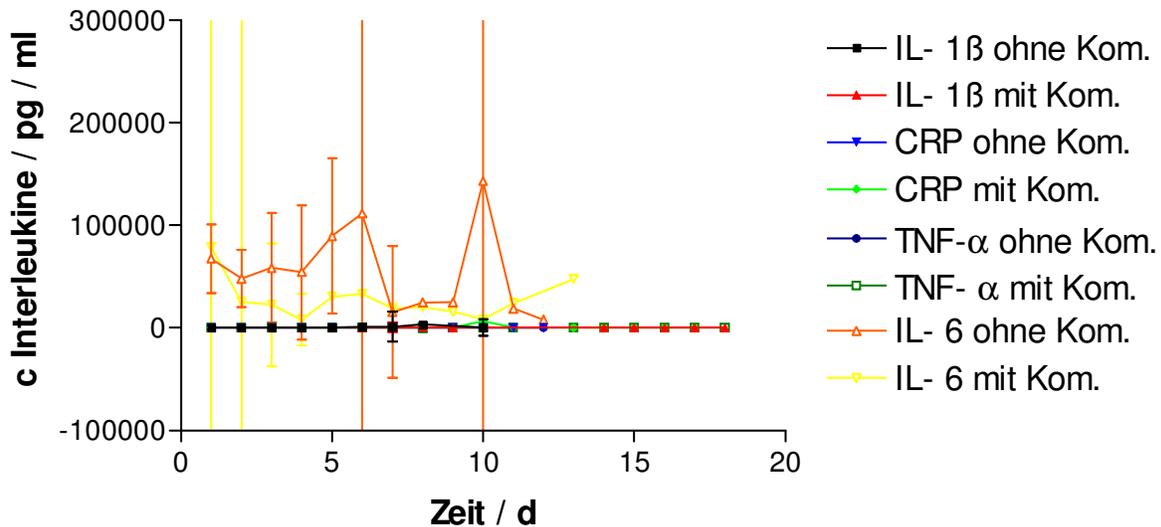


Abb.29: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der am Ösophagus operierten Patienten

3.6.1.2 Konzentrationsverlauf im Plasma

Wie schon zuvor für die Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret der am Ösophagus operierten Patienten beschrieben, finden sich auch im Plasma dieser Patientengruppe erhöhte Konzentrationen des IL-6. Die IL-6-Werte liegen dabei sowohl in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis, als auch in der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis über den Konzentrationen der übrigen Interleukine. Im Gegensatz zu den Beobachtungen im Peritonealsekret aber liegen die im Plasma gemessenen IL-6-Konzentrationen der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis über den Werten der Gruppe ohne sekundäre Peritonitis.

In der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis findet sich an Tag 1 eine IL-6-Konzentration im Plasma von $497,23 \pm 523,5$ pg/ml, in der Gruppe 2 findet sich ein Wert von $480,49 \pm 348,28$ pg/ml. Mit einem $p=0,6914$ im ungepaarten t-Test unterscheiden sich die beiden Konzentrationen nicht signifikant. Im weiteren Verlauf fallen die Plasmakonzentrationen in der Gruppe 1 bis zum Ende der Messungen kontinuierlich gegen null. In der Gruppe 2 hingegen kommt es zu einem Konzentrationsanstieg an Tag 2 mit einem Wert von $1043,12 \pm 1295,59$ pg/ml, der mit einem $p=0,5476$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant unterschiedlich zu der anderen Gruppe ist. An Tag 4 findet sich zunächst ein Abfall der Konzentration des IL-6 auf $88,68 \pm 56,9$ pg/ml, gefolgt von einem langsamen Anstieg, dessen Maximum an Tag 9 erreicht ist ($720,35 \pm 0,0$ pg/ml). Im Vergleich zu dem Wert der anderen Gruppe ist

der Konzentrationsunterschied mit einem $p=0,4596$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant. Nach einem erneuten Abfall des IL-6-Wertes in den folgenden Tagen kommt es ab Tag 15 nochmals zu einem Konzentrationsanstieg, der in einem dritten Peak an Tag 17 mit einem Wert von $446,68 \pm 0,0$ pg/ml endet. Im weiteren Verlauf zeigen sich keine weiteren Schwankungen. Bei den übrigen Interleukinen finden sich im Plasma ähnliche Ergebnisse wie schon zuvor bei den Resultaten im Peritonealsekret beschrieben.

Die IL-1 β -Konzentration zeigt im Messungszeitraum in beiden Gruppen keine deutlichen Schwankungen. In der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis streuen die Werte um einen Mittelwert von $2,42 \pm 4,79$ pg/ml (0,0 – 12,83 pg/ml), in der anderen Gruppe beträgt dieser Wert $3,08 \pm 9,11$ pg/ml (0,0 – 27,39 pg/ml), mit einem $p=0,9626$ im Mann-Whitney-Test unterscheiden sich diese Konzentrationen dabei nicht signifikant. Im Vergleich zur Konzentration des IL-6 ergeben sich im Mann-Whitney-Test hingegen statistisch signifikante Unterschiede (Gruppe 1: $p=0,0005$, Mann-Whitney-Test ; Gruppe 2: $p<0,0001$, Mann-Whitney-Test)

Die Konzentrationen des TNF- α verhalten sich ähnlich wie die des IL-1 β . Im Beobachtungszeitraum schwanken die Werte in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis um einen Wert von $37,75 \pm 25,75$ pg/ml (4,15 – 88,6 pg/ml), in der anderen Gruppe liegt die Konzentration im Mittel bei $53,15 \pm 93,45$ pg/ml (1,4 – 409,9 pg/ml) und damit mit einem $p=0,637$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant über der anderen Gruppe. Der Unterschied zur IL-6-Konzentration ist mit einem $p=0,0606$ im Mann-Whitney-Test in der Gruppe 1 nicht signifikant, in der Gruppe 2 findet sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Interleukin-Konzentrationen ($p<0,0001$).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den Messungen im Peritonealsekret finden sich im Plasma CRP-Konzentrationen, welche über den Werten für das IL-1 β oder dem TNF- α liegen. Im Mittel werden in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis Konzentrationen des CRP von $82,48 \pm 16,18$ pg/ml (60,39 – 106,3 pg/ml) erreicht, der Wert beträgt in der anderen Gruppe $107,5 \pm 11,69$ pg/ml (91,43 – 129,6 pg/ml). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ist mit einem $p=0,0019$ im Mann-Whitney-Test signifikant. Verglichen mit den Werten für das IL-6 finden sich im Mann-Whitney-Test in der Gruppe 2 signifikante Unterschiede ($p=0,0004$), in der anderen Gruppe sind die beiden Interleukin-Konzentrationen mit einem $p=0,5182$ nicht signifikant unterschiedlich.

Den Verlauf der Interleukin-Konzentrationen im Plasma der am Ösophagus operierten Patienten findet sich in Abbildung 30.

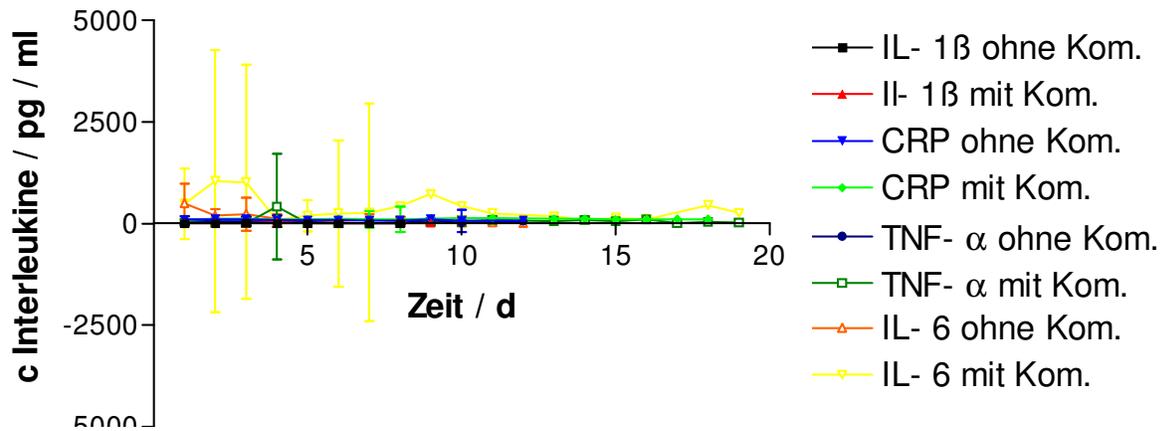


Abb.30: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der am Ösophagus operierten Patienten

3.6.2 Verlauf der Interleukinkonzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Operationen am Magen

3.6.2.1 Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret

Auch die Interleukin-Messungen in der Gruppe der am Magen operierten Patienten zeigen die Ergebnisse, die schon zuvor für die am Ösophagus operierten Patienten beschrieben wurden. Auch in dieser Patientengruppe liegen die Konzentrationen des IL-6 sowohl in der Gruppe 1 der Patienten ohne, als auch in der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis über den Konzentrationen der übrigen Interleukine. Dabei liegen die Werte der Gruppe 2 über denen der Gruppe 1, entgegen der Resultate in der Gruppe der Ösophaguspatienten. Zu Beginn der Messungen liegt die IL-6-Konzentration in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis bei $38711,27 \pm 37096,74$ pg/ml, in der anderen Gruppe bei $77443,27 \pm 0,0$ pg/ml ($p=0,9997$ im ungepaarten t-Test). Am zweiten Tag kommt es zu einem Konzentrationsanstieg in der Gruppe 2 mit einem Wert von $101943,5 \pm 0,0$ pg/ml ($p=0,9982$ im ungepaarten t-Test). In der Gruppe 1 ist der Anstieg langsamer und erreicht an Tag 4 mit $57090,63 \pm 45252,99$ pg/ml sein Maximum. Ab dem nächsten Tag fällt die Konzentration im Peritonealsekret bis zum Tag 8 wieder und an Tag 9 folgt ein erneuter Peak mit einem Wert von $51778,8 \pm 38280,28$ pg/ml, der mit einem $p=0,2282$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant über der Konzentration in der anderen Gruppe liegt. Im weiteren Verlauf sinkt die Konzentration ohne weitere Schwankungen. In der

Gruppe 2 hingegen fällt die IL-6-Konzentration bis zum Tag 9 auf $9274,83 \pm 0,0$ pg/ml, um dann an Tag 10 auf $81237,02 \pm 0,0$ pg/ml anzusteigen. An den folgenden Tagen sinkt die Konzentration bis auf $37715,52 \pm 0,0$ pg/ml, erreicht aber gegen Ende der Messungen noch einmal einen Wert von $97888,9 \pm 0,0$ pg/ml, dieser hohe Level der IL-6-Konzentration bleibt bis zum Ende der Messungen bestehen.

Wie schon zuvor beschrieben erreichen die übrigen Interleukine nicht die Konzentrationen im Peritonealsekret wie das IL-6. Entsprechend den Ergebnissen bei der Gruppe der Ösophaguspatienten finden sich auch in der Gruppe der Magenpatienten von den übrigen Interleukinen die höchsten Konzentrationen beim IL-1 β . In der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis schwanken die Werte im Mittel um einen Wert von $495,4 \pm 407,3$ pg/ml (0,0 – 1099 pg/ml), in der anderen Gruppe liegt dieser Wert bei $220,1 \pm 248,3$ pg/ml (0,0 – 766,1 pg/ml) und damit nicht signifikant niedriger ($p=0,0763$ im Mann-Whitney-Test). Der Unterschied zur IL-6-Konzentration ist mit einem $p<0,0001$ im Mann-Whitney-Test in beiden Gruppen signifikant.

Beim TNF- α beträgt der Mittelwert im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis $178,5 \pm 110,5$ pg/ml (45,45 – 340,1 pg/ml), in der anderen Gruppe $124,1 \pm 132,2$ pg/ml (2,74 – 477,0 pg/ml). Im Mann-Whitney-Test ist dieser Unterschied mit einem $p=0,1093$ nicht signifikant. Im Vergleich mit der Konzentration von IL-6 findet sich jedoch mit einem $p<0,0001$ ein signifikanter Unterschied bei beiden Gruppen im Mann-Whitney-Test.

Das CRP weist von allen Interleukinen die niedrigste Konzentration im Peritonealsekret auf. In der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis streuen die Konzentrationen um einen Mittelwert von $33,13 \pm 18,76$ pg/ml (3,35 – 58,74 pg/ml), in der anderen Gruppe beträgt dieser Wert $62,61 \pm 114,1$ pg/ml (0,14 – 498,6 pg/ml). Dieser Konzentrationsunterschied ist mit einem $p=0,7060$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant, allerdings findet sich im Vergleich mit der IL-6-Konzentration in beiden Gruppen ein signifikantes Ergebnis ($p<0,0001$, Mann-Whitney-Test).

Den Verlauf der Interleukin-Konzentrationen gibt die Abbildung 31 wieder.

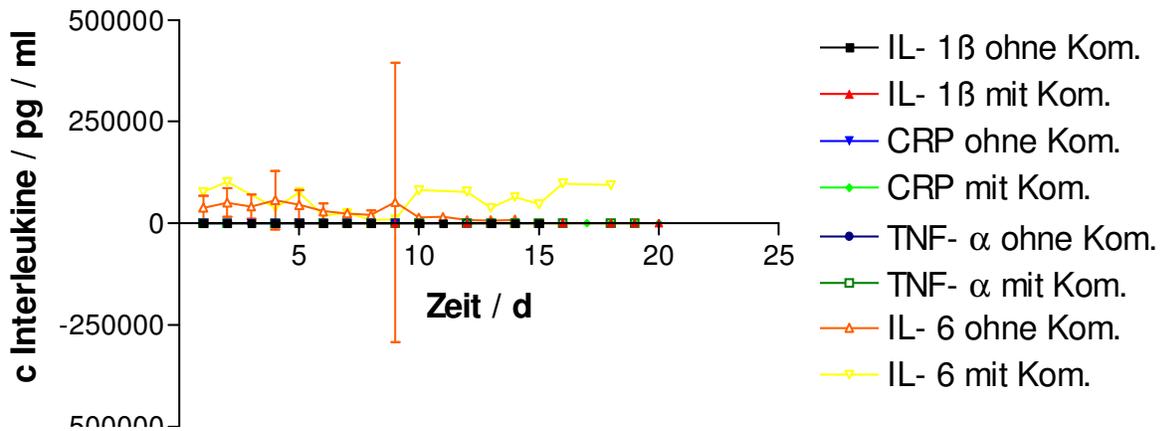


Abb.31: Verlauf der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der am Magen operierten Patienten

3.6.2.2 Konzentrationsverlauf im Plasma

Entsprechend den Ergebnissen im Peritonealsekret und im Plasma, sowohl in der Gruppe der am Ösophagus operierten Patienten, als auch in der am Magen operierten Patienten finden sich auch hier im Plasma erhöhte Level des IL-6 im Vergleich zu den übrigen Interleukinen. Im Gegensatz zu den Resultaten im Plasma der Ösophaguspatienten liegen die IL-6-Werte der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis im Plasma der Magenpatienten jedoch nicht signifikant über den Werten der übrigen Interleukine. Wie schon zuvor bei den Ergebnissen in der Ösophagusgruppe beschrieben, liegen die IL-6-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis über allen übrigen Konzentrationen.

Von Tag 1 bis zum Tag 8 liegen die Konzentrationen aller Interleukine im Mittel dicht beieinander. So beträgt der Mittelwert für das IL-1 β in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis $1,11 \pm 2,67$ pg/ml (0,0 – 8,94 pg/ml), in Gruppe 2 liegt dieser Wert für das IL-1 β bei $0,0 \pm 0,0$ pg/ml. Die Werte des TNF- α liegen in der Gruppe 1 bei $16,47 \pm 35,39$ pg/ml (0,0 – 166,2 pg/ml), in der Gruppe 2 beträgt der TNF- α -Wert $26,56 \pm 18,89$ pg/ml (8,35 – 51,93 pg/ml), mit einem $p=0,058$ im Mann-Whitney-Test unterscheiden sich die Werte damit nicht signifikant. Die Werte des CRP streuen in der Gruppe 1 im Mittel um eine Konzentration von $88,79 \pm 27,31$ pg/ml (14,22 – 127,5 pg/ml), in der Gruppe 2 liegt dieser Wert mit $123,9 \pm 6,81$ pg/ml (114,5 – 135,7 pg/ml) und einem $p=0,0003$ im Mann-Whitney-Test signifikant über der anderen Gruppe. Wie schon bei den vorherigen Ergebnissen beschrieben, liegen die IL-6-Konzentrationen in den ersten 8 Tagen im Mittel über denen der übrigen Interleukine [Gruppe

1: $88,82 \pm 77,95$ pg/ml (1,46 – 379,5 pg/ml), Gruppe 2: $154,6 \pm 109,3$ pg/ml (3,61 – 265,0 pg/ml) ; $p=0,1801$, Mann-Whitney-Test]. In der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis liegen damit beim IL-1 β ($p<0,0001$, Mann-Whitney-Test), beim TNF- α ($p<0,0001$, Mann-Whitney-Test) und beim CRP ($p=0,0329$, Mann-Whitney-Test) signifikant unterschiedliche Konzentrationen im Vergleich zum IL-6 vor. In der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis finden sich in den ersten 8 Tagen bei keinem der Interleukine signifikante Unterschiede im Vergleich zur IL-6-Konzentration.

Ab dem Tag 9 kommt es in der Gruppe 2 zu einem Konzentrationsanstieg des IL-6, der an Tag 10 sein Maximum mit einem Wert von $4986,168 \pm 0,0$ pg/ml erreicht. Im weiteren Verlauf sind keine Schwankungen mehr zu verzeichnen und die IL-6-Konzentration im Plasma sinkt kontinuierlich. In der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis kommt es hingegen am letzten Tag nochmals zu einem Peak mit einem Wert von $736,8 \pm 0,0$ pg/ml. Bei den übrigen Interleukinen kommt es zu keinen weiteren Konzentrationsanstiegen, gegen Ende der Messungen sinken die Konzentrationen kontinuierlich gegen null.

Den Verlauf der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit Magenoperationen zeigt die Abbildung 32.

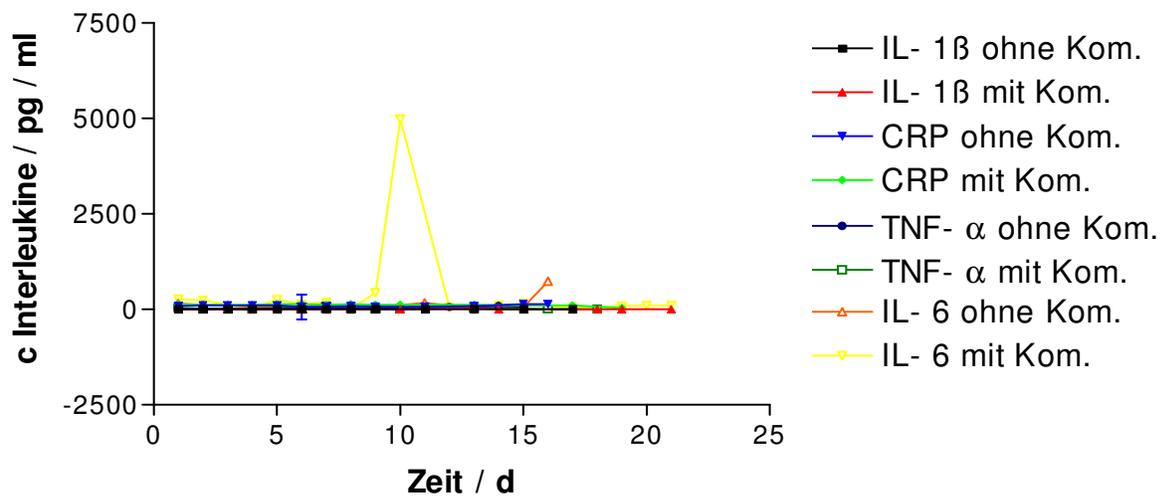


Abb.32:Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der am Magen operierten Patienten

3.6.3 Verlauf der Interleukin-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Operationen nach Whipple

3.6.3.1 Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret

Auch in der Gruppe der Patienten mit Whipple'scher Operation finden sich die schon zuvor gefundenen Ergebnisse. Sowohl in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis, als auch in der Gruppe 2 der Patienten mit dieser Komplikation finden sich, im Vergleich zu den übrigen Interleukinen, erhöhte Konzentrationen des IL-6. Dabei liegen die Werte der Gruppe 2 über den Werten der anderen Gruppe. Im Gegensatz zu den vorherigen Bestimmungen finden sich hier erstmals auch TNF- α -Werte in der Gruppe 1, welche über den Konzentrationen der anderen Interleukine liegen.

Zu Beginn der Messungen liegen die Konzentrationen des IL-6 in der Gruppe 1 bei $47545,4 \pm 30101,65$ pg/ml und in der Gruppe 2 bei $52697,5 \pm 38472,12$ pg/ml und unterscheiden sich mit einem $p=0,8548$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant. An Tag 4 kommt es in der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis erstmals zu einem Konzentrationsanstieg auf $215962,0 \pm 0,0$ pg/ml, der mit einem $p=0,4172$ nicht signifikant über dem Wert der anderen Gruppe liegt (ungepaarter t-Test). In den folgenden Tagen sinkt die Konzentration, erreicht an Tag 12 aber einen erneuten Peak mit einem Wert von $67924,13 \pm 0,0$ pg/ml. Nach einem nochmaligen Konzentrationsabfall kommt es an Tag 18 zum letzten Gipfel ($102893,1 \pm 0,0$ pg/ml). Gegen Ende der Messungen fallen die Werte in dieser Gruppe auf $40949,9 \pm 0,0$ pg/ml. In der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis kommt es nach Tag 1 zu einem langsamen Konzentrationsanstieg, dessen Maximum an Tag 5 liegt ($50598,84 \pm 42584,78$ pg/ml). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fällt die Konzentration des IL-6, erreicht am letzten Tag jedoch noch einmal einen Höchstwert von $60410,52 \pm 75643,99$ pg/ml, der mit einem $p=0,6485$ im ungepaarter t-Test nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Gruppe 2 ist.

Während die TNF- α -Konzentration in der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis im gesamten Beobachtungszeitraum um einen Mittelwert von $521,9 \pm 217,8$ pg/ml ($193,4 - 1005$ pg/ml) schwankt, zeigt das TNF- α in der Gruppe 1 einen anderen Verlauf. An Tag 1 liegt die Konzentration im Peritonealsekret bei $14262,66 \pm 28182,94$ pg/ml, steigt in den folgenden Tagen kontinuierlich und erreicht an Tag 5 ein Maximum von $80710,82 \pm 0,0$ pg/ml. Bis zum Ende der Messungen sinkt die Konzentration bis auf einen Wert von $574,26 \pm 812,12$ pg/ml an Tag 9.

Die IL-1 β -Konzentrationen in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis streuen im gesamten Meßzeitraum um einen Mittelwert von $726,6 \pm 470,4$ pg/ml (138,6 – 1531 pg/ml). Mit einem $p=0,2482$ im Mann-Whitney-Test unterscheiden sie sich damit nicht signifikant von den Werten der anderen Gruppe [5270 ± 7662 pg/ml (44,71 – 23180 pg/ml)], liegen aber deutlich unter den IL-6-Konzentrationen (Gruppe 1: $p<0,0001$; Gruppe 2: $p<0,0001$, Mann-Whitney-Test). Ab Tag 11 kommt es in der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis zu einem langsamen Konzentrationsanstieg bis zum Ende der Messungen, der einen maximalen Wert von $23178,56 \pm 0,0$ pg/ml an Tag 18 erreicht. Bis zum Tag 20 sinkt dieser Wert nur geringfügig auf $20657,14 \pm 0,0$ pg/ml.

Die Konzentration des CRP beträgt in der Gruppe 1 im Mittel $40,25 \pm 13,33$ pg/ml (27,55 – 62,53 pg/ml), in der anderen Gruppe liegt der Wert bei $16,09 \pm 9,69$ pg/ml (3,32 – 29,58 pg/ml). Mit einem $p=0,0002$ im Mann-Whitney-Test liegt der CRP-Wert der Gruppe 1 damit signifikant höher als der Wert der Gruppe 2. Die Konzentrationen liegen mit einem $p<0,0001$ in der Gruppe 1 und einem $p<0,0001$ in der Gruppe 2 im Mann-Whitney-Test signifikant niedriger als die IL-6-Konzentrationen.

Den Konzentrationsverlauf der Interleukine im Peritonealsekret der Patienten mit Operationen nach Whipple ist in der Abbildung 33 dargestellt.

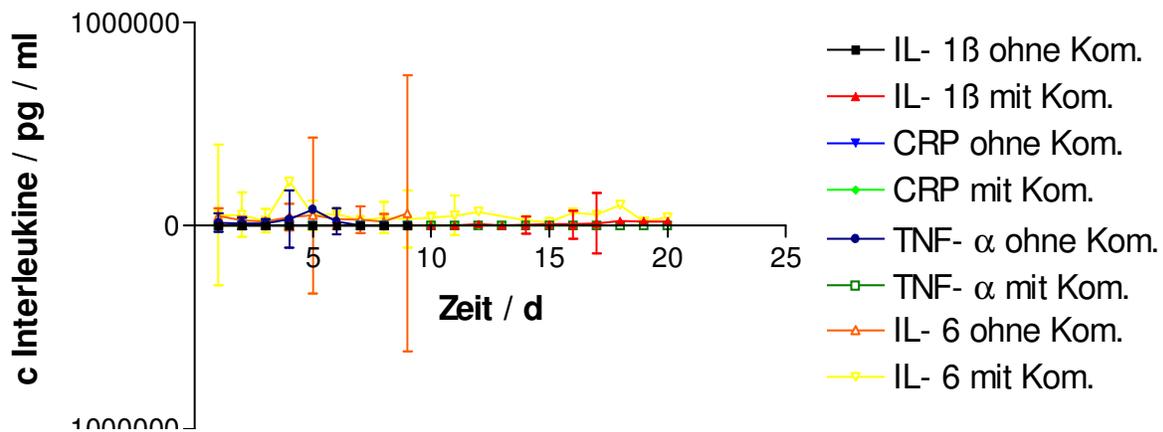


Abb.33: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit Operation nach Whipple

3.6.3.2 Konzentrationsverlauf im Plasma

Auch im Plasma zeigt sich, wie schon zuvor für die Patienten der anderen Organgruppen und auch für das Peritonealsekret beschrieben, daß das Interleukin-6 in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis im Beobachtungszeitraum die höchsten Konzentrationen erreicht.

Zu Beginn der Messungen liegt die Plasmakonzentration des IL-6 in der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis bei $389,56 \pm 237,04$ pg/ml, in der Gruppe 1 beträgt dieser Wert $290,07 \pm 255,41$ pg/ml. Im ungepaarten t-Test unterscheiden sich diese beiden Konzentrationen mit einem $p=0,6567$ nicht signifikant. In den folgenden beiden Tagen kommt es in der Gruppe 2 zu einem Konzentrationsanstieg, der sein Maximum an Tag 4 mit einem Wert von $1950,8 \pm 0,0$ pg/ml erreicht und mit einem $p=0,1907$ im ungepaarten t-Test nicht signifikant höher als der Wert in der anderen Gruppe zu dem Zeitpunkt ist. Im weiteren Verlauf der Messungen schwankt die IL-6-Konzentration im Plasma in der Gruppe 2 um einen Wert von $71,83 \pm 63,32$ pg/ml ($5,01 - 276,0$ pg/ml) und unterscheidet sich mit einem $p=0,2355$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant von dem Mittelwert der anderen Gruppe [MW Gruppe 1: $85,96 \pm 59,66$ pg/ml ($26,38 - 251,7$ pg/ml)].

Der CRP-Wert im Plasma der nach der Whipple'scher Operation behandelten Patienten liegt, wie schon bei den Ergebnissen im Plasma der am Ösophagus operierten Patienten beschrieben, in beiden Gruppen auf einem höheren Level als der TNF- α - oder IL-1 β -Wert. Der Mittelwert in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis beträgt $77,35 \pm 25,51$ pg/ml ($49,4 - 116,0$ pg/ml), in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis liegt er bei $68,19 \pm 45,44$ pg/ml ($26,39 - 171,3$ pg/ml). Mit einem $p=0,1966$ unterscheiden sich die Konzentrationen im Mann-Whitney-Test dabei nicht signifikant und liegen, im Vergleich zu der IL-6-Konzentration, in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis nicht auf einem signifikant niedrigerem Level ($p=0,0837$, Mann-Whitney-Test). In der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis ließ sich ein signifikanter Unterschied zur IL-6-Konzentration ebenfalls nicht nachweisen ($p=0,7962$, Mann-Whitney-Test).

Im Beobachtungszeitraum lassen sich im Verlauf keine Schwankungen oder Peaks der TNF- α -Konzentration beobachten. Die Werte des TNF- α streuen in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis im Plasma um einen Mittelwert von $43,0 \pm 49,48$ pg/ml ($0,0 - 165,9$ pg/ml), der mit einem $p=0,0582$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant über dem Wert in der anderen Gruppe von $15,17 \pm 15,04$ pg/ml ($0,0 - 60,55$ pg/ml) liegt. Im Vergleich zur IL-6-Konzentration liegen die TNF- α -Werte in Gruppe 2 mit einem $p<0,0001$ im gesamten Meßzeitraum signifikant niedriger, in Gruppe 1 beträgt der Wert $p=0,0625$.

Von allen Interleukinen erreicht das IL-1 β während der gesamten Zeit die niedrigsten Plasmalevel. Auch hier lassen sich keine Schwankungen oder Konzentrationsspitzen beobachten. Der Mittelwert des Interleukin-1 β beträgt in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis $0,05 \pm 0,15$ pg/ml (0,0 – 0,48 pg/ml) und in der Gruppe 2 der Patienten mit dieser Komplikation $0,79 \pm 1,9$ pg/ml (0,0 – 7,76 pg/ml). Der Konzentrationsunterschied ist mit einem $p=0,4618$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant. Im Vergleich zum Interleukin-6 liegen in beiden Gruppen signifikant unterschiedliche Konzentrationen vor (Gruppe 1: $p<0,0001$; Gruppe 2: $p<0,0001$).

Die Abbildung 34 beschreibt den Verlauf der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit Operationen nach Whipple.

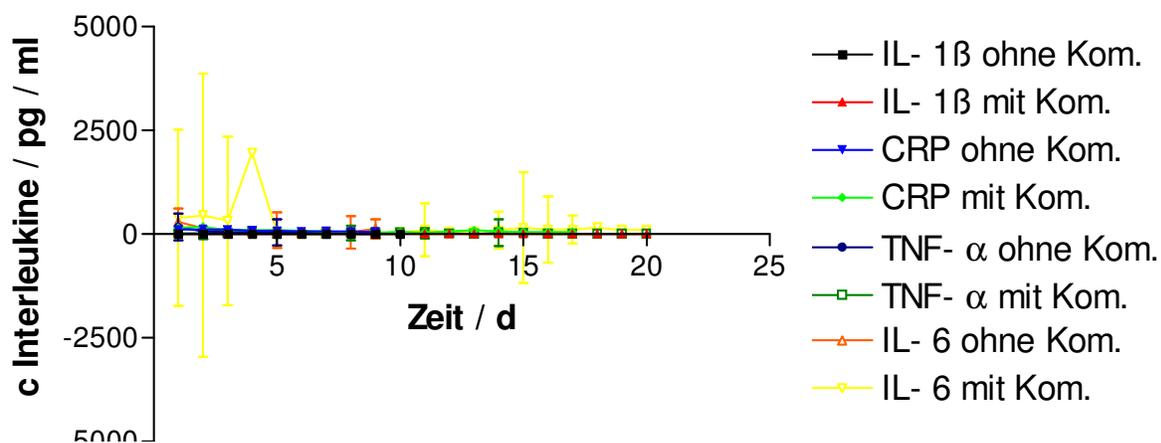


Abb.34: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit Operationen nach Whipple

3.6.4 Vergleich der Interleukin-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen

3.6.4.1 Konzentrationsverlauf im Peritonealsekret

Im Peritonealsekret der Patienten, die im kolorektalen Bereich operiert wurden, finden sich, ebenso wie in den zuvor beschriebenen Organgruppen, die höchsten Interleukin-Konzentrationen für das Interleukin-6. Dabei zeigt die Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis höhere Konzentrationen als die Gruppe der Patienten ohne diese Komplikation.

An Tag 1 liegt die Konzentration des IL-6 in der Gruppe 1 bei $124795,2 \pm 86025,29$ pg/ml und in der Gruppe 2 bei $31581,47 \pm 0,0$ pg/ml. Im Mann-Whitney-Test ist dieser Unterschied mit einem $p=0,007$ signifikant. An Tag zwei kommt es in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis zu einem Konzentrationsabfall, der bis zum Tag 6 mit einem Wert von $21194,14 \pm 24330,04$ pg/ml anhält. Zu diesem Zeitpunkt liegt die Konzentration in dieser Gruppe mit einem $p=0,0357$ im Mann-Whitney-Test signifikant unter derjenigen der anderen Gruppe. Am nächsten Tag findet sich ein Peak mit einem Wert von $62379,51 \pm 5070,08$ pg/ml, der im gepaarten t-Test nicht signifikant unterschiedlich zum Wert an Tag 1 ist ($p=0,2025$). An den folgenden beiden Tagen sinkt die IL-6-Konzentration in der Gruppe 1 erneut und steigt am letzten Tag nochmals auf $53143,69 \pm 0,0$ pg/ml. In der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis kommt es an Tag 2 zu einem steilen Konzentrationsanstieg auf $201547,1 \pm 207605,4$ pg/ml, dieser Wert liegt im Mann-Whitney-Test nicht signifikant über dem der anderen Gruppe zu dem Zeitpunkt ($p=0,0848$). Am folgenden Tag findet sich ein ebenso steiler Abfall der Konzentration auf $41618,42 \pm 38302,87$ pg/ml, der in einen erneuten Anstieg übergeht, dessen Maximum an Tag 6 mit einem Wert von $103578,7 \pm 41081,13$ pg/ml liegt. Im Vergleich zum Peak an Tag zwei ist dieser Gipfel im gepaarten t-Test nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,4193$), liegt aber deutlich über dem Wert der Gruppe 1 ($p=0,0357$, Mann-Whitney-Test). Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes kommt es zu einem kontinuierlichen Konzentrationsabfall des IL-6 auf $7665,0 \pm 0,0$ pg/ml.

Die IL-1 β -Konzentration zeigt bis zum Tag 12 in beiden Gruppen keine Schwankungen oder Peaks. In der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis erreicht das IL-1 β im gesamten Meßzeitraum im Mittel eine Konzentration von $245,9 \pm 372,5$ pg/ml ($0,0 - 1709$ pg/ml). In der Gruppe 2 streuen die IL-1 β -Konzentrationen in den ersten zwölf Tagen um einen Mittelwert von $666,5 \pm 792,6$ pg/ml ($13,28 - 2871$ pg/ml), im Vergleich zur anderen Gruppe finden sich signifikante Unterschiede ($p=0,0042$, Mann-Whitney-Test). Am Tag 13 kommt es in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis zu einem einmaligen Peak mit einer IL-1 β -Konzentration von $63086,69 \pm 0,0$ pg/ml. Danach kommt es bis zum Ende der Messungen zu keinen weiteren Veränderungen und die IL-1 β -Konzentration sinkt bis auf $2325,06 \pm 0,0$ pg/ml. Bei den Interleukinen TNF- α und CRP finden sich keine Peaks oder Konzentrationschwankungen. Der CRP-Wert erreicht von allen Interleukinen die niedrigsten Level und liegt im Mittel in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis bei $26,3 \pm 13,97$ pg/ml ($9,37 - 51,89$ pg/ml), in der anderen Gruppe erreicht der Wert $43,52 \pm 42,23$ pg/ml ($0,0 - 109,5$ pg/ml). Dieser Konzentrationsunterschied ist mit einem $p=0,6228$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant, liegt jedoch mit einem $p<0,0001$ in der Gruppe 1 und einem $p<0,0001$ in der

Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis signifikant niedriger als die IL-6-Konzentrationen.

Der Mittelwert der TNF- α -Konzentrationen liegt in der Gruppe 1 bei $311,4 \pm 132,8$ pg/ml ($184,5 - 566,1$ pg/ml), in der anderen Gruppe ist dieser Wert nur geringfügig höher bei $346,7 \pm 277,3$ pg/ml ($12,02 - 860,6$ pg/ml) ($p=0,9124$, Mann-Whitney-Test). Der Konzentrationsunterschied im Vergleich zum IL-6 ist mit einem $p<0,0001$ sowohl in Gruppe 1, als auch in Gruppe 2 signifikant.

In der Abbildung 35 ist der Verlauf der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen dargestellt.

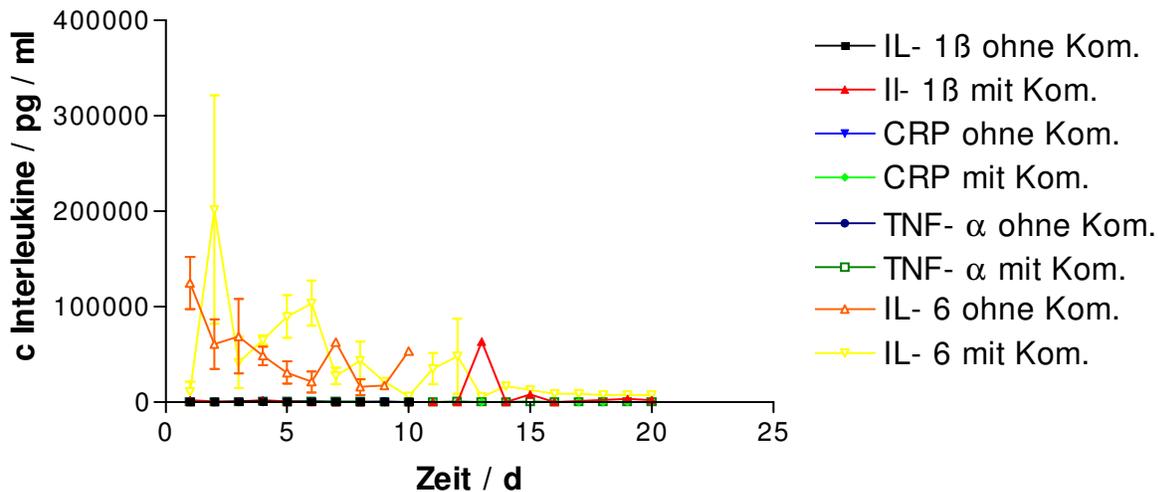


Abb.35:Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen

3.6.4.2 Konzentrationsverlauf im Plasma

Wie auch schon bei den vorherigen Ergebnissen beschrieben, finden sich auch im Plasma der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen die höchsten Konzentrationen in beiden Gruppen bei dem Interleukin-6. Ebenso wie in den Gruppen der am Ösophagus und nach Whipple operierten Patienten liegen auch im Plasma dieser Gruppe – mit einer Ausnahme an Tag 4 – die CRP-Werte beider Gruppen höher als die TNF- α - oder IL-1 β -Konzentrationen.

Zu Beginn der Messungen liegt der IL-6-Wert in der Gruppe 1 der Patienten ohne sekundäre Peritonitis bei $202,52 \pm 182,85$ pg/ml, in der anderen Gruppe liegt der Wert bei $395,0 \pm 115,54$ pg/ml. Mit einem $p=0,1913$ unterscheiden sie sich damit im ungepaarten t-Test nicht

signifikant. In der Gruppe 1 kommt es in den folgenden Tagen zu einem Konzentrationsabfall bis zu einem Wert von $46,13 \pm 27,48$ pg/ml an Tag 8. Am folgenden Tag findet sich ein Peak mit einem Wert von $687,137 \pm 0,0$ pg/ml, der im ungepaarten t-Test mit einem $p=0,5243$ nicht signifikant höher als der Wert der anderen Gruppe zu dem Zeitpunkt liegt. Bis zum Ende der Messungen sinkt die Konzentration dann auf einen Wert von $41,83 \pm 0,0$ pg/ml. In der Gruppe 2 der Patienten mit sekundärer Peritonitis kommt es zunächst bis zum Tag 3 zu einem Konzentrationsabfall, der in einen Peak an Tag 4 mit einem Wert $1125,94 \pm 1461,6$ pg/ml übergeht. Im Vergleich zur anderen Gruppe ist dieser Gipfel mit einem $p=0,0714$ im Mann-Whitney-Test nicht signifikant. Im weiteren Verlauf der Messungen sinkt die IL-6-Konzentration kontinuierlich und erreicht zum Schluß einen Wert von $17,48 \pm 0,0$ pg/ml.

Die CRP-Konzentrationen zeigen in beiden Gruppen im Beobachtungszeitraum keine Schwankungen oder Peaks. In der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis liegen die Konzentrationen im Mittel bei einem Wert von $59,8 \pm 19,12$ pg/ml ($34,9 - 83,46$ pg/ml). In der anderen Gruppe erreicht die Konzentration einen Wert von $66,07 \pm 46,34$ pg/ml ($0,0 - 163,0$ pg/ml) und liegt mit einem $p=0,6543$ im Mann-Whitney-Test auf einem nicht signifikant höheren Level. In der Gruppe 1 finden sich auch im Vergleich mit der IL-6-Konzentration keine signifikanten Unterschiede ($p=0,7197$, Mann-Whitney-Test). Das gleiche gilt in der Gruppe 2, in der mit einem $p=0,1637$ ebenfalls keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen zwischen dem CRP und dem IL-6 vorliegen.

Die Plasmakonzentrationen des TNF- α zeigen ebenfalls keine Peaks oder Schwankungen und streuen während des Meßzeitraumes in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis um einen Mittelwert von $13,19 \pm 10,31$ pg/ml ($0,0 - 31,91$ pg/ml), in der Gruppe der Patienten mit dieser Komplikation beträgt dieser Wert $19,83 \pm 16,02$ pg/ml ($0,0 - 42,0$ pg/ml) und liegt mit einem $p=0,3555$ im Mann-Whitney-Test auf einem nicht signifikant höheren Level. Im Vergleich mit der IL-6-Konzentration finden sich jedoch in beiden Gruppen signifikante Unterschiede (Gruppe 1: $p<0,0001$; Gruppe 2: $p<0,0001$).

Die niedrigsten Plasmawerte erreicht im Mittel die IL-1 β -Konzentration in der Gruppe 1 mit einem Wert von $11,74 \pm 31,34$ pg/ml ($0,0 - 95,15$ pg/ml). Mit einem $p=0,2067$ im Mann-Whitney-Test liegt diese Konzentration nicht signifikant über dem Wert der anderen Gruppe, welcher $0,69 \pm 1,13$ pg/ml ($0,0 - 3,48$ pg/ml) beträgt. Im Verlauf der Messungen kommt es in der Gruppe 2 zu keinen Peaks, in der Gruppe 1 jedoch kommt es an Tag 4 zu einem steilen Konzentrationsanstieg, der einen Wert von $95,15 \pm 285,45$ pg/ml erreicht. Bis zum Ende des Meßzeitraumes lassen sich keine weiteren Schwankungen beobachten und die Konzentration sinkt bis auf $0,0 \pm 0,0$ pg/ml am letzten Tag.

Den Verlauf der Interleukin-Konzentrationen im Plasma der Patienten mit kolorektalen Operationen stellt die Abbildung 36 dar.

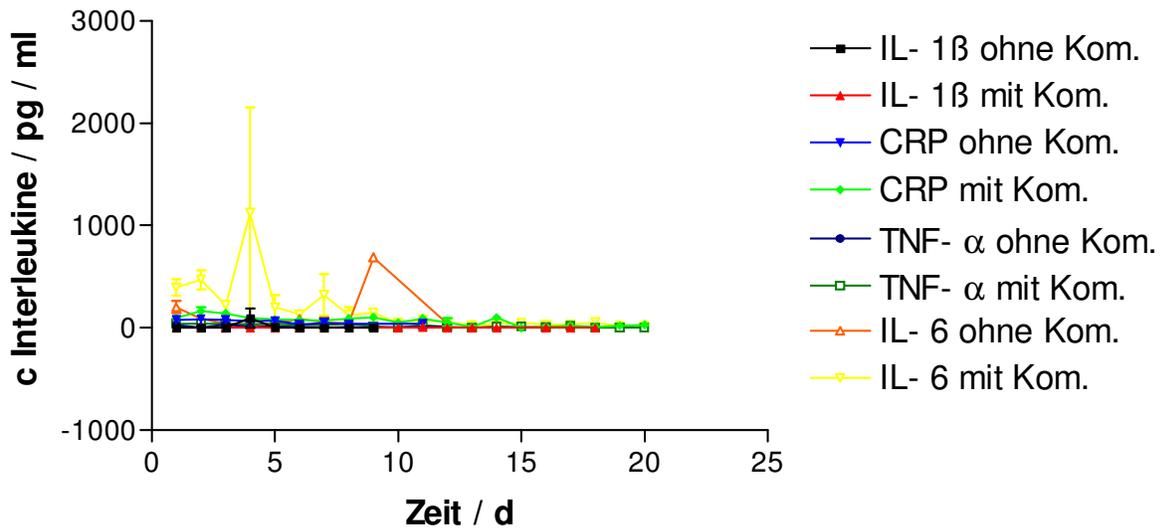


Abb.36: Vergleich der Interleukin-Konzentrationen im Plasma in der Gruppe der Patienten mit kolorektalen Operationen

In der Zusammenfassung läßt sich sagen, daß sowohl im Plasma, als auch im Peritonealsekret der Kurvenverlauf der Interleukine in allen Organgruppen einer einheitlichen Linie folgt. Aufgrund dieser Tatsache scheint eine Aufteilung der Patienten in verschiedene Organgruppen ohne Konsequenz hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft der Interleukin-Bestimmung zu sein.

Dabei erreichen die Konzentrationen des Interleukin-6 jedoch in allen Gruppen noch die höchsten Werte und scheinen somit als prognostischer Faktor am aussagekräftigsten zu sein.

Den Sachverhalt stellen die Abbildungen 37 und 38 im folgenden noch einmal zusammenfassend dar.

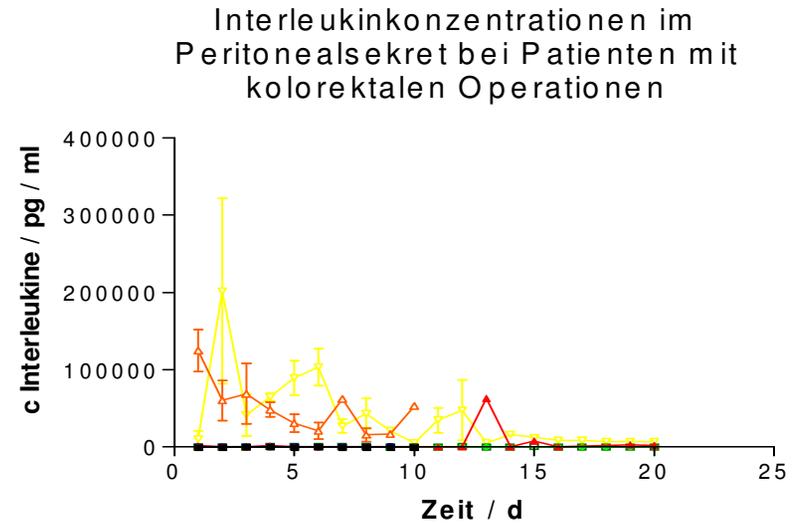
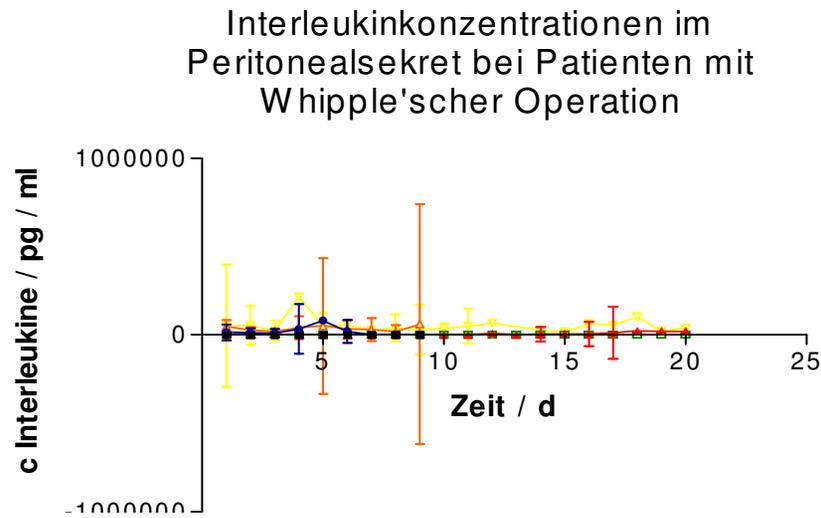
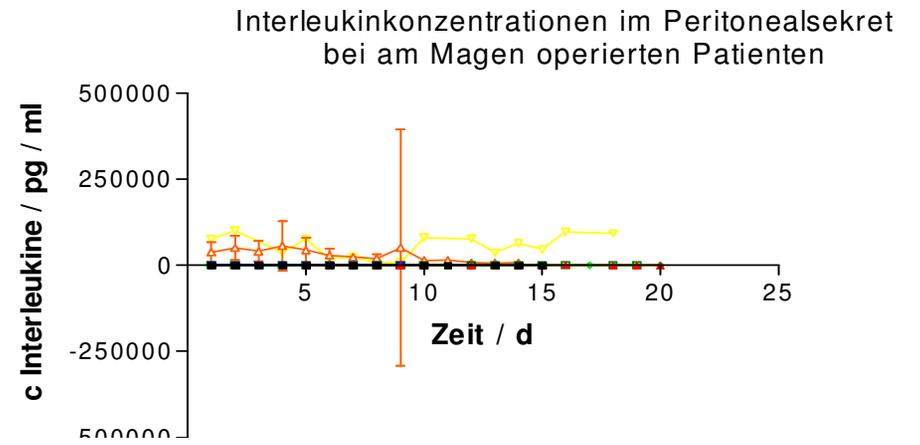
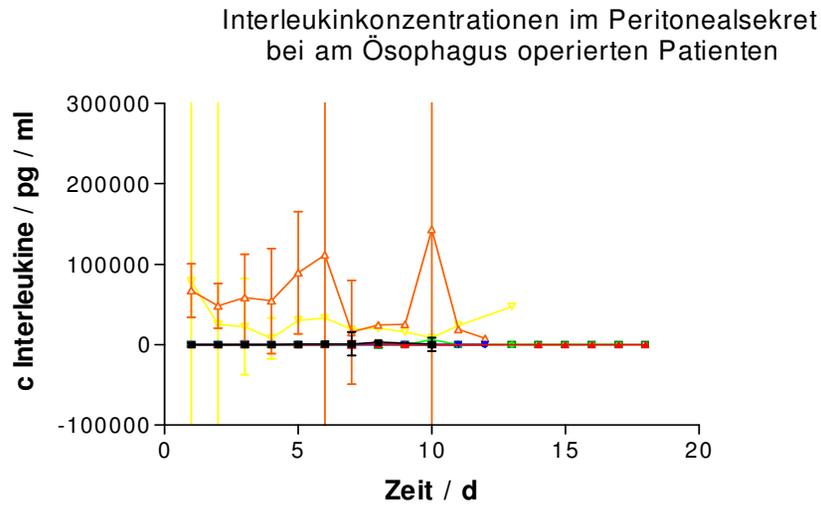
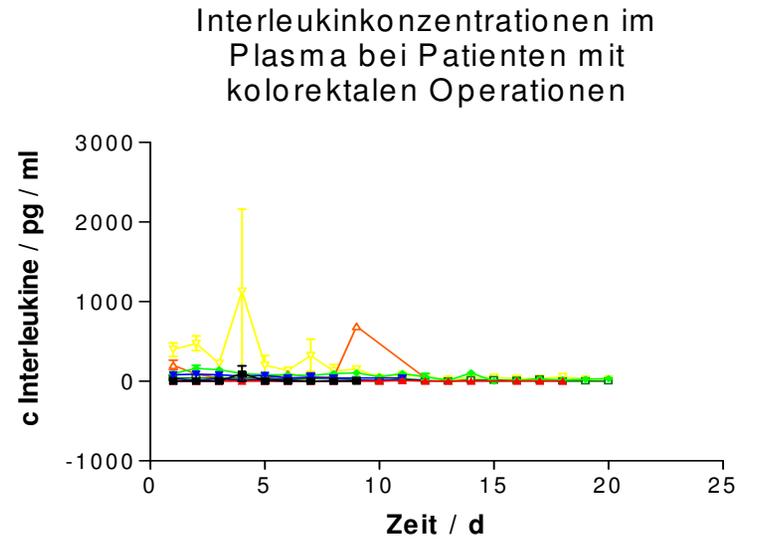
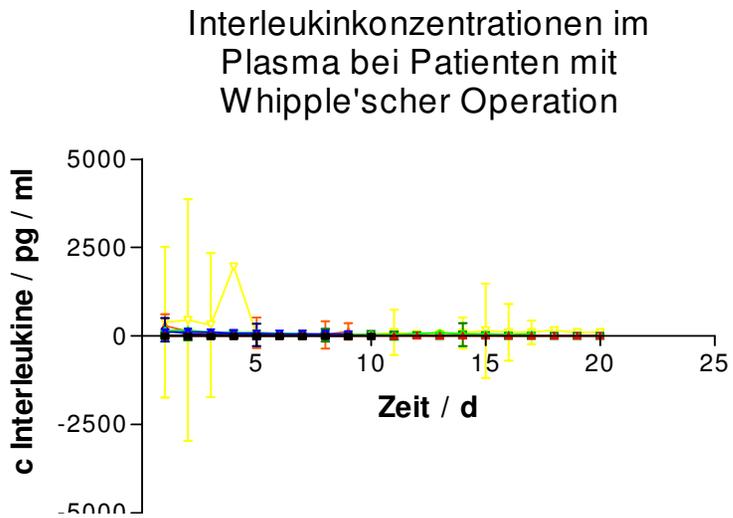
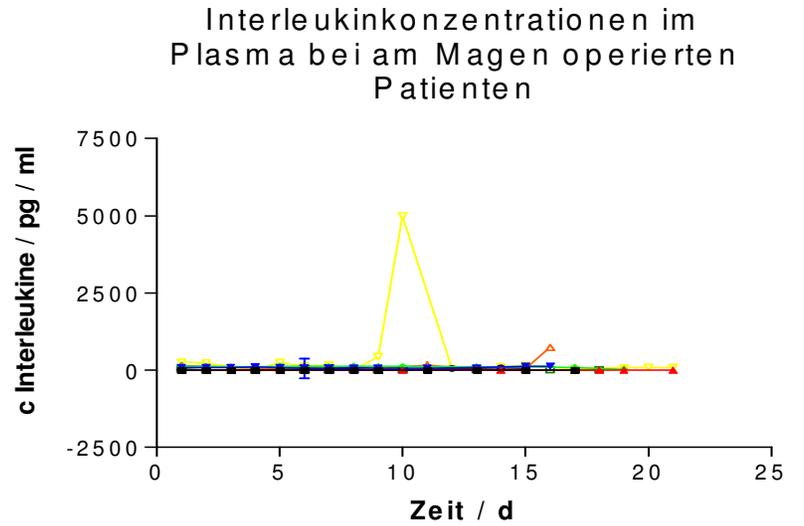
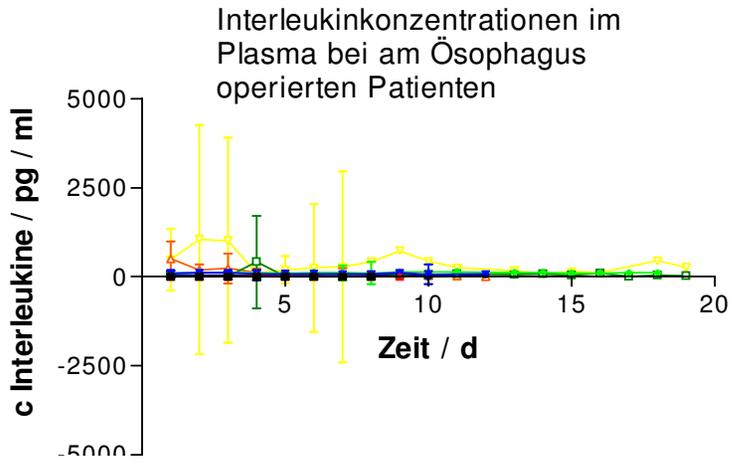


Abb. 37: Übersicht über den Kurvenverlauf der Interleukine im Peritonealsekret innerhalb der einzelnen Organgruppen



77 Abb. 38: Übersicht über den Kurvenverlauf der Interleukine im Plasma innerhalb der einzelnen Organgruppen

4 Diskussion

Das systemische Inflammationssyndrom (SIRS), hervorgerufen durch eine Infektion (Sepsis) oder durch eine andere, die Mediatorenkaskade aktivierende Ursache, zählt auch heute noch zu den gefürchtesten Komplikationen auf einer Intensivstation (12). Aufgrund des septischen Prozesses entwickeln sich entzündungsbedingte Veränderungen der Organfunktion, die häufig zu einem Organversagen multipler Organsysteme und letztlich zum Tod des Patienten führen. Trotz aller Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Antibiotika und aller Fortschritte im Bereich der Intensivmedizin konnte bislang die Letalität des SIRS/Sepsis nicht entscheidend gesenkt werden.

Lange Zeit wurden Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten als auslösende Faktoren der Sepsis betrachtet. In den letzten Jahren gab es jedoch zahlreiche Studien, die zu der Erkenntnis führten, daß es nicht nur die infektiös bedingte Sepsis, sondern auch ein sepsisähnliches Syndrom gibt, welches als systemische Inflammationsreaktion bezeichnet wurde. Dabei spielen von aktivierten Makrophagen freigesetzte Botenstoffe, die Cytokine, eine zentrale Rolle in der Immunantwort des Körpers (34). Cytokine werden im Anfangsstadium der meisten entzündlichen Erkrankungen in die Umgebung und in das Blutgefäßsystem ausgeschüttet und sind am Ablauf der Entzündungskaskade beteiligt. Es ist bekannt, daß Interleukine nach schwerem Trauma, wie es große abdominalchirurgische Eingriffe darstellen (43), bei akuten Pankreatitiden (85), bei der Verbrennkrankheit (44;46) und beim systemischen Inflammationssyndrom selbst (13) erhöht sind.

In der Pathogenese des SIRS/Sepsis steht der wichtigen Rolle der Cytokine in der Immunabwehr und Geweberegeneration eine Überproduktion gegenüber, welche für viele schädliche Einflüsse auf metabolische Funktionen und Hämodynamik der Patienten verantwortlich ist (15).

Da Interleukine als systemische Mediatoren einer lokalen Entzündungsreaktion in das Blutgefäßsystem ausgeschüttet werden und die Konzentrationen im Plasma folglich erhöht sind, hat es in der Vergangenheit zahlreiche Versuche gegeben, die Interleukin-Konzentration im Plasma als prognostischen Parameter bei diesen zum Teil lebensbedrohlichen Krankheiten zu evaluieren und in die klinische Praxis einzuführen. Daneben gibt es, aus der Überlegung heraus, daß die lokalen Interleukin-Konzentrationen ein anderes Konzentrationsverhalten zeigen als die systemischen, eine Reihe von Versuchen, pro- und antiinflammatorische Entzündungsparameter im Peritonealsekret zu messen. Zudem sollten diese Messungen bei verschiedenen Krankheiten über ihre Verwendbarkeit als prognostischer Parameter zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes

und zur Einschätzung der Schwere des entzündlichen Geschehens lokal Aufschluß geben. Verschiedene Arbeitsgruppen bestimmten sowohl im Dialysat terminal niereninsuffizienter Patienten als auch im Peritonealsekret bei Patienten mit sekundärer Peritonitis nach größeren abdominalchirurgischen Eingriffen Interleukine als Parameter zur Beurteilung der Schwere der Peritonitis. (54;45;69;86;88)

Die teils sehr widersprüchlichen Ergebnisse der genannten Arbeitsgruppen mögen wenigstens zu einem Teil darin begründet sein, daß keine Einigkeit darüber besteht, was als postoperative entzündliche Komplikation zu betrachten sei und was nicht. Dies ist schon allein daran abzulesen, daß, wie bei keiner anderen Krankheit, verschiedenste Scoring-Systeme zur Einschätzung des in diesem Falle zunächst lokalen, aber später auch generalisierten Entzündungsgeschehens verwendet werden. Genannt werden sollen hier nur der speziell angewendete Mannheimer Peritonitis-Index (64;65), der Septic Severity Score (81) und der noch übergreifendere APACHE II Score (64;65).

Bei dem speziell für diese Erkrankungsform entwickelten Scoringindex – dem Mannheimer Peritonitis-Index – gehen Parameter wie zum Beispiel das Geschlecht hochgewichtet mit ein, was ernsthafte Zweifel an der Sinnhaftigkeit der klinischen Anwendung aufkommen läßt, diese Kritik wurde ebenfalls von R. Bone in seinem Artikel „Why Sepsis Trials Fail“ geäußert. Der Mannheimer Peritonitis-Index wurde von uns nur als Mittel zur Überprüfung der Reliabilität unserer Einteilung in die beiden Gruppen verwendet; der statistisch höchstsignifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen sowie die hohe Anzahl verstorbener Patienten aus der Peritonitisgruppe spricht für eine gute Verlässlichkeit der Diagnose „Peritonitis“ in unserem Patientengut. Allerdings impliziert unser Vorgehen natürlich auch, daß womöglich in der Vergleichsgruppe sich Patienten befanden, die bei anderen Einteilungsversuchen den Kriterien einer Peritonitis entsprochen hätten, da ja aus dieser Gruppe die meisten Patienten nicht relaparotomiert worden sind. Diese sind allerdings alle nach einem normalen, meist zehntägigen postoperativen Verlauf im Krankenhaus nach Hause entlassen worden. Zur Zeit sehen wir keine andere Möglichkeit, bei einem Patienten eine postoperative Peritonitis sicher auszuschließen.

In den oben genannten Arbeiten wurde zum Beispiel von Tsukada der bacterial count aus Proben, gewonnen aus Drainagen von Patienten nach abdominalchirurgischen Eingriffen als Surrogat für eine Entzündungsaktivität und Bezugspunkt für die Cytokinbestimmungen verwendet, Baigrie et al.(4) und Holzheimer et al.(45) setzten als Bezugspunkt den APACHE II Score fest. Konstruktive Kritik an diesen Arbeiten mag zum Beispiel sein, daß das extraperitoneale Ende einer Drainage in der postoperativen Zeit nicht mehr steril behandelt werden kann und die gemessenen counts letztlich auf einer für den Patienten irrelevanten Besiedelung des Drainageendes beruhen. Ebenso wurde der APACHE II Score nicht primär für

die lokale Peritonitis, sondern für schwerstkranke chirurgische Patienten im allgemeinen als Prognosekriterium entwickelt. Ob er damit zu einer prognostischen Aussage bei sekundärer bakterieller Peritonitis in der postoperativen Phase fähig ist, ist bislang nicht Gegenstand der Forschung gewesen. Daher ist es auch unbekannt, inwieweit die Anwendung des APACHE II Scores auf dieses Patientengut als alleiniges Kriterium einen Sinn ergibt.

Aus den oben näher erläuterten Gründen haben wir uns vor Beginn unserer Studien darauf geeinigt, einen scheinbar peritonitischen Zustand nur dann für die Studie als peritonitisch zu definieren, wenn in einer aus irgendeinem Grunde, meist einer Anastomoseninsuffizienz, die ja als Folge einer entzündlichen Komplikation gewertet werden kann, durchgeführten Relaparatomie eine Entzündung klar anhand der klassischen Zeichen (rubor, dolor, tumor, calor...) diagnostiziert werden konnte. In diesen Fällen wurde dann auch meist bei gleicher Gelegenheit die direkte Besiedelung der Peritonealcavität mit obligat pathogenen Keimen, die für die Entzündung, sowie für weitere Komplikationen als ursächlichen Grund angesehen werden können, nachgewiesen. In einem Falle eines nach der Operation schwerstkranken Patienten wurde der Nachweis von hospitalspezifischen Staphylokokken an dem dehiszenten Bauchwandmuskel und an den Fasciennähten, von also *intrapitonealen* obligat pathogenen Keimen als Zeichen für das Vorliegen einer Peritonitis gewertet. Dieser Patient wurde als einziger aus der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis nicht relaparotomiert.

In dieser Arbeit wurden bei allen Patienten die Konzentrationen der Cytokine IL-6, TNF- α , IL-1 β und des CRP im Plasma und im Peritonealsekret bestimmt. Als Nachweismethode wurden dazu für die Cytokine spezifische Enzym-Immunoassays benutzt. Dennoch müssen einige Faktoren, die potentielle Störfaktoren sein können, in die Interpretation unserer Ergebnisse miteinbezogen werden:

- 1.) Diese Enzym-Immunoassays weisen immunologisch aktives Material nach, damit ist jedoch nicht nachgewiesen, inwieweit dieses Material auch biologisch aktiv ist.
- 2.) Zirkulierende freie Rezeptoren oder Inhibitoren könnten an die Cytokine gebunden sein und ihre biologische Aktivität beeinflussen, dies wiederum kann eventuell zu Interferenzen bei der Bestimmung führen
- 3.) Zudem kann eine Kreuzreaktion der Cytokine mit anderen im Blut zirkulierenden Faktoren (z.B. bakterielle permeabilitätssteigernde Protein oder einige Lipoproteine (20)), die die biologische Aktivität der Cytokine beeinflussen oder gar neutralisieren können, nicht ganz ausgeschlossen werden. Somit ist eine quantitative Veränderung der Konzentration der Cytokine in Erwägung zu ziehen.

4.) Antibiotika, Immunglobuline, -suppressiva oder andere Substanzen, die im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie verabreicht wurden, könnten ebenfalls die Meßergebnisse beeinflussen.

Uthgenannt et al.(87) berichten über eine Beeinflussung der Cytokinproduktion durch Schlaf. In ihrer Studie an gesunden Probanden kam es zu einer gesteigerten IL-1 β - und TNF- α -Produktion während einer Wachphase, welche in der folgenden 3.5-Stunden Schlafphase reduziert wurde. Längere Schlafphasen hingegen wirkten immunsuppressiv. Dabei konnten sie keinen Zusammenhang zwischen dem endogenen Cortisolspiegel und seinen Schwankungen, sowie der Cytokinproduktion nachweisen. Dieser Zusammenhang bietet einen interessanten Interpretationsansatz unserer Ergebnisse, inwieweit die Studie auf septische Patienten anwendbar ist, ist jedoch unklar. Auch ist noch nicht gesichert, inwieweit eventuell komatöse Zustände oder eine Narkose sich auf die Cytokin-Produktion auswirkt.

4.1 Interleukin-6

Wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, daß die Konzentration des Interleukin-6 im Peritonealsekret wesentlich höher liegt als im Plasma. Dies bestätigt die Ergebnisse von Propst et al.(69) bei spontaner bakterieller Peritonitis und sowie die Ergebnisse Holzheimers et al.und Herwig et al. (42;45) die postoperativ einmalig aus Drainagesekreten Interleukin-6 bestimmt hatten. Alle äußerten aufgrund ihrer Ergebnisse die Vermutung, Interleukin-6 werde lokal in der Peritonealhöhle produziert und könnte bei entzündlichen Prozessen als prognostischer Parameter dienen. Inzwischen ist bewiesen, daß derartige Cytokine und auch Interleukin-6 in der Peritonealhöhle im großen Netz durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen gebildet werden (9;41).

Wir fanden im Plasma zwischen der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis und der Gruppe der Patienten ohne diese Komplikation deutliche Unterschiede. So verhält sich das Interleukin-6 in beiden Gruppen am ersten postoperativen Tag zwar gleich, ist aber in der Gruppe der Patienten ohne Peritonitis schon am zweiten postoperativen Tag hochsignifikant niedriger als in der Gruppe der Patienten mit Peritonitis. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen bleibt bis zum neunten postoperativen Tag bestehen. Dies untermauert die Ergebnisse von Baigrie et al. (4).

Ein gleichartiges Verhalten zeigen die Interleukin-6-Konzentrationen aus dem Peri-tonealsekret. Auch hier ist am ersten postoperativen Tag in beiden Patientengruppen noch kein Unterschied feststellbar. Allerdings fällt auch hier, wie im Plasma, die Konzentration des IL-6 am zweiten postoperativen Tag in der Gruppe der Patienten ohne Peritonitis ab. Dieser Abfall ist allerdings im Vergleich zu dem Abfall im Plasma in bezug auf die andere Gruppe nicht, wie im Plasma,

signifikant. Dieses Phänomen ist also im Peritoneum deutlich schwächer ausgeprägt. Das könnte beispielsweise dadurch bedingt sein, daß Interleukin-6 generell lokal an der Reparation einer Verletzung, wie sie durch das operative Trauma in jedem Fall gesetzt wird, beteiligt ist und so die Vorgänge bei einer Peritonitis überdeckt. Im weiteren Verlauf nähern sich dann die Konzentrationen von Interleukin-6 in beiden Gruppen früher als im Plasma wieder an, so daß der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Peritonealsekret im Gegensatz zum Plasma schon am siebten postoperativen Tag nicht mehr signifikant ist. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang der abermalige Anstieg von Interleukin-6 im Peritonealsekret bei allen Patienten. Dieses Verhalten des Verlaufes der Konzentration an Interleukin-6 fand sich im Plasma der Patienten in keinem Falle wieder. Wir werten dies als einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung des Interleukin-6 im lokalen Geschehen in der Zeit nach einem großen intraabdominellem Trauma.

4.2 Tumor-Nekrose-Faktor- α

Wie auch schon bei den Ergebnissen des Interleukin-6 beschrieben, finden sich auch beim Tumor-Nekrose-Faktor- α intraperitoneal höhere Konzentrationen als im Plasma. Ähnliche Ergebnisse finden sich erneut in der Studie von Probst et al. bei spontaner bakterieller Peritonitis, Holzheimer et al. und auch in der Studie von Zeni et al.(45;69;95), die den TNF- α -Spiegel in der Aszitesflüssigkeit bei Leberzirrhose-Patienten mit Peritonitis bestimmt haben. Diese Ergebnisse untermauern die Vermutung, daß Cytokine lokal gebildet und sezerniert werden; einige Studien, die eine erhöhte Cytokin-Produktion der peritonealen Makrophagen in Phasen einer Peritonitis nachgewiesen haben, bestätigen dies (8;30;84).

Beim Tumor-Nekrose-Faktor- α sind die Konzentrationsunterschiede im Plasma zwischen der Gruppe der Patienten mit und der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis nicht so eindeutig wie zuvor beim Interleukin-6 beschrieben. Die Konzentrationskurven verlaufen im gesamten Beobachtungszeitraum annähernd parallel, allerdings kommt es am vierten postoperativen Tag einmalig zu einem Konzentrationsanstieg in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis. Schon L.C. Casey hat in seiner Studie 1993 angesprochen, daß es in einer klinischen Studie schwer ist, den exakten Sepsisbeginn zu ermitteln, weshalb in seiner Studie eventuell Patienten eingeschlossen worden waren, die bereits vor der ersten Messung eine aktivierte Cytokin- und Mediatorenkaskade aufwiesen oder deren initiale oder konsistente TNF- α -Erhöhung nicht mehr nachgewiesen werden konnte (20). TNF- α ist entscheidend in der initialen septischen Antwort des Körpers. Es erscheint vor dem IL-1 β in der Blutbahn, erreicht in einem Versuch mit i.v. -Injektion von Endotoxin sein Maximum nach 60 – 90 Minuten und sinkt in seiner Konzentration mit dem Auftreten von IL-1 β (70). In unserer Studie erfolgen die

Cytokinbestimmungen – abweichend zu den übrigen Studien – nicht punktuell, sondern kontinuierlich vom ersten postoperativen Tag an. Aus diesem Grund erfassen wir in unseren Messungen nicht nur die manifeste Sepsis, sondern auch den Sepsisbeginn. Dies könnte die Erklärung für den einmaligen Konzentrationsanstieg des TNF- α am vierten postoperativen Tag sein.

Es gibt einige Studien, welche über erhöhte Plasmalevel des TNF- α berichten, dabei sind die Ergebnisse jedoch sehr unterschiedlich (20;29;58;67;91). So fanden Endo et al. und Waage et al. eine Korrelation zwischen der TNF- α -Konzentration und der Krankheitsschwere sowie der Prognose, während Casey, Balk und Bone dieses Ergebnis nicht bestätigen konnten. Andere Autoren wiederum sehen in ständig erhöhten Plasmaspiegeln ein prognostisch ungünstiges Zeichen (58;67). In unserer Studie konnten die Ergebnisse von Casey, Balk und Bone untermauert werden, es zeigte sich, daß zwar die TNF- α -Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis im Vergleich zur anderen Gruppe erhöht waren. Aufgrund der Tatsache, daß diese Unterschiede jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant waren, ließen sich in unserer Untersuchung aus der Bestimmung des TNF- α im Plasma keine prognostischen Aussagen schließen.

Das Verhalten des TNF- α im Peritonealsekret unterscheidet sich hingegen etwas von den Ergebnissen im Plasma. In den ersten sieben postoperativen Tagen zeigt sich ein deutlicher Konzentrationsunterschied zwischen der Gruppe der Patienten ohne und der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis. Dabei steigen die Werte der Gruppe ohne sekundäre Peritonitis bis zum fünften postoperativen Tag kontinuierlich an und liegen zudem höher als die Konzentrationen der anderen Gruppe, sie unterscheiden sich jedoch an keinem Tag signifikant. Ab dem sechsten postoperativen Tag kommt es dann auch in dieser Gruppe zu einem Abfall der TNF- α -Konzentration. Eine Erklärung hierfür könnte in einer der zahlreichen Funktionen des TNF- α liegen: TNF- α als zentraler Mediator in der Cytokinkaskade (19) stimuliert nicht nur die Produktion der sekundären Mediatoren, sondern ist auch in der frühen Phase der Entzündung an Prozessen, die der Wundheilung dienen, beteiligt (41). Hamilton et al. wiederum beschreiben einen erniedrigten TNF- α -Spiegel bei an Sepsis verstorbenen Patienten, sie sahen eine Erklärung dafür in einem „anergen Immunstatus“ und eingeschränkter T-Lymphozytenfunktion, die einen erniedrigten Mediatorspiegel zu Folge hat (39). Zudem beschreiben sie in ihrer Studie auch einen zugleich erniedrigten IL-6-Spiegel, dies ließ sich in unserer Studie jedoch nicht bestätigen. Cannon et al. haben in ihrer Arbeit postuliert, daß nicht die Höhe der TNF- α -Konzentration, sondern Dauer der Erhöhung, Prozentsatz des TNF- α , das an die Zielzelle gebunden ist und die Gegenwart von Synergisten und Inhibitoren die in vivo-Aktivität des TNF-

α beeinflussen (18). Allerdings beziehen sich die genannten Ergebnisse von Cytokin-Bestimmungen auf die Situation im Plasma, ob dies auf die Situation im Peritoneum übertragbar ist, bleibt fraglich.

Insgesamt betrachtet zeigt sich, daß TNF- α eine wichtige Rolle in der Koordination der Mediatorenkaskade spielt, jedoch aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit im Plasma von 10 bis 25 Minuten (41), dem frühen Konzentrationsmaximum nach 1 bis 2 Stunden und dem ebenso frühen Rückgang nach 4 bis 6 Stunden (19) nicht konstant nachgewiesen werden kann und somit als Prognosefaktor kaum aussagekräftig erscheint (31).

4.3 Interleukin-1 β

Die Rolle des Interleukin-1 β im Geschehen der Sepsis ähnelt der des Tumor-Nekrose-Faktor- α (19). Produziert wird es von Blutmonozyten, Gewebemakrophagen und polymorphkernigen Neutrophilen und auch hier finden sich erneut in unserer Studie intraperitoneal höhere Konzentrationen als systemisch. Dabei findet sich jedoch keine deutliche Trennung zwischen den beiden Patientengruppen und ebenso läßt sich kein Bezug zur Prognose herstellen.

Normalerweise ist IL-1 β im Plasma nicht nachweisbar, doch im Falle einer Sepsis erreicht es im Plasma meßbare Konzentrationen (9). Erhöhte IL-1 β -Konzentrationen im Plasma finden sich in den Studien von Baigire et al. und Casey et al. (4;20). In unserer Studie lagen die IL-1 β -Konzentrationen sowohl in der Gruppe der Patienten ohne, als auch in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis annähernd gleich und zeigten im Verlauf der Messungen im Vergleich zu den übrigen Interleukinen die geringsten Konzentrationsschwankungen. Davon auszunehmen ist der vierte postoperative Tag, an dem es in beiden Gruppen im Plasma zu einem Konzentrationsanstieg kommt. Dieser Konzentrationsanstieg liegt zwar, abweichend zu den Ergebnissen von Pruitt et al. (70) zeitgleich mit dem des TNF- α , könnte aber die These stärken, daß das Interleukin-1 β , im Vergleich zu den anderen Cytokinen, das Interleukin ist, welches für die Aufrechterhaltung der Cytokinkaskade während eines SIRS/Sepsis entscheidend ist. Die Tatsache, daß der Anstieg nicht, wie in den übrigen Studien beschrieben, nach dem TNF- α -Maximum liegt, könnte damit begründet werden, daß auch hier, wie schon zuvor beim TNF- α beschrieben, die Messungen kontinuierlich vom ersten postoperativen Tag an erfolgt sind und somit der Sepsisbeginn verschiedener Patienten in unterschiedlicher Ausprägung zum gleichen Zeitpunkt erfaßt wurde.

Im Peritonealsekret findet sich eine etwas andere Beobachtung. Während im Plasma die IL-1 β -Konzentration an Tag 4 ein Maximum erreicht, findet sich dieser Gipfel im Peritonealsekret zeitverzögert an Tag 12. Dieser Tag markiert auch den Beginn eines neuerlichen kontinuierlichen Konzentrationsanstieges bis zum Ende unserer Untersuchung. Da sich diese Beobachtung

nur in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis machen läßt, könnte dies ein Hinweis auf die Vermutung Pruitts et al. sein, daß das IL-1 β in der Aufrechterhaltung der Cytokinkaskade im Rahmen eines SIRS/Sepsis entscheidend ist (70). Interessanterweise findet sich diese Beobachtung nur im Peritoneum, dies könnte Ausdruck der bereits von Schein et al. in ihrem Artikel beschriebenen „Kompartimentalisation“ der Cytokine sein (73). Sie besagt, daß die lokalen Cytokine, welche von peritonealen Makrophagen gebildet werden, nicht sofort zwischen der Peritonealhöhle und dem Plasma equilibrieren, sondern es zunächst zu einem abgekammerten entzündlichen Prozeß kommt, welcher erst durch operative Traumata, zum Beispiel im Rahmen einer Peritonitis-Therapie, systemischen Zugang findet.

4.4 CRP

Der Konzentrationsverlauf des CRP bestätigt die Ergebnisse, die wir schon bei der Untersuchung des IL-6 gewonnen haben. Sowohl im Plasma, als auch im Peritonealsekret liegt die Konzentration des CRP in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis höher als in der anderen Patientengruppe. Auch finden sich hier erneut höhere lokale als systemische Konzentrationen.

Im Plasma finden wir im gesamten Beobachtungszeitraum in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis höhere CRP-Level als in der anderen Gruppe. Dabei kommt es zu Beginn der Studie am zweiten postoperativen Tag zu einem Konzentrationsanstieg, dem ein kontinuierlicher Abfall des CRP-Wertes folgt. In der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis kommt es ab dem dritten postoperativen Tag zu einem Absinken des CRP-Wertes im Plasma, ab dem zwölften postoperativen Tag und bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes jedoch steigt die Konzentration noch einmal an.

Das C-reaktive Protein ist ein Produkt, welches von den Hepatozyten hergestellt wird. Es zählt zu den Akute-Phase-Proteinen, welche im Körper als Antwort auf verschiedenste Einflüsse (Trauma, Infektionen) hergestellt werden. Eine CRP-Erhöhung im Serum deutet auf eine vorhandene akut entzündliche Reaktion des Körpers hin und steigt im Normalfall 8 – 12 Stunden nach Beginn einer Infektion an (24;37). In einer Studie findet sich auch ein Zusammenhang zwischen einer präoperativen Erhöhung des Serum-CRP-Wertes bei kolorektalen Tumoren und sowohl dem malignen Potential des Tumors sowie auch der Prognose der Tumorpatienten (62).

Zu ähnlichen Ergebnissen des CRP-Verlaufes im Plasma wie unsere Studie kommen auch Presterl et al. und Schröder et al. welche in ihren Studien erhöhte CRP-Werte in der Gruppe der Patienten, welche an einem septischen Schock verstorben sind, gemessen haben (68;76). Dabei findet sich in der Studie von Prestel et al. eine Korrelation zwischen Prognose, APACHE III –

und dem MPM II Score sowie den Plasmaleveln des IL-6, TNF-sR und CRP. Die Studie von Schröder et al. konnte lediglich kontinuierlich erhöhte Plasmawerte für das CRP nachweisen, welche keine Veränderungen im Verlauf der Studie zeigten und damit keine prognostischen Aussagen erlaubten. Zwar konnten wir in unserer Studie keine Konzentrationsgipfel feststellen, doch es zeigt sich ein deutlicher Unterschied der CRP-Konzentrationen zwischen den beiden Patientengruppen. Deshalb eignet sich unserer Meinung nach die Bestimmung des CRP im Plasma, in Kombination mit der Bestimmung des IL-6 zum Beispiel, als kostengünstige und einfach durchzuführende Bestimmungsmethode zum Nachweis eines septischen Zustandes und sollte, wie auch schon von Presterl et al. vorgeschlagen, Zugang in Scoring-Systeme zur prognostischen Aussage im Rahmen einer Sepsis finden.

Im Peritonealsekret zeigt der Konzentrationsverlauf des CRP nicht so signifikante Unterschiede wie im Plasma. In der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis finden sich im gesamten Meßzeitraum höhere CRP-Konzentrationen im Peritonealsekret als in der Gruppe der Patienten ohne diese Komplikation. Dabei lassen sich am zweiten und am zehnten postoperativen Tag zwei Konzentrationsanstiege verzeichnen, denen jedoch kein eindeutiges, spezifisch an diesem Tag auftretendes, klinisches Korrelat (Entfernung einer Drainage, Relaparatomie, etc.) zugeordnet werden konnte. Unserem Wissen zufolge gibt es eine Studie von Probst et al., welche zu ähnlichen Ergebnissen wie unsere Studie kommt. In dieser Studie wurden in der Aszitesflüssigkeit von Patienten mit spontaner bakterieller Peritonitis signifikant höhere CRP-Werte als in der Vergleichsgruppe gefunden (69). CRP als ein Akute-Phase-Protein wird in der Leber auf zahlreiche Stimuli hin gebildet, ein wichtiger Auslöser für die Synthese ist unter anderem das IL-6. Dies könnte die hohen Konzentrationen des CRP bei gleichzeitig hohen IL-6-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit postoperativer sekundärer Peritonitis erklären. Auch hier findet sich erneut das Phänomen, daß die lokalen Konzentrationen um ein vielfaches höher als die systemischen liegen. Dabei ist unklar, ob eventuell auch das CRP, ebenso wie die Cytokine, parakrin sezerniert wird und somit im Peritoneum diese hohen Konzentrationen erreichen kann. Somit scheint auch das CRP die zuvor beschriebene „Kompartimentalisation“ zu zeigen (73).

Da CRP als Entzündungsparameter kostengünstig und schnell zu bestimmen ist, eignet es sich sicherlich zur Abgrenzung der Gruppe der Patienten mit gegen die Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis, ist aber als prognostischer Faktor in der Aussagekraft der Bestimmung des CRP im Plasma unterlegen.

4.5 Cytokinprofile in den Patientengruppen mit Nahtdehiszenz und intraabdominellem Abszeß

In zahlreichen Studien ist über einen Zusammenhang zwischen der Höhe sowohl lokaler, als auch systemisch gemessener Cytokin-Konzentrationen und der Prognose bei septischen Patienten berichtet worden (20;42;45;69;73;88). Dabei korrelieren sowohl ein hoher lokaler, als auch ein hoher systemischer Cytokin Spiegel mit einer schlechten Prognose. Einschlusskriterien waren dabei bei einigen Studien der APACHE II Score, bei anderen wiederum die Sepsis/SIRS Definitionen der American Consensus Konferenz. Allen gemeinsam ist eine fehlende Unterteilung in weitere Diagnosegruppen und damit ein relativ inhomogenes Patientengut.

In unserer Studie wollten wir neben der prognostischen Aussagekraft der Cytokinbestimmung, sowohl im Peritonealsekret als auch im Plasma, ebenfalls testen, ob sich aus den Ergebnissen auch ein Rückschluß auf die Ursache der sekundär auftretenden postoperativen Peritonitis, als Ausgangspunkt einer Sepsis, ausmachen läßt. Dazu haben wir die Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis und die Ergebnisse der Cytokinbestimmungen in dieser Gruppe retrospektiv vor dem Hintergrund eines nachgewiesenen intraabdominellem Abszesses oder einer nachgewiesenen Nahtdehiszenz ausgewertet.

Auch hier finden sich, in Bezug auf die Konzentrationsunterschiede zwischen den Werten im Plasma und im Peritonealsekret, erneut die bereits zuvor beschriebenen Ergebnisse: Die Konzentrationen, welche lokal erreicht werden, liegen in beiden Gruppen signifikant über den systemischen. Es wird über eine Vielzahl von Bildungsstätten der lokal gemessenen Cytokine berichtet, dabei sind Makrophagen, peritoneale Mesothelialzellen und polymorphkernige Leukozyten Bestandteile des Netzwerkes der peritonealen Antwort auf chirurgische oder infektiöse Traumata.(40;48) Die hohen lokalen Cytokinwerte festigen also die These Scheins et al., daß es sich zunächst um einen abgegrenzten Prozeß bei der Bildung der Cytokine handelt (73). Im Rahmen einer bakteriellen Peritonitis kommt es zuerst zur Freisetzung von Cytokinen, welche wiederum die Freisetzung sogenannter sekundärer Mediatoren (z.B. NO, Metabolite der Arachidonsäure) zur Folge hat. Diese aktivieren die Interaktionen zwischen Endothelzellen und Neutrophilen und erzeugen so Stoffe, welche Störungen der Mikrozirkulation und Gewebeschädigungen verursachen (56). Zum Zeitpunkt unserer Messungen scheint es dabei noch nicht zu einem Austausch der Cytokine gekommen zu sein, es hat also noch keine Equilibration zwischen den Kompartimenten Peritoneum – Blutkreislauf, welche häufig Folge minimaler Schäden an der Darmmukosa ist, stattgefunden (73).

Für das IL-6 und den TNF- α findet sich sowohl im Plasma, als auch im Peritonealsekret ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß und der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz. Dabei werden in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß jeweils höhere Cytokin-Konzentrationen erreicht als in der anderen Gruppe. Das IL-6 erreicht dabei im Peritonealsekret 1000fach, im Plasma 100fach höhere Konzentrationen als der TNF- α . In vitro-Studien zeigen eine Suppression sowohl des TNF- α , als auch des IL-1 β durch IL-6 (79;83). Wir vermuten, daß die Ursache für die höheren Cytokin-Konzentrationen in der Abszeß-Gruppe in dem abgekapselten Prozeß liegt. Dies setzt allerdings eine innerhalb des Abszesses befindliche Lage der Drainage voraus. In der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz hingegen kann es bereits zu einer intraabdominellen Verteilung der Cytokine gekommen sein, welche durch unsere Proben nicht erfaßt werden konnte.

Auch bei den CRP-Konzentrationen im Plasma finden sich in der Gruppe der Patienten mit intraabdominellem Abszeß höhere Werte als in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz. Im Drainagesekret jedoch liegen die Konzentrationen des CRP in der Abszeß -Gruppe niedriger als die in der Dehiszenz-Gruppe. Dieses Ergebnis zeigt auch die Auswertung der IL-1 β -Konzentrationen. Hier finden sich sowohl im Plasma, als auch im Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz höhere Cytokin-Werte als in der anderen Gruppe. Im Umkehrschluß zu dem zuvor für das IL-6 und den TNF- α beschriebenen ist es natürlich ebenfalls möglich, daß sich gerade im Peritonealsekret derer Patienten, welche eine Nahtdehiszenz aufweisen, höhere Cytokinmengen nachweisen lassen, weil es eben nicht zu einem abgekapselten Prozeß kommt, sondern die Cytokine zusammen mit dem übrigen Sekret ausgespült werden und sich so in unseren Proben nachweisen lassen.

Insgesamt erscheint also die Cytokinbestimmung vor dem Hintergrund der Fragestellung, ob es sich bei dem septischen Fokus um einen Abszeß oder eine Dehiszenz handelt, nicht hilfreich zu sein.

4.6 Cytokinprofile der einzelnen Organgruppen

Es gab in der Vergangenheit bereits zahlreiche Versuche, Cytokinbestimmungen als diagnostisches oder prognostisches Mittel bei postoperativen septischen Komplikationen einzusetzen. Dabei gab es Studien, welche in der Bestimmung der lokalen Cytokine einen wichtigen Ansatz sahen. So maßen Holzheimer et al. Cytokinmengen im Peritonealsekret bei Patienten mit geplanter Relaparatomie bei schwerer sekundärer Peritonitis, andere Arbeitsgruppen führten diese Messungen in Aszitesflüssigkeit bei spontaner bakterieller Peritonitis oder ebenfalls im Peritonealsekret, jedoch nicht einmalig, sondern über einen Zeitraum von insgesamt 78 Stunden postoperativ, bei elektiven gastrointestinalen Eingriffen,

durch (45;69;88). In diesen Studien wurden jeweils die postoperativen Komplikationen innerhalb einzelner Organgruppen miteinander verglichen oder es wurden Patienten, bei denen bereits eine sekundäre Peritonitis diagnostiziert worden war, unabhängig von der Organgruppe, welche Ausgangspunkt der septischen Komplikation sein könnte, in die Studie eingeschlossen. All diesen Studien ist gemeinsam, daß sie nicht die verschiedenen Gruppen operierter Organsysteme einander gegenübergestellt haben.

In unserer Studie haben wir bei der Auswertung der Daten die Patienten in Gruppen eingeteilt, welche durch die Organsysteme (Ösophagus, Magen, Kolon/Rektum, Pankreas), an denen die Patienten operiert worden waren, gebildet wurden.

Im Peritonealsekret zeigt sich, daß die Konzentration des IL-6 sowohl in der Gruppe der Patienten mit, als auch in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis die höchsten Werte erreicht. Dabei ist jedoch in allen Gruppen eine gleichartige Linie im Konzentrationsverlauf zu erkennen. Bei den übrigen Interleukinen lassen sich keine nennenswerten Schwankungen oder Spitzenwerte ausmachen.

Auch im Plasma finden sich die höchsten Konzentrationen im Verlauf des IL-6, allerdings liegen hier interessanterweise die Konzentrationen in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis über den Werten der anderen Gruppe. Auch hier zeigt sich die Beobachtung, daß die übrigen Interleukine keine derartigen Kurvenverläufe zeigen und auch hier ist die dem Konzentrationsverlauf des IL-6 zugrundeliegende Linie in allen Organgruppen ähnlich.

Bone zufolge handelt es sich bei dem Krankheitsbild der Sepsis um ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Cytokinen (15). Dabei ist die Therapie zunächst meist erst einseitig anti-inflammatorisch unterstützend und später dann zusätzlich proinflammatorisch unterdrückend (15). Gelingt es mit diesen Therapien, eine Homöostase zu erreichen, kann der Patient geheilt werden, das Problem liegt jedoch in der Erkennung des Stadiums der Entzündungsreaktion, in welchem der Patient sich gerade befindet. Deshalb schlägt Casey in seinem Artikel „Cytokine Networks in the Pathogenesis of Sepsis“ ein Monitoring des Cytokin-Profiles im Gegensatz zu Einzelbestimmungen der Cytokine vor, denn gerade die Kombination verschiedener Cytokine ist häufig mit einem höheren Risiko der Entwicklung von z.B. einer Hypotension verbunden als ein erhöhter Spiegel nur eines einzelnen Cytokines (19).

In unserer Studie jedoch konnten wir diese Ergebnisse nicht bestätigen. Auch die Messung sämtlicher Cytokine brachte keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der Einzelbestimmung. Doch auch hier findet sich erneut die Beobachtung, daß die Bestimmung von Interleukin-6 sowohl im Plasma, als auch im Peritonealsekret, von allen Interleukinen die höchste Aussagekraft besitzt.

4.7 Zusammenfassung

Trotz der zahlreichen Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der radiologischen, mikrobiologischen und intensivmedizinischen Diagnostik steht dem Chirurgen heutzutage meist nur seine klinische Erfahrung in der Entscheidung zur Seite, ob sich bei dem operierten Patienten eine postoperative Komplikation mit daraus eventuell resultierender Peritonitis entwickelt oder zum anderen eine erneute Lavage am zweiten, dritten oder vierten postoperativen Tag bei Peritonitis notwendig oder sinnvoll ist, um die Prognose des Patienten zu verbessern. Deshalb sind wir der Meinung, daß mit der kontinuierlichen Messung der Cytokine IL-6, IL-1 β , TNF- α und dem Entzündungsmarker CRP ein Hilfsmittel zum einen für die Einschätzung der Effizienz chirurgischer Therapien, zum anderen aber für die Einschätzung der postoperativen Prognose gegeben ist.

Es ist zusammenfassend festzustellen, das trotz der Hinweise für die Lokalisation des entzündlichen Geschehens in der postoperativen Phase die Bestimmung vor allem des IL-6 und des CRP, zweier einfach und relativ kostengünstig zu bestimmender Substanzen, im Peritonealsekret der Bestimmung im Plasma unterlegen ist. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren im Peritonealsekret nicht so ausgeprägt wie im Plasma und verschwanden schneller als im Plasma wieder.

Weitere Untersuchungen, in denen ein größeres Patientenkollektiv eingeschlossen werden kann, sollten diese Ergebnisse weiter validieren. Eventuell können, aufbauend auf diesen Ergebnissen, auch Studien zu neuen Sepsistherapien anhand des Cytokin-Monitorings beschleunigt werden.

5 Zusammenfassung

Trotz zahlreicher Weiterentwicklungen auf den Gebieten der Operationstechniken,-instrumente, der Antibiotika und der intensivmedizinischen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zwingen postoperative Komplikationen auch heute noch häufig zu Relaparatomien mit einem erneuten Operations- und Narkoserisiko. Dabei stellt die Entwicklung einer Sepsis die Komplikation mit der höchsten Mortalität dar.

Vor diesem Hintergrund war die Überlegung unserer Studie, Parameter zu bestimmen, welche sowohl lokal, als auch systemisch nachweisbar sind, um anhand dieser Messungen postoperative Komplikationen frühzeitig zu diagnostizieren oder gar Aussagen über eine Prognose treffen zu können. Durch eine kontinuierliche Cytokinbestimmung sollte dabei der Zusammenhang zwischen Bildungsort der Interleukine nach abdominalchirurgischen Eingriffen, Entwicklung einer Sepsis als postoperativer Komplikation und die Prognose dieser dargestellt werden.

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Studie, an der insgesamt 44 Patienten teilnahmen. Die Patienten wurden anhand von zuvor festgelegten Kriterien für das Vorliegen einer Peritonitis, als Ausgangspunkt eines septischen Geschehens, in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 umfaßte 32 Patienten, welche von uns zuvor festgelegte Kriterien nicht erfüllten und Gruppe 2, welche 12 Patienten umfaßte, bei denen eine Peritonitis als postoperative Komplikation gesichert war. Bei allen Patienten wurde täglich aus allen eingelegten Drainagen Sekret und gleichzeitig eine Plasmaprobe entnommen. In diesen Proben wurde mittels ELISA-Technik die Cytokinkonzentration von Interleukin-6, Interleukin-1 β , Tumor- nekrose-faktor- α und C-reaktives Protein bestimmt.

Im Vergleich der Cytokinlevel fanden sich, unabhängig vom Cytokin, intraperitoneal höhere Konzentrationen als systemisch. Dabei erwies sich die kombinierte Bestimmung der Interleukine IL-6 und CRP im Plasma als prognostisch aussagekräftigster Faktor hinsichtlich der Unterscheidung, ob bei einem Patienten ein septisches Geschehen vorliegt oder nicht. Die Bestimmung im Peritonealsekret ist der Bestimmung im Plasma unterlegen, da hier nicht eindeutig signifikante Unterschiede gefunden werden konnten. Die Messungen der Interleukin-1 β -Konzentrationen in Plasma und Peritonealsekret zeigten ebenfalls intraperitoneal höhere Cytokinwerte, es ließ sich jedoch weder eine Trennung in Bezug auf die beiden Patientengruppen noch eine prognostische Aussage aus der Bestimmung treffen. Auch die

Konzentrationen des TNF- α liegen intraperitoneal höher als die systemisch gemessenen. Dabei verlaufen die Konzentrationskurven im Plasma zwischen den beiden Patientengruppen jedoch annähernd parallel. Eine Erklärung hierfür könnte in der reparativen Funktion des TNF- α im Rahmen eines septischen Geschehens liegen. Interessanterweise läßt sich die Beobachtung, daß die lokal gemessenen Konzentrationen des TNF- α in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis höher liegen als in der Kontrollgruppe für den TNF- α nicht bestätigen. Auch dies schreiben wir erneut der Rolle in reparativen Funktionen zu. Insgesamt scheint der TNF- α im Ablauf und Koordination der Cytokinkaskade eine wichtige Rolle zu spielen, aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und nicht reproduzierbarer Messungen ist er als prognostischer Faktor im septischen Geschehen jedoch nicht verwertbar.

In einem weiteren Vergleich untersuchten wir in dieser Studie die Unterschiede der Cytokin-konzentrationen in Plasma und Peritonealsekret in der Gruppe der Patienten mit sekundärer Peritonitis. Hierbei unterteilten wir diese Gruppe noch einmal in eine Gruppe, bei welcher die Ursache in einer postoperativen Nahtdehiszenz, in der anderen Gruppe in der Entwicklung eines Abszesses lag. Es zeigte sich auch hier, daß in beiden Gruppen die lokal gemessenen Konzentrationen über den systemischen lagen.

Für das Interleukin-6 und den TNF- α zeigten sich sowohl im Plasma als auch im Peritoneum höhere Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesenem Abszeß im Vergleich zur Gruppe mit Nahtdehiszenz. Es ließ sich die Beobachtung machen, daß dabei die Werte des IL-6 im Plasma 1000fach, im Peritonealsekret 100fach höhere Konzentrationen erreichte als der TNF- α , wir vermuten als Ursache hierfür eine Suppression des TNF- α durch das IL-6. Beim CRP lassen sich im Plasma dieselben Beobachtungen wie beim IL-6 und beim TNF- α machen. Im Peritonealsekret jedoch finden sich in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz höhere Konzentrationen als in der zweiten Gruppe. Für das Interleukin-1 β wurden sowohl im Plasma als auch im Peritoneum höhere Cytokin-konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Nahtdehiszenz nachgewiesen. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß hinsichtlich der Unterscheidung der möglichen Ursache einer postoperativen Peritonitis die Bestimmung von Cytokinen keine Aussagekraft besitzt.

Ein Vergleich der Cytokin-konzentrationen zwischen den einzelnen operierten Organgruppen (Ösophagus, Magen, Kolon/Rektum, Pankreas) zeigt die höchsten Konzentrationen sowohl im Plasma als auch im Peritonealsekret für das Interleukin-6, während der Vergleich der übrigen Interleukine keine nennenswerten Aussagen erlaubt. Es finden sich dabei in allen Gruppen deutlich höhere Interleukin-6-Konzentrationen in der Gruppe der Patienten mit sekundärer

Peritonitis im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die im Plasma gemessenen Level liegen jedoch in der Gruppe der Patienten ohne sekundäre Peritonitis höher als in der anderen Gruppe.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Bestimmung von Interleukinen in Plasma und Peritonealsekret nach abdominalchirurgischen Eingriffen hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft kritisch zu beurteilen ist. Unsere Studie hat gezeigt, daß die kombinierte Bestimmung von IL-6 und CRP, welche in einigen Kliniken schon routinemäßig durchgeführt wird, die höchste Aussagekraft besitzt. Ein Cytokinmonitoring verschiedener Interleukine zeigte in unserer Studie keine Vorteile. Zur Verifizierung unserer Daten wären jedoch breit angelegte weitere klinische Studien wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia--United States, 1979-1987. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39(2):31-34.

Ref ID: 3

- (2) Abel J. Erythropoetin und Cytokine bei septischen Patienten. Dissertationsschrift der Universität Bonn, 1996.

Ref ID: 93

- (3) Aderka D, Fisher S, Levo Y, Holtmann H, Hahn T, Wallach D. Cachectin/tumour-necrosis-factor production by cancer patients. *Lancet* 1985; 2(8465):1190.

Ref ID: 73

- (4) Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79(8):757-760.

Ref ID: 63

- (5) Balkwill F, Osborne R, Burke F, Naylor S, Talbot D, Durbin H et al. Evidence for tumour necrosis factor/cachectin production in cancer. *Lancet* 1987; 2(8570):1229-1232.

Ref ID: 22

- (6) Bartels H, Siewert JR. Respiratorisches Versagen. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1993;1058.

Ref ID: 46

- (7) Bartels H, Stadler J, Barthlen W, Miedtke T, Siewert JR. [Causes of organ failure in infection]. *Zentralbl Chir* 1994; 119(3):168-174.

Ref ID: 44

- (8) Betjes MG, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M et al. Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and medium conditioned by macrophages cocultured with *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1993; 168(5):1202-1210.

Ref ID: 2

- (9) Blackwell TS, Christman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77(1):110-117.

Ref ID: 51

- (10) Bohnen J. Abdominal Sepsis. In: Fein Alan M., Abraham Edward M., Balk Robert A., Bernard Gordon R., Bone Roger C., Dantzker David R. et al., editors. *Sepsis and Multiorgan Failure*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 431-441.

Ref ID: 91

- (11) Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, McLean AP. Prognosis in generalized peritonitis. Relation to cause and risk factors. *Arch Surg* 1983; 118(3):285-290.

Ref ID: 42

- (12) Bohrer H, Schmidt H, Bach A. [Intensive care medicine aspects of infection and septic multiple organ failure]. *Zentralbl Chir* 1993; 118(8):482-491.
Ref ID: 23
- (13) Bone RC. Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Unifying Concept of Systemic Inflammation. In: Fein Alan M., Abraham Edward M., Balk Robert A., Bernard Gordon R., Bone Roger C., Dantzker David R. et al., editors. *Sepsis and Multiorgan Failure*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 3-11.
Ref ID: 85
- (14) Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 114(4):332-333.
Ref ID: 34
- (15) Bone RC. Why sepsis trials fail. *JAMA* 1996; 276(7):565-566.
Ref ID: 52
- (16) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644-1655.
Ref ID: 38
- (17) Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991; 91(1):23-29.
Ref ID: 21
- (18) Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161(1):79-84.
Ref ID: 11
- (19) Casey LC. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Sepsis. In: Fein Alan M., Abraham Edward M., Balk Robert A., Bernard Gordon R., Bone Roger C., Dantzker David R. et al., editors. *Sepsis and Multiorgan Failure*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 100-110.
Ref ID: 94
- (20) Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119(8):771-778.
Ref ID: 15
- (21) Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabilove JL, Wong GY, Kempin SJ et al. Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5(12):1942-1951.
Ref ID: 55
- (22) Cunnion RE, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in sepsis. Recent insights. *Chest* 1989; 95(5):941-945.
Ref ID: 32

- (23) Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De GD, Franchimont P et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215(4):356-362.
Ref ID: 59
- (24) Dinarello CA. The acute phase response. In: Wyngaarden J.B., Smith L.H., et al., editors. *Cecil's Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1527-1529.
Ref ID: 96
- (25) Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77(8):1627-1652.
Ref ID: 17
- (26) Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* 1991; 12(11):404-410.
Ref ID: 18
- (27) Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144(3):323-326.
Ref ID: 40
- (28) Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg* 1983; 70(1):29-31.
Ref ID: 48
- (29) Endo S, Inada K, Inoue Y, Kuwata Y, Suzuki M, Yamashita H et al. Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circ Shock* 1992; 38(4):264-274.
Ref ID: 13
- (30) Fieren MW, van den Bemd GJ, Bonta IL, Ben-Efraim S. Peritoneal macrophages from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis have an increased capability to release tumour necrosis factor during peritonitis. *J Clin Lab Immunol* 1991; 34(1):1-9.
Ref ID: 7
- (31) Fisher CJJ, Opal SM, Dhainaut JF, Stephens S, Zimmerman JL, Nightingale P et al. Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1993; 21(3):318-327.
Ref ID: 9
- (32) Frohlich D, Eiber RM, Jochum M, Billing A. Perioperative pattern of peritoneal interleukin 8, tumour necrosis factor-alpha, and granulocyte elastase release in human secondary peritonitis. *Cytokine* 1997; 9(4):288-292.
Ref ID: 72
- (33) Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HCJ. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980; 115(2):136-140.
Ref ID: 41
- (34) Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J. Septic shock: pathogenesis. *Lancet* 1991; 338(8769):732-736.
Ref ID: 24

- (35) Goldie AS, Fearon KC, Ross JA, Barclay GR, Jackson RE, Grant IS et al. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group. *JAMA* 1995; 274(2):172-177.
Ref ID: 53
- (36) Goris RJ. Multiple organ failure: whole body inflammation? *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119(11):347-353.
Ref ID: 45
- (37) Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(12):1270-1274.
Ref ID: 74
- (38) Hack CE, De GE, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74(5):1704-1710.
Ref ID: 60
- (39) Hamilton G, Hofbauer S, Hamilton B. Endotoxin, TNF-alpha, interleukin-6 and parameters of the cellular immune system in patients with intraabdominal sepsis. *Scand J Infect Dis* 1992; 24(3):361-368.
Ref ID: 8
- (40) Heel KA, Hall JC. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg* 1996; 83(8):1031-1036.
Ref ID: 78
- (41) Heinrich P.C., Graeve L., Dargel R. Ätiopathogenese der Entzündung - Definitionen und Eigenschaften inflammatorischer Cytokine. In: Dargel R.(Hrsg.), editor. *Entzündung Grundlagen - Klinik - Therapie*. Berlin/Wiesbaden: Ullsetin Mosby GmbH & Co.KG, 1995: 70-84.
Ref ID: 95
- (42) Herwig R, Glodny B, Kuhle C, Schluter B, Brinkmann OA, Strasser H et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 2002 Apr ;45 (4):514 -21 45(4):514-521.
Ref ID: 1
- (43) Hoch RC, Rodriguez R, Manning T, Bishop M, Mead P, Shoemaker WC et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993; 21(6):839-845.
Ref ID: 25
- (44) Hollingsed TC, Saffle JR, Barton RG, Craft WB, Morris SE. Etiology and consequences of respiratory failure in thermally injured patients. *Am J Surg* 1993; 166(6):592-596.
Ref ID: 27
- (45) Holzheimer RG, Schein M, Wittmann DH. Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis. *Arch Surg* 1995; 130(12):1314-1319.
Ref ID: 68

- (46) Huang YS, Li A, Yang ZC. Clinical studies on postburn multiple organ failure: its aetiological factors and monitoring. *Burns* 1992; 18(1):26-29.
Ref ID: 28
- (47) Johnson J, Meyrick B, Jesmok G, Brigham KL. Human recombinant tumor necrosis factor alpha infusion mimics endotoxemia in awake sheep. *J Appl Physiol* 1989; 66(3):1448-1454.
Ref ID: 12
- (48) Kinnaert P, De WJ, Bournonville B, Husson C, Salmon I. Direct activation of human peritoneal mesothelial cells by heat-killed microorganisms. *Ann Surg* 1996; 224(6):749-754.
Ref ID: 79
- (49) Kirchner H., Kruse A., Neustock P., Rink L. Cytokine und Interferone. Botenstoffe des Immunsystems. Heidelberg - Berlin - Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 1993.
Ref ID: 99
- (50) Klosterhafen B., Klinge U., Winkeltau G.J.(Hrsg.). Infektion, Sepsis, SIRS, systemische Entzündungsantwort und Mediatoren. In: Bongartz W., Klinge U., Klosterhafen B., Reith H.B., Töns Chr., Treutner K.-H. et al., editors. *Die diffuse Peritonitis: Grundlagen und Konzepte für eine differenzierte Therapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mgH, 1998: 24-52.
Ref ID: 86
- (51) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1985; 202(6):685-693.
Ref ID: 47
- (52) Kreymann G, Wolf M. [History and definition of sepsis--do we need new terminology?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996; 31(1):9-14.
Ref ID: 5
- (53) Kuhns DB, Alvord WG, Gallin JI. Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans. *J Infect Dis* 1995; 171(1):145-152.
Ref ID: 20
- (54) Lin CY, Lin CC, Huang TP. Serial changes of interleukin-6 and interleukin-8 levels in drain dialysate of uremic patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis during peritonitis. *Nephron* 1993; 63(4):404-408.
Ref ID: 65
- (55) Lindner M.M. Bedeutung der Peritonitis Indizes und Scoring- Systeme. In: Köckerling F., Hohenberger W., Teichmann W., editors. *Intraabdominelle Infektionen*. Heidelberg, Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1996: 111-117.
Ref ID: 92
- (56) Livingston DH, Mosenthal AC, Deitch EA. Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horiz* 1995; 3(2):257-266.
Ref ID: 80

- (57) Marshall J, Sweeney D. Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 1990; 125(1):17-22.
Ref ID: 37
- (58) Martin C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20(4):272-277.
Ref ID: 16
- (59) Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318(23):1481-1486.
Ref ID: 64
- (60) Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994; 22(7):1102-1107.
Ref ID: 62
- (61) Neugebauer E, Leuchleuthner A, Dietrich A, Saad S, Rixen D. [Mediators and their antagonists in shock therapy]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1991; :309-18.:309-318.
Ref ID: 31
- (62) Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998; 176(4):335-338.
Ref ID: 75
- (63) Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990; 348(6301):550-552.
Ref ID: 19
- (64) Ohmann C, Gross-Weege W. [Scoring systems in the surgical intensive care unit. I.]. *Chirurg* 1992; 63(12):1021-1028.
Ref ID: 49
- (65) Ohmann C, Gross-Weege W. [Scoring systems in the surgical intensive care unit. II.]. *Chirurg* 1993; 64(1):21-27.
Ref ID: 50
- (66) Parmeggiani A. Surgical pathophysiology and disease management during the centuries. *J Invest Surg* 1998; 11(3):159-162.
Ref ID: 4
- (67) Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103(2):565-575.
Ref ID: 54
- (68) Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S et al. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1):825-832.
Ref ID: 76

- (69) Propst T, Propst A, Herold M, Schauer G, Judmaier G, Braunsteiner H et al. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(12):832-836.
Ref ID: 66
- (70) Pruitt JH, Copeland EM, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock* 1995; 3(4):235-251.
Ref ID: 10
- (71) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273(2):117-123.
Ref ID: 39
- (72) Riche F, Dosquet C, Panis Y, Valleur P, Laisne MJ, Briard C et al. Levels of portal and systemic blood cytokines after colectomy in patients with carcinoma or Crohn's disease. *J Am Coll Surg* 1995; 180(6):718-724.
Ref ID: 71
- (73) Schein M, Wittmann DH, Holzheimer R, Condon RE. Hypothesis: compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery* 1996; 119(6):694-700.
Ref ID: 70
- (74) Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Verhandl Dtsch Ges Inn Med* 1914; 31:257-280.
Ref ID: 87
- (75) Schreiber H.W., Effenberger T. Geschichte der Peritonitis. In: Häring R.(Hrsg.), editor. *Peritonitis*. Stuttgart - New York: Thieme Verlag, 1993.
Ref ID: 97
- (76) Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stuber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384(1):33-38.
Ref ID: 77
- (77) Schuster H.P. *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*. Berlin: Springer Verlag, 1993.
Ref ID: 88
- (78) Selby P, Hobbs S, Viner C, Jackson E, Jones A, Newell D et al. Tumour necrosis factor in man: clinical and biological observations. *Br J Cancer* 1987; 56(6):803-808.
Ref ID: 56
- (79) Smith JW, Urba WJ, Curti BD, Elwood LJ, Steis RG, Janik JE et al. The toxic and hematologic effects of interleukin-1 alpha administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1992; 10(7):1141-1152.
Ref ID: 81
- (80) Stephen M, Loewenthal J. Generalized infective peritonitis. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147(2):231-234.
Ref ID: 43

- (81) Stevens LE. Gauging the severity of surgical sepsis. *Arch Surg* 1983; 118(10):1190-1192.
Ref ID: 29
- (82) Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino ATJ, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120(4 Pt 1):510-515.
Ref ID: 61
- (83) Tilg H, Trehu E, Shapiro L, Pape D, Atkins MB, Dinarello CA et al. Induction of circulating soluble tumour necrosis factor receptor and interleukin 1 receptor antagonist following interleukin 1 alpha infusion in humans. *Cytokine* 1994; 6(2):215-219.
Ref ID: 82
- (84) Topley N, Jorres A, Luttmann W, Petersen MM, Lang MJ, Thierauch KH et al. Human peritoneal mesothelial cells synthesize interleukin-6: induction by IL-1 beta and TNF alpha. *Kidney Int* 1993; 43(1):226-233.
Ref ID: 6
- (85) Tran DD, Cuesta MA, Schneider AJ, Wesdorp RI. Prevalence and prediction of multiple organ system failure and mortality in acute pancreatitis. *J Crit Care* 1993; 8(3):145-153.
Ref ID: 26
- (86) Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Nagamachi Y. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg* 1993; 159(9):475-479.
Ref ID: 67
- (87) Uthgenannt D, Schoolmann D, Pietrowsky R, Fehm H-L, Born J. Effects of Sleep on the Production of Cytokines in Humans. *Psychosomatic Medicine* 1995; 57:97-104.
Ref ID: 100
- (88) van Berge Henegouwen MI, van dP, van DS, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998; 175(4):311-316.
Ref ID: 69
- (89) van dP, Buller HR, ten CH, Wortel CH, Bauer KA, van DS et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322(23):1622-1627.
Ref ID: 57
- (90) Vogeser M. Entzündungsmarker in der postoperativen Intensivmedizin - Analyse einer prospektiven Studie. Dissertationsschrift der Fakultät für klinische Medizin der Universität Ulm, 1993.
Ref ID: 90
- (91) Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987; 1(8529):355-357.
Ref ID: 14

(92) Wegner G. Chirurgische Bemerkungen über die Pertonealhöhle mit besonderer Berücksichtigung der Ovarotomie. Arch Klin Chir 1876; 20:51-145.

Ref ID: 98

(93) Wheeler AP, Jesmok G, Brigham KL. Tumor necrosis factor's effects on lung mechanics, gas exchange, and airway reactivity in sheep. J Appl Physiol 1990; 68(6):2542-2549.

Ref ID: 58

(94) Wuttke M. Welche Bedeutung hat die Bestimmung von Endotoxin, HLA- DR+ Monozyten, Tumornekrosefaktor- alpha und Interleukin- 6 bei der Sepsis chirurgischer Patienten? Dissertationsschrift der Universität Leipzig, 1998.

Ref ID: 89

(95) Zeni F, Tardy B, Vindimian M, Comtet C, Page Y, Cusey I et al. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in the ascitic fluid of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Clin Infect Dis 1993; 17(2):218-223.

Ref ID: 30

Lebenslauf

Persönliches

Annette Teigelkötter

Geboren am 27.01.1976 in Bremen

Eltern: Gertrud und Dr. med. Paul Teigelkötter

Familienstand: ledig

Schulbildung

1982 – 1986

St. Johannes Grundschule, Telgte

1986 – 1995

St. Mauritz Gymnasium, Münster

Abschluß mit dem Abitur

Studium

10 / 1995 – 04 / 2002

Studium der Medizin

an der Westfälischen-Wilhelms-Universität,

Münster

08 / 1997

Ärztliche Vorprüfung

08 / 1998

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

08 / 2000

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04 / 2001

Beginn des praktischen Jahres

- Innere Medizin, University of Pretoria

- Chirurgie, WWU Münster

- Pädiatrie, Universitätsspital Zürich

06 / 2002

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit

09 / 2002 – 03 / 2004

ÄiP in der Kinderklinik des St. Marienhospital

Vechta, Chefarzt Dr. med. H. Koch

seit 03 / 2004

Assistenzärztin in der Kinderklinik des St.

Marienhospitals Vechta

Danksagung:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Winde für die Überlassung des Themas und die stetige und großzügige Unterstützung und Förderung.

Ganz herzlich danke ich auch Herrn Dr. Bernhard Glodny sowie Herrn Dr. Ralf Herwig sowie den Mitarbeiterinnen des Labors in der chirurgischen Klinik für die geduldige und freundliche Hilfe, ohne welche die Arbeit vermutlich nie fertig geworden wäre.

Last not least möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich zum Teil berieten, unterstützten und mir immer einen Ausgleich boten.