

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie

an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle)



Pathophysiologische Untersuchungen während der Etappenlavage bei Patienten mit sekundärer Peritonitis

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Judith Böhme

geboren am 25.10.1976 in Merseburg

Gutachter:

Prof. Dr. H. Dralle

Prof. Dr. K. Werdan

Prof. Dr. C. D. Heidecke (Greifswald)

26.07.2005

22.03.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010216

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010216>]

Referat

Die Etappenlavage gilt als etablierte Therapiemaßnahme bei der Behandlung schwerer Formen von Peritonitis. Im Rahmen dieser Studie sollen durch pathophysiologische Untersuchungen folgende Fragen geklärt werden:

1. Kommt es während der Etappenlavage zu einer Absorption von Spülflüssigkeit?
2. Welchen Einfluss hat die Etappenlavage auf die Vitalfunktionen?
3. Führt die rezidierte Manipulation der Bauchhöhle durch die EL zu einer zusätzlichen Inflammationsreaktion bei Patienten mit sekundärer Peritonitis?
4. Besteht in der peri-und postoperativen Periode ein Zusammenhang zwischen systemischen und intraperitonealen Zytokinkonzentrationen?

Methodik:

Von November 1998 bis Dezember 1999 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 19 Patienten mit sekundärer Peritonitis in insgesamt 75 Etappenlavageepisoden untersucht.

Ergebnisse:

1. In dieser Studie konnte eine relevante Flüssigkeitsabsorption bei Spülmengen zwischen 3000 und 5000 ml isotonischer Kochsalzlösung ausgeschlossen werden.
2. Die Vitalfunktionen wurden durch eine adäquate perioperative Kreislauftherapie konstant gehalten.
3. Es gab einen intermittierenden Anstieg der systemischen Zytokine Il-6 und Il-8 als Hinweis auf eine kurzzeitige Steigerung der Inflammationsreaktion durch die EL.
4. Es konnte kein Zusammenhang zwischen intraperitonealen und systemischen Zytokinkonzentrationen gefunden werden.

Schlussfolgerung:

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Etappenlavage Patienten mit sekundärer Peritonitis nicht zusätzlich gefährdet. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Zytokinbestimmungen während der Etappenlavage kein neues diagnostisches Mittel bei der Behandlungsentscheidung einer Peritonitis darstellen.

Böhme, Judith: Pathophysiologische Untersuchungen während der Etappenlavage bei Patienten mit sekundärer Peritonitis.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Bedeutung der Peritonitisbehandlung	1
1.2	Peritonitis und Sepsis	1
1.2.1	Definition	1
1.2.2	Einteilung	2
1.2.3	Pathophysiologie der Peritonitis	2
1.2.4	Sepsis, SIRS, CARS, MARS	4
1.3	Die Etappenlavage im Konzept der schweren Peritonitis	5
1.3.1	Indikationen	6
1.3.2	Durchführung	6
1.3.3	Komplikationen	6
1.4	Das Säure-Basen-Regulationsmodell nach Stewart	8
1.4.1	Physikochemische Prinzipien	8
1.4.2	Unabhängige pH-regulierende Variablen	9
1.4.3	Vergleich des Stewart-Ansatzes mit dem traditionellen Modell nach Henderson Hasselbalch	10
1.4.4	Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes nach Infusion kristalliner Lösungen	10
1.4.5	Die TURP-Azidose	11
1.5	Einfluss kardiozirkulatorisch- pulmonaler Veränderungen während und nach der Etappenlavage	11
1.5.1	Kreislauftherapie	11
1.5.2	Beatmung	14
1.6	Zytokine	15
1.6.1	Entstehung	15
1.6.2	Zytokine bei intraabdominalen Infektionen	17
1.6.3	Zytokine bei Elektiveingriffen	18
1.6.4	Prognostische Aussagefähigkeit von Zytokinen	19
1.7	Ziele	21

2	Patienten und Methodik	23
2.1	Studienpatienten	23
2.1.1	Einschlusskriterien	23
2.1.2	Ausschlusskriterien	23
2.2	Klinisches Vorgehen	23
2.3	Kalkulation des Säure-Basen-Haushaltes nach Stewart	24
2.3.1	Laborparameter	24
2.3.2	Formeln zur Berechnung von SID, A_{tot} , Bic_{calc}	24
2.4	Messungen und Berechnungen der kardiozirkulatorischen und pulmonalen Parameter	25
2.5	Zytokinbestimmungen	26
2.5.1	Bestimmung von $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8	26
2.5.2	Bestimmung von IL-10	27
2.5.3.	Bestimmung von CRP und Leukozyten	29
2.6	Statistische Auswertung	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Säure-Basen-Monitoring	31
3.1.1	Ätiologie der intraabdominalen Infektion	31
3.1.2	Elektiveingriffe	31
3.1.3	Geschlechtsverteilung	31
3.1.4	Outcome	32
3.1.5	Altersverteilung	32
3.1.6	Spülmengen und Infusionstherapie während der Lavage	33
3.1.7	Transfusionen während der Lavage	34
3.1.8	Säure-Base-regulierende Variablen	34
3.2	Zytokinmonitoring und Monitoring kardiopulmonaler Parameter	41
3.2.1	Patienten	41
3.2.2	Kardiopulmonale Parameter	42
3.2.3	Konventionelle Parameter	45
3.2.4	Zytokine	47
3.2.5	Korrelationsberechnungen	51
3.2.6	Subgruppenanalysen	52

4	Diskussion	55
4.1	Flüssigkeitsabsorption und Säure-Basen-Monitoring	55
4.1.1	Natrium und Chlorid	56
4.1.2	Kalium	57
4.1.3	Laktat	57
4.1.4	Proteine	58
4.1.5	pH und Kohlendioxidpartialdruck	58
4.1.6	Berechnung der Stewart-Variablen (SID, schwache Säuren, theoretische Bikarbonatkonzentration)	59
4.2	Zytokinmonitoring und Monitoring kardiopulmonaler Parameter	60
4.2.1	Zytokinkinetik und Outcome	62
4.2.2	Konventionelle Parameter	62
4.2.3	Kardiorespiratorische Parameter	64
4.2.4	Zusammenhang zwischen kardiopulmonalen Parametern und Zytokinenkonzentrationen sowie zwischen systemischen und peritonealen Zytokinkonzentrationen	65
4.3	Zusammenfassung	67
5	Literaturverzeichnis	69
6	Thesen	75

Abkürzungen und Symbole

ARDS	acute respiratory distress syndrome
A_{tot}	Gesamtkonzentration schwacher Säuren
Bic	Bikarbonatkonzentration
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrom
EK	Erythrozytenkonzentrat
EL	Etappenlavage
FFP	fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma)
MALT	Mukosa assoziiertes Lymphgewebe
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MARS	mixed antagonistic response syndrom
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
PALT	Peritoneal assoziiertes Lymphgewebe
PCWP	Pulmonal kapillärer Verschlussdruck
SID	Differenz der starken Ionen
SIRS	systemic inflammatory response syndrom

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Peritonitisbehandlung

Die Behandlung der Peritonitis stellt eine große Herausforderung für den Chirurgen dar, da sich aus einer zunächst auf den Bauchraum beschränkten Erkrankung sehr rasch eine schwerstgradige systemische Infektion und Intoxikation des Gesamtorganismus entwickeln kann (75).

Wesentlich bei der Therapie einer intraabdominalen Infektion ist die chirurgische Sanierung. Die Basis der Peritonitisbehandlung wurde bereits in ihren Grundzügen von Kirschner zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben. Demnach besteht die Therapie aus der Ausschaltung der Infektquelle, der ausgiebigen Spülung der Bauchhöhle sowie der anschließenden Ableitung des Exsudates (38).

Es zeigte sich jedoch in den letzten Jahrzehnten, dass trotz Einführung von Antibiotikatherapie und Verbesserung der intensivmedizinischen Therapie die Letalität der Peritonitis nicht im gewünschten Maße gesenkt werden konnte. Insbesondere bei schweren Formen von Peritonitis (postoperative Peritonitis, Peritonitis nach Dickdarmperforation) wurde im historischen Vergleich nur eine geringfügige Abnahme der Letalität gefunden. Im Gegensatz dazu konnte für die leichten und mittelschweren Formen eine deutliche Reduktion der Sterblichkeitsziffern erreicht werden. So sank die Letalität nach Appendixperforation von 35% auf Werte zwischen 0 und 8%, nach der Perforation im Bereich von Magen und Duodenum von fast 60% auf Werte zwischen 3 und 10% (18, 44).

Obwohl ein Vergleich der verschiedenen Therapieverfahren kaum möglich ist, werden heute insbesondere bei schweren Formen von Peritonitis aggressivere Behandlungsmodalitäten bevorzugt eingesetzt. So scheinen beispielsweise Peritonitispatienten mit ungünstiger Prognose zum Zeitpunkt der Erstoperation bei primär nicht dauerhaft sanierbarem Infektionsherd sowie Patienten mit hohem Alter oder Malignomen von der Etappenlavage zu profitieren (10).

1.2 Peritonitis und Sepsis

1.2.1 Definition

Bei der Peritonitis handelt es sich streng genommen um eine Entzündung des Bauchfells unterschiedlicher Ätiologie (8).

In den meisten Fällen kann die Ursache der Inflammation auf einen bakteriellen intraabdominalen Infektionsherd zurückgeführt werden. Jedoch sind auch andere Faktoren wie chemisch-toxische oder radiogene Reize für die Entstehung dieses Krankheitsbildes verantwortlich.

1.2.2 Einteilung

Von einer primären Peritonitis spricht man, wenn ein zunächst extraperitoneal gelegener Fokus durch hämatogene, lymphogene oder lumenale Fortleitung (z.B. über das Urogenitalsystem der Frau) Kontakt zur Abdominalhöhle erhält (8).

Die sekundäre Peritonitis ist die häufigste Form der Peritonitiden. Sie entsteht meist durch eine spontane oder iatrogene Perforation des Magen/Darmtraktes bzw. des biliären Systems.

In seltenen Fällen wird eine tertiäre Peritonitis unterschieden. Bei dieser Form können Bakterien nicht oder nurmehr in aseptischer Menge nachgewiesen werden. Man geht hierbei von der Vorstellung aus, dass die Inflammationsreaktion sich selbst perpetuiert, obwohl ein Infektionsherd scheinbar erfolgreich saniert wurde.

1.2.3 Pathophysiologie der Peritonitis

Unter physiologischen Bedingungen bestehen sowohl parietales als auch viszerales Peritoneum aus einem einschichtigen Mesothel, dessen Oberfläche zahlreiche Mikrovilli aufweist. Das Mesothel ist durch viele Spalten unterbrochen, wodurch eine Verbindung zu den submesothelialen Lymphbahnen besteht. Die Größe der Poren wird durch die kontraktilen Filamente (Aktin) der Mesothelzellen reguliert. Bei einer Peritonitis nimmt diese zu und führt somit zu einer vermehrten Absorption von Peritonealflüssigkeit über die Lymphbahnen (7). Des Weiteren kommt es während einer intraabdominalen Infektion im Rahmen unspezifischer Abwehrmechanismen zu einer Aktivierung von Granulozyten und Makrophagen sowie des Komplementsystems. Darüber hinaus spielen bei einer Peritonitis auch spezifische Immunreaktionen wie die Stimulation der Lymphozyten des PALT eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der Inflammationsantwort (30,31).

Zelluläre Abwehrmechanismen

In der Frühphase der Peritonitis kommt es zu einer Transformation stationärer Mesothelzellen in mobile Makrophagen (7). Monozyten und Makrophagen exprimieren verschiedene Oberflächenantigene, denen unterschiedliche Funktionen während einer Inflammationsreaktion zukommen. Der CD-14 Marker nimmt beispielsweise eine Schlüsselrolle bei der Inflammationsantwort auf gramnegative bakterielle Infektionen ein, indem er als Rezeptor für den Komplex, bestehend aus Lipopolysaccharid und Lipopolysaccharid-bindendem Protein, fungiert (28).

Monozyten und Makrophagen exprimieren außerdem HLA-DR, welches eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation gegenüber T-Helferzellen spielt. Patienten mit Sepsis oder entzündlichen Darmerkrankungen weisen eine reduzierte HLA-DR Expression auf (28). Darüber hinaus wurde eine Downregulation von HLA-DR sowie CD-14 auch bei schweren Pankreatitiden beobachtet, wobei die Downregulation dieser Oberflächenantigene mit der Schwere der Erkrankung korrelierte (28). Im Gegensatz dazu erfolgte durch operative Interventionen bei schweren Pankreatitiden allerdings keine zusätzliche Downregulation dieser Oberflächenmarker (28).

Der Kontakt von Granulozyten und Monozyten mit Bakterien oder bakteriellen Produkten führt zur Freisetzung verschiedener Mediatorsubstanzen. Zu diesen gehören neben Histamin auch Arachidonsäureprodukte, wie die Prostaglandine und verschiedene Zytokine (7).

Der wichtigste Trigger dieser Mediatorkaskaden ist das Endotoxin. Es handelt sich hierbei um ein Lipopolysaccharid, welches einen integralen Zellwandbestandteil gramnegativer Bakterien bildet (7).

Humorale Abwehrmechanismen

Bakterien und bakterielle Produkte aktivieren über humorale Abwehrmechanismen das Komplementsystem. Neben der Opsonierung von Mikroorganismen und der Beseitigung von Immunkomplexen führen die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten und die Mastzelldegranulation zu einer Steigerung der Inflammationsantwort (47).

Durch die Freisetzung verschiedener Mediatorsubstanzen kommt es zu einer Vasodilatation, die eine zell- und eiweißreiche Exsudation in den submesothelialen Raum verursacht (7). Hierdurch lässt sich der teilweise gesteigerte Volumenbedarf von Patienten mit Peritonitis verstehen. Eine weitere klinisch erfassbare Erscheinung der Sepsis bei Peritonitis ist die Temperaturerhöhung, welche in erster Linie auf die vermehrte Freisetzung pyrogen wirkender Zytokine, wie Interleukin-1, Interleukin-6 sowie Tumor-Nekrose-Faktor- α zurückzuführen ist. Über dies hinaus kann das klinische Bild einer Sepsis mit verschiedenen Blutbildveränderungen einhergehen. Neben einer pathologischen Leukozytenzahl

(Leukozyten >12000/ μ l oder <4000/ μ l oder >10% unreife Formen) kommt es zu Störungen des Gerinnungssystems, die mitunter das Vollbild einer disseminierten intravasalen Gerinnung zeigen (12).

PALT

Vergleichbar mit dem Mukosa assoziiertem Lymphgewebe des Darms (MALT) spricht man im Abdominalraum allgemein von einem peritoneal assoziiertem Lymphgewebe (PALT) (30,31).

Das PALT setzt sich aus den sogenannten Milchflecken des Omentums, den Lymphozyten innerhalb der Peritonealflüssigkeit und den drainierenden Lymphknoten zusammen. Es enthält B-Zellen vom CD5⁺ Phänotyp, welche im Blut, Lymphknoten oder Milz in nur sehr geringen Mengen vorkommen. Man geht davon aus, dass diese Zellen anderer Abstammung sind und deren Entwicklung unabhängig von Thymus und Knochenmark erfolgt (30,31).

1.2.4 Sepsis, SIRS, CARS, MARS

Als Ergebnis der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine wurden die Begriffe SIRS und Sepsis folgendermaßen definiert (11):

SIRS (systemic inflammatory response syndrom)

SIRS ist die systemische Entzündungsantwort auf verschiedene schwerwiegende klinische Noxen, wobei mindestens zwei der folgenden Befunde vorliegen müssen :

- Körpertemperatur über 38°C oder unter 36°C,
- Herzfrequenz über 90/min,
- Atemfrequenz über 20/min oder p_aCO₂ unter 32 mm Hg,
- Leukozyten über 12000/ μ l oder unter 4000/ μ l oder mehr als 10% unreife Formen

Sepsis

Sepsis ist die systemische Entzündungsantwort auf eine Infektion (z.B. durch Bakterien, Pilze, Viren, Parasiten), wobei mindestens zwei der o. g. SIRS-Kriterien erfüllt sein müssen.

Im Verlauf einer Sepsis kann es zu einer Organminderperfusion kommen, die zu Funktionsstörungen führt und die Entwicklung eines Multiorganversagens (MODS) bzw. eines Multiorganversagens (MOV) begünstigt.

Man spricht von einer schweren Sepsis, wenn neben den o. g. Sepsiskriterien auch andere klinische Erscheinungen wie eine Hypotension (systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg oder

mehr als 40 mmHg unter dem Ausgangswert), Zeichen einer Oligurie, eine Laktazidose, akute Verwirrtheit etc. hinzukommen.

Der septische Schock ist definiert als sepsisinduzierte Hypotonie trotz adäquater Volumenzufuhr, welcher mit Perfusions- oder Organfunktionsstörungen einhergeht. Ein septischer Schock liegt allerdings auch dann vor, wenn durch Gabe blutdrucksteigernder Medikamente ein normaler Druck erreicht wurde, jedoch die Perfusionsstörungen bestehen bleiben und sich Organfunktionsstörungen klinisch manifestieren (11,13).

CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrom)

Neben der Hyperinflammation (SIRS), die initial als alleinige Ursache für die Entwicklung von Sepsis und Organdysfunktion betrachtet wurde, wird seit Mitte der 90er Jahre angenommen, dass auch eine exzessive Gegenregulation mit überschießender Antiinflammation den Patienten vital bedrohen kann. Als Konsequenz ergibt sich daraus eine Immunparalyse bzw. Immunsuppression, die zu einer gesteigerten Infektanfälligkeit des an sich schon schwer erkrankten Organismus führt. Dieser Zustand wurde als Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) bezeichnet und begünstigt die Entstehung septischer Komplikationen (14).

MARS (mixed antagonistic response syndrom)

Schließlich können pro- und antiinflammatorische Prozesse parallel ablaufen oder sich abwechseln. Für diesen Zustand wurde der Begriff MARS (Mixed antagonistic response syndrome) eingeführt (14).

1.3 Die Etappenlavage (EL) im Konzept der schweren Peritonitis

Die Etappenlavage gilt heute als etablierte Therapiemaßnahme bei der Behandlung schwerer Formen von Peritonitis. Da sie eine sehr aggressive Behandlungsmethode darstellt, ist ein gezielter Einsatz der EL bei den Patienten zu fordern, die ein hohes Risiko einer postoperativ persistierenden oder rezidivierenden Peritonitis haben. Im Gegensatz dazu profitieren Patienten mit leichten Formen einer Peritonitis nicht von der EL (10). Ein direkter Vergleich verschiedener Therapieansätze zur Behandlung der Peritonitis ist jedoch auf Grund fehlender randomisierter Studien nicht möglich. Vielmehr sollte eine differenzierte chirurgische Therapie je nach Schweregrad der Peritonitis erfolgen.

1.3.1 Indikation

Von der Etappenlavage profitieren vor allem Patienten, deren Peritonitisquelle nicht primär dauerhaft sanierbar ist. Der gezielte Einsatz der EL erfolgt insbesondere bei Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren wie hohem Alter, Vorliegen eines Malignoms, postoperativer Peritonitis oder einer Peritonitis, die älter als 24 Stunden ist (1,10).

1.3.2 Durchführung

Während der Erstlaparotomie erfolgt zunächst nach Möglichkeit die chirurgische Sanierung des Abdomens.

Anschließend wird die Bauchhöhle ausgiebig mit isotonischer Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat-Lösung gespült, bis im abgesaugten Exsudat keine Trübung mehr zu sehen ist. Es wurde darüber berichtet, dass antibiotische Zusätze das Outcome der Patienten nicht verbessern (16).

Im Anschluss an die Erstlaparotomie erfolgt der temporäre Bauchdeckenverschluss mit Hilfe eines ETHIZIP- Reißschlussverbandes oder durch Einlegen einer Folie, um so den Darm vor allem vor Austrocknung oder vor entstehender Verdunstungskälte zu schützen (17,49,67).

Die Revisionen finden aller 24-48 Stunden statt bis zum Vorliegen eines klinisch sauberen Abdomens. Hierdurch können einerseits frühzeitig erneut auftretende infektiöse Komplikationen erkannt werden, andererseits wird eine Druckentlastung des Abdomens erzielt.

1.3.3 Komplikationen

Bei der Durchführung der Etappenlavage wurde das Auftreten unterschiedlichster Komplikationen beobachtet. In einer Studie von **Winkeltau** und Mitarbeitern wird beispielsweise über Flüssigkeitsabsorption und Kaliumverlust während eines solchen chirurgischen Manövers berichtet (75).

Über die Absorption toxischer Substanzen während der EL herrschen zur Zeit unterschiedliche Auffassungen. So sehen **Billing** und Mitarbeiter den Vorteil der EL insbesondere in den wiederholten Revisionen des Abdomens, die zu einer regelmäßigen Ausschwemmung toxischer Substanzen führen (10). **Berger** et al. hingegen betonen die Gefahr rezidivierender Endotoxineinschwemmungen während eines solchen chirurgischen Manövers (7). Möglicherweise muss dann auch mit einer wiederholten Absorption von

Zytokinen aus der Bauchhöhle in den Blutkreislauf gerechnet werden, wodurch die Entwicklung einer systemischen Inflammationsantwort mit der Gefahr eines Multiorganversagens begünstigt würde.

Darüber hinaus existieren derzeit widersprüchliche Meinungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Vitalfunktionen durch die EL. Während **Sautner** und Mitarbeiter über die Entwicklung einer hämodynamischen Instabilität nach Relaparotomien berichten, die durch einen Abfall des mittleren arteriellen Druckes, des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes (PCWP) sowie durch eine gesteigerte Gabe vasokonstriktiver Substanzen charakterisiert ist, konnten **Götz** und Mitarbeiter keine relevanten Veränderungen der Vitalfunktionen während der EL beobachten (27, 54).

Als weitere Komplikationen sind schließlich das gehäufte Auftreten von Darmfisteln sowie die Schwierigkeiten beim sekundären Bauchdeckenverschluss bei Abdomen apertum zu nennen (10,57).

Mögliche Auswirkungen der Etappenlavage auf die systemische Immunantwort

In einer prospektiven Studie von **Zügel** und Mitarbeitern erfolgte der Vergleich zwischen der geplanten Relaparotomie (EL) und der einmaligen Laparotomie hinsichtlich der Entwicklung eines Multiorganversagens sowie des Ausmasses der Inflammationsantwort (83). Dabei waren beide Patientenkollektive bezüglich der Schwere der Erkrankung miteinander vergleichbar.

Die Beurteilung des Schweregrades erfolgte hierbei initial mit Hilfe des Mannheimer Peritonitis Index. Zur weiteren Verlaufsbeurteilung wurden dann der Apache II Score (Acute physiology and Chronic Health Evaluation II), der MOV- (Multiple Organ Failure) sowie der SOFA-Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) hinzugezogen.

Falls ein Patient aus der Gruppe mit primären Bauchdeckenverschluss postoperative Komplikationen entwickelte, die den Einsatz der Etappenlavage erforderten, so wurde dieser aus der Studie ausgeschlossen.

Im Gegensatz zu der einmaligen Laparotomie verlief die postoperative Periode bei den Patienten mit den Relaparotomien komplikationsreicher. So hatten diese Patienten u. a. längere Beatmungszeiten, obwohl der Horovitz-Quotient nur unwesentlich niedriger war. Darüber hinaus benötigten die Patienten aus der Relaparotomiegruppe mehr Transfusionen, entwickelten häufiger ein Multiorganversagen und hatten eine höhere Mortalität.

Da man bei diesen Patienten in der frühen postoperativen Periode eine signifikante Erhöhung systemischer Il-8 Konzentrationen beobachtete, gehen **Zügel** und Mitarbeiter davon aus, dass die durch geplante Relaparotomien resultierende Steigerung der systemischen Inflammationsantwort zu einer zusätzlichen Verschlechterung der Organfunktion beiträgt.

1.4 Das Säure-Basen-Regulationsmodell nach Stewart

1983 wurde im Canadian Journal of Physiology and Pharmacology ein von **P.A. Stewart** neu entwickelter mathematischer Ansatz zur Regulation des Säure-Basen-Haushaltes vorgestellt (64). Dieser enthält eine mathematische Beschreibung aller untereinander agierenden Variablen, die für die Kontrolle der Wasserstoffionen in Körperflüssigkeiten relevant sind.

1.4.1 Physikochemische Prinzipien

Der Ansatz nach **P.A. Stewart** betrachtet Gleichgewichte von Lösungen und deren Interaktionen untereinander. Hierfür müssen jedoch ständig folgende physikochemischen Prinzipien erfüllt sein:

- 1) Das Prinzip der Elektroneutralität, d.h. die Summe aller positiven Ladungen muss immer der Summe aller negativen Ladungen entsprechen
- 2) Die Dissoziationsgleichgewichte aller unvollständig dissoziierten Substanzen müssen immer erfüllt sein
- 3) Die Gesamtmenge einer unvollständig dissoziierten Substanz kann immer aus der Summe der dissoziierten Menge und der undissoziierten Menge einer Substanz berechnet werden

Folgende Komponenten im menschlichen Organismus unterliegen diesen Prinzipien:

- a) Das Wasser, das nur in geringen Teilen in H^+ und OH^- dissoziiert vorliegt
- b) Starke, d.h. vollständig dissoziierte und damit nicht mit anderen Substanzen reagierende Elektrolyte wie Natrium, Kalium und Chlorid sowie körpereigene Substanzen wie Laktat
- c) Schwache, d.h. unvollständig dissoziierte Substanzen, die sich in die Säure-Basen-Paare Kohlendioxid-Kohlensäure, Ammoniak-Ammonium sowie die Paare des Phosphates und der Plasmaproteine einteilen lassen.

1.4.2 Unabhängige pH-regulierende Variablen

Unter der Anwendung der physikochemischen Prinzipien und der Betrachtung der unterschiedlichen Komponenten in Körperflüssigkeiten lassen sich drei Variablen ausmachen, die unabhängig, d.h. ohne dass eine dieser Variablen wiederum von einer anderen reguliert würde, die Wasserstoffionenkonzentration und damit den pH in Körperflüssigkeiten bestimmen.

Differenz der starken Ionen (Strong ion difference- SID)

Die SID wird durch Subtraktion der Summe aller stark dissoziierten Anionen von der Summe aller stark dissoziierten Kationen berechnet. Da bei den Kationen Magnesium und Calcium und bei den Anionen Phosphat und Sulfat auf Grund ihrer sehr geringen Plasmakonzentrationen vernachlässigt werden können, ergibt sich für die Berechnung der SID folgende vereinfachte Formel:

$$\text{SID} = (\text{Natrium} + \text{Kalium}) - (\text{Chlorid} + \text{Laktat})$$

Die Menge der Kationen muss auf Grund des Prinzips der Elektroneutralität gleich der Menge der Anionen sein. Jedoch ergibt die angegebene Formel unter physiologischen Konzentrationen einen Wert um 40 mval/l. Diese Summe setzt sich aus der Bikarbonatkonzentration und den nicht-identifizierten Anionen, im folgenden als A_{tot} bezeichnet, zusammen.

Gesamtkonzentration schwacher Säuren (A_{tot})

Im Plasma besteht A_{tot} überwiegend aus den Serumproteinen und Phosphat. Da der Phosphatanteil nur 5% des A_{tot} Anteils beträgt, kann er auch vernachlässigt werden. Somit ist für die Gesamtkonzentration an schwachen Säuren in erster Linie die Plasmaproteinkonzentration relevant, deren elektrochemisch wirksamer Teil (in mval/l) annähernd durch Multiplikation mit dem **van Slyke-Faktor** 0,243 berechnet wird (71).

Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$)

Die dritte unabhängige Variable stellt der Kohlendioxidpartialdruck dar, welcher in erster Linie durch den alveolären Kohlendioxidpartialdruck reguliert wird.

Laut Stewart werden also Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes in den jeweiligen Körperkompartimenten ausschließlich durch Veränderungen einer oder mehrerer der drei unabhängigen Variablen SID, A_{tot} und $p\text{CO}_2$ verursacht.

1.4.3 Vergleich des Stewart-Ansatzes mit dem traditionellen Modell nach Henderson Hasselbalch

Im Gegensatz zu Stewarts mathematischer Beschreibung des Säure-Basen-Haushaltes beinhaltet die im traditionellen Verständnis des Säure-Basen-Haushaltes im Zentrum stehende Henderson-Hasselbalch-Gleichung nur die Variablen des Bikarbonat-Kohlensäure-Puffersystems und sieht die Regulation der Wasserstoffionenkonzentration lediglich als Funktion der Massengleichung der Kohlensäure an.

Laut Stewart ist Bikarbonat jedoch eine abhängige Variable, welche die Wasserstoffionenkonzentration per se nicht verändert, sondern selbst durch die drei unabhängigen Variablen (SID, A_{tot} , $p\text{CO}_2$) reguliert wird: $\text{Bic} = \text{SID} - A_{\text{tot}}$ (61).

Somit scheint die Henderson-Hasselbalch-Gleichung nicht in der Lage zu sein, die Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes ausreichend vollständig zu beschreiben.

1.4.4 Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes nach Infusion kristalliner Lösungen

In mehreren klinischen Studien wurden bereits mit Hilfe der Stewart-Ableitung die Auswirkungen kristalliner Infusionslösungen auf den Säure-Basen-Haushalt untersucht. In einer Studie von **Scheingraber et al.** erhielten von insgesamt 24 Patientinnen, die sich größeren gynäkologischen Eingriffen unterziehen mussten, jeweils 12 Patientinnen Ringer-Laktat, die anderen 12 isotonische Kochsalzlösung zur intraoperativen Volumentherapie (56). Erstaunlicherweise entwickelten die Patientinnen, denen Kochsalz infundiert wurde eine metabolische Azidose, während dieses Phänomen bei denen, die Ringer-Laktat erhielten, ausblieb. Der Grund hierfür lag in der unphysiologisch hohen Menge an Chloridionen, die sich in der Kochsalzinfusionslösung befindet. So führt die hohe Menge an Chlorid zu einem deutlichen Abfall der SID und damit der Bikarbonatkonzentration und des pH-Wertes.

In einer ähnlichen Studie konnten **Waters et al.** ebenfalls das Auftreten einer metabolischen Azidose nach intraoperativer Kochsalzinfusion beobachten. Auch hier sah man als Ursache die großen Mengen an Chloridionen in der Kochsalzlösung, welche für das steigende Basendefizit verantwortlich gemacht werden müssen (74).

1.4.5 Die TURP-Azidose

In einer weiteren Studie von **Scheingraber et al.** wurde bei Patienten mit transurethraler Prostataresektion der Einfluss absorbierter elektrolytfreier Spülflüssigkeit auf den Säure-Basen-Haushalt untersucht (55).

Auch bei diesen Patienten wurde die Entwicklung einer metabolischen Azidose beobachtet, die mit einem Abfall der SID einher ging. Jedoch war dieser Abfall nicht wie nach der Infusion von Kochsalzlösung auf den Anstieg der Chloridionen, sondern in erster Linie auf den Abfall der Kationen, welcher den Abfall der Anionen übertraf, zurückzuführen.

Da gleichzeitig ein leichter Abfall der Proteinkonzentration beobachtet wurde, fiel der senkende Effekt der SID-Veränderungen hinsichtlich der Bikarbonatkonzentration jedoch blander aus.

Auch in dieser Studie zeigte sich, dass mit Hilfe der nach Stewart berechneten pH-regulierenden Variablen die Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes gut vorhergesagt werden konnten.

1.5 Einflussfaktoren kardiozirkulatorisch- pulmonaler Veränderungen während und nach der Etappenlavage

In der Literatur wurde bereits über die Entwicklung einer Hypotension nach Relaparotomien berichtet (54). Der intraoperative Volumenverlust bei abdominalen Eingriffen setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Zum einen muss auf Grund der großen Wundfläche mit einer Verdunstung von ca. 500 ml Flüssigkeit pro Stunde gerechnet werden, zum anderen führen Infektionen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität, welche eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im Interstitium zur Folge hat.

Weitere Flüssigkeitsverluste werden durch Fieber, Drainagen und Sonden hervorgerufen (41).

1.5.1 Kreislauftherapie

Zur Therapie von kardiozirkulatorischen Veränderungen werden Volumenersatzmittel und kreislaufwirksame Medikamente eingesetzt. Auch die Gabe von Blutprodukten hat Auswirkungen auf das kardiozirkulatorische System.

Volumenersatzmittel

Kolloidale Lösungen: Hier unterscheidet man zwischen Plasmaexpandern und Plasmaersatzmitteln.

Plasmaexpander (Dextrane, Haes, Humanalbumin 20%, Hyperhaes) sind kolloidale Lösungen, deren onkotischer Druck höher ist als der des Plasmas. Sie bewirken einen Einstrom interstitieller Flüssigkeit in das Gefäßsystem, so dass der Volumeneffekt größer ist als die zugeführte Menge (82).

Plasmaersatzmittel (Humanalbumin 5%, Gelatinepräparate) sind isoosmotische Präparate zur Auffüllung des Kreislaufes bei Volumenmangel.

Kristalline Lösungen: Zu den kristallinen Lösungen zählen unter anderem Kochsalz und Ringer-Laktat. Auf Grund fehlender allergener Eigenschaften werden diese Lösungen als praktisch nebenwirkungsfrei angesehen. Erst in Zusammenhang mit den unter 1.4.4 diskutierten neueren Untersuchungen zum Einfluss kristalliner Volumenersatzmittel auf den Säure-Basen-Haushalt werden Nebenwirkungen auch dieser Infusionslösungen stärker thematisiert. Die Entwicklung einer hyperchlorämischen metabolischen Azidose nach Gabe größerer Mengen isotonischer Kochsalzlösung ist jedoch deshalb selten, da im reinen Volumenmangelzustand die Verabreichung kristalliner Lösungen auf Grund ihrer geringen Verweildauer im Gefäßsystem zur Therapie größerer Volumenverluste nicht sinnvoll ist. Die Gabe dieser Lösungen ist deshalb nur zur kurzfristigen Volumensubstitution sowie zum Ausgleich des Wasser- und Elektrolythaushaltes indiziert (82).

Bei Volumenverlusten bis zu 30% bei sonst gesunden Patienten können kolloidale und kristalline Lösungen primär verabreicht werden. Um den onkotischen Druck aufrecht zu erhalten, sollte pro vier Einheiten kristalloider Lösung eine Einheit kolloidaler Lösung gegeben werden (41).

Erythrozytenkonzentrate (EK): Erythrozytenkonzentrate (ca. 300-400 ml/EK) werden durch Zentrifugation von Vollblut gewonnen. Die Haltbarkeit wird durch Zusatz von sterilen pyrogenfreien Stabilisatoren wie CPD (Citrat, Phosphat, Dextrose) oder CPD mit Zusatz von Adenin erreicht. Vor der Lagerung wird das Blut leukozytendepletiert (36).

Die Gabe von EKs erfolgt nach größeren Blutverlusten (>25-30% des gesamten Blutvolumens) sowie bei Abfall des Hämatokrits auf 25% bzw. des Hb auf 8g/dl, um die Sauerstofftransportkapazität des Blutes zu steigern. Obwohl Erythrozytenkonzentrate nicht zur Volumentherapie gegeben werden, haben sie durch ihr Verweilen im Intravasalraum dennoch einen isovolämischen Effekt (36).

Fresh frozen Plasma (FFP): FFP enthält neben der Stabilisatorlösung (insbesondere Zitrat) alle Proenzyme des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems, sowie deren Inhibitoren.

Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer (36) wird die Gabe von FFP bei folgenden Erkrankungen empfohlen:

- Bei der Notfallbehandlung einer klinisch manifesten Blutungsneigung (z.B. Blutungsneigung bei invasiven Maßnahmen in der Intensivtherapie) oder bei akuten Blutungen auf Grund einer komplexen Störung des Hämostasesystems
- Zur Anhebung von Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren bei der Verbrauchskoagulopathie (DIC) in Ergänzung zur Gabe von Antithrombin, wobei eine prophylaktische Gabe nicht indiziert ist,
- Bei Verlust- und/oder Verdünnungskoagulopathie bei polytraumatisierten Patienten mit exsivem Blutverlust oder bei anderen intra- und perioperativ notwendigen Massentransfusionen (d.h. bei Substitutionsbedarf von mehr als 10 EK/24h)
- Bei Thrombozytopenisch-thrombozytischen Purpura
- Zur Substitution von Faktor V und XI-Mangel
- Bei Austauschtransfusionen

Katecholamine

Dopamin: Dopamin ist ein physiologischer Transmitter, dessen Wirkung auf das Kreislaufsystem dosisabhängig auftritt.

Während es in der geringsten Dosis ($<3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) über spezielle Dopaminrezeptoren die Durchblutung der Nieren und des Splanchnikusgebietes durch Dilatation der Arteriolen steigert, stimuliert es in Mengen von $3-10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ insbesondere die β_1 -Rezeptoren des Herzens und führt somit zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens. In Dosen von $>10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ entfaltet Dopamin seine Wirkung in erster Linie über α_1 -Rezeptoren, wodurch sich die vasokonstriktive Wirkung erklären lässt (82).

Dobutamin: Dobutamin ist ein synthetisch hergestelltes Katecholamin mit kardioselektiver Wirkung auf die β_1 -Rezeptoren des Herzens. Es führt zur Steigerung des Herzminutenvolumens und der Kontraktilität des Herzens und ist deshalb beim kardiogenen Schock indiziert (82).

Adrenalin: Adrenalin gehört zu den Katecholaminen mit dosisabhängiger Wirkung. Während es in geringer Dosis ($<5\mu\text{g}/\text{min}$) die β -Rezeptoren stimuliert, entfaltet es in höheren Mengen ($>5\mu\text{g}/\text{min}$) seine Wirkung zunehmend über α -Rezeptoren.

Somit wirkt es vorrangig Inotropie steigernd und peripher vasokonstringierend.

Es wird hauptsächlich bei Herzstillstand und bei schwerem anaphylaktischen Schock verabreicht (82).

Noradrenalin (NA): NA wirkt vorwiegend α -mimetisch und bereits in einer Dosis von $0.04\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vasokonstriktiv.

Der Einsatz von NA ist insbesondere bei erniedrigtem peripheren Gefäßwiderstand wie z.B. im septischen Schock indiziert (82).

1.5.2 Beatmung

Da Patienten mit Abdomen apertum sedierende und analgetische Medikamente erhalten, die zu einer Einschränkung der zentralen Atmung führen, besteht bei diesen Patienten die Notwendigkeit einer Beatmung. Zu den Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz gehören u. a. eine ausgeprägte Dyspnoe, zunehmende Zyanose als Zeichen der Hypoxämie ($p_a\text{O}_2 < 70\text{mmHg}$), zunehmende Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2 > 55\text{mmHg}$), zunehmende Bewußtseinsstörungen, Abfall der Atemfrequenz nach initialer Tachypnoe sowie eine alternierende Atmung (65).

Bei den Patienten mit Abdomen apertum wird in der Regel ein PEEP-Beatmungsmuster gewählt. Hierbei fällt am Ende der Expiration der Atemwegsdruck nicht auf null, sondern bleibt durch Ventilschluss auf einen einstellbaren Wert erhöht. Dieser Mechanismus führt zu einer Eröffnung kollabierter Alveolen und somit zu einer Vergrößerung der gasaustauschenden Oberfläche. Darüber hinaus werden hierdurch die kleineren Luftwege während der Expiration offen gehalten (41).

Trotz suffizienter Beatmung entwickeln Patienten mit abdomineller Sepsis nicht selten auf Grund von Organfunktionsstörungen eine zunehmende respiratorische Insuffizienz. Dabei erhärtet sich der Verdacht eines ARDS, wenn es unter der maschinellen Beatmung erneut zu Dyspnoe und Hypoxämie kommt. Ein wichtiger klinischer Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion ist der respiratorische Index (Horovitz-Quotient), welcher das Verhältnis aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und dem Sauerstoffgehalt des Beatmungsgerätes während der Inspiration angibt ($p\text{O}_2/\text{FiO}_2$). Hierbei sprechen Werte von unter 200 mm Hg für eine zunehmende respiratorische Insuffizienz (41).

1.6 Zytokine

1.6.1 Entstehung

Zytokine sind Polypeptide kleiner Molekülgröße mit einem Molekulargewicht von in der Regel unter 50 kDa. Sie werden von verschiedenen Körperzellen u.a. von Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen und verschiedenen Organparenchymzellen freigesetzt und nehmen eine Schlüsselrolle bei der Regulation der Inflammationsantwort z.B. nach Infektionen oder Traumen ein. Im Verlauf einer Entzündungsantwort ist die frühe Phase der Hyperinflammation vor allem durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine gekennzeichnet. Dabei kommt es zunächst zu einer Ausschüttung sogenannter Alarmzytokine wie TNF- α und Il-1 β (9). Diese initiieren wiederum die Synthese anderer proinflammatorischer Zytokine wie Il-6 und Il-8. Parallel zur Inflammationsreaktion wird eine antiinflammatorische Gegenregulation eingeleitet, die den Organismus vor einer überschießenden Inflammationsantwort schützen soll, indem sie u.a. die Synthese proinflammatorischer Zytokine inhibiert.

Interleukin-6 (Il-6)

Il-6 ist ein 21 kDa-Glykoprotein und wird u.a. von Monozyten/Makrophagen, Lymphozyten und Fibroblasten synthetisiert. Es entfaltet seine Wirkung durch Interaktion mit einem spezifischem Rezeptorkomplex, der sich aus einem 80 kDa-Rezeptorprotein und einem 130 kDa Glykoprotein zusammensetzt.

Il-6 gehört zu den pleiotropen Zytokinen mit biologischer Wirkung auf unterschiedliche Zellen. Im Rahmen einer Inflammationsreaktion induziert Il-6 die Synthese von Akute-Phase-Proteinen in den Hepatozyten, aktiviert B- und T-Lymphozyten, wirkt modulierend auf die Hämatopoese, aktiviert das Gerinnungssystem und wirkt eigenständig als Pyrogen (77). Die Freisetzung von Il-6 erfolgt durch verschiedene Stimuli, wobei insbesondere TNF- α , Il-1 β und Endotoxin potente Aktivatoren darstellen. Neben den erhöhten Il-6 Konzentrationen nach Endotoxinexposition wurden erhöhte Konzentrationen auch nach Stressereignissen wie Traumen, Verbrennungen oder Operationen beobachtet (3,52).

Interleukin-8 (Il-8)

Il-8 ist ein nicht glykosiliertes Protein mit einem Molekulargewicht von 8 kDa. Es gehört zu den Zytokinen mit chemotaktischer Wirkung auf Granulozyten. Seine Produktion wird in erster Linie durch die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und Il-1 reguliert (9). Es wird u.a. von Granulozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen synthetisiert. Neben seiner chemotaktischen Wirkung auf Granulozyten aktiviert es diese zur Produktion von Eicosanoiden, insbesondere dem Leukotrien B₄, welches selbst wiederum chemotaktisch

auf Granulozyten wirkt (4). Hohe Il-8 Konzentrationen wurden beispielsweise bei Patienten mit ARDS beobachtet. Auch bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen konnte eine erhöhte Freisetzung von Il-8 aus Alveolarmakrophagen nachgewiesen werden (15).

Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α)

TNF- α ist ein 17 kDa-Polypeptid, welches durch Trimerisierung seine biologisch aktive Form erlangt. (62)

Es entfaltet seine Wirkung über spezifische Rezeptoren, die an der Oberfläche der meisten Zellen exprimiert werden. Man unterscheidet hierbei zwischen einem p55- und einem p75-Rezeptor, wobei der p55-Rezeptor beispielsweise an der Einleitung des programmierten Zelltodes (Apoptose) beteiligt ist (78,81).

Im Rahmen der Inflammationsreaktion, z.B. nach bakterieller Antigenrepräsentation übernimmt TNF- α die Rolle eines zentralen Mediators (9). Dabei kommt es bereits wenige Minuten nach Endotoxinexposition zu einer messbaren Freisetzung von TNF- α . Gleichzeitig triggert TNF- α die Synthese weiterer proinflammatorischer Zytokine, wie z.B. von Il-1, Il-6 und Il-8 (9). Als pleiotropes Zytokin verursacht TNF- α verschiedene klinische Erscheinungen. So führt es neben der Induktion von Fieber und der Aktivierung des Gerinnungssystems zu einer hämodynamischen Instabilität (Hypotension) (51,77).

Interleukin-10 (Il-10)

Il-10 ist ein 36 kDa Homodimer und gehört zu den Zytokinen mit antiinflammatorischer Wirkung. Es wird u.a. von Monozyten/Makrophagen aber auch von B- und T-Lymphozyten freigesetzt.

Il-10 inhibiert die Synthese proinflammatorischer Zytokine (33,48). Zusätzlich wird die antiinflammatorische Wirkung gesteigert, indem die Synthese anderer antiinflammatorischer Moleküle, wie dem Il-1 Rezeptorantagonisten stimuliert wird (39). Neben seiner antiinflammatorischen Wirkung besitzt Il-10 auch immunsuppressive Eigenschaften. So ist es beispielsweise an der Apoptoseinduktion in Monozyten, T- und B-Zellen beteiligt (59). Über dies hinaus supprimiert es die Aktivierung von T_H1 -Zellen, indem es in antigenpräsentierenden Zellen die Expression von MHC-Klasse II-Molekülen sowie die Expression des IgE-Rezeptors reduziert (48,60). Letzteres führt schließlich zu einer ausgeprägten Blockade der Allergenpräsentation von Monozyten gegenüber T-Zellen und damit zu einer Modulation der allergischen Antwort (48).

1.6.2 Zytokine bei intraabdominalen Infektionen

Über stark erhöhte systemische und intraperitoneale Zytokinkonzentrationen während einer Peritonitis wurde bereits mehrfach in Studien berichtet (20,42,51,54,80).

Riche und Mitarbeiter konnten bei Patienten mit intraabdominalen Infektionen signifikant höhere systemische TNF- α Konzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne Infektion nachweisen. Allerdings gab es zwischen mono- und polymikrobiellen Infektionen sowie zwischen akuten und postoperativen Peritonitiden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zytokinexpression (51).

Zytokinmessungen im Peritonealexsudat

Die Bestimmung peritonealer Zytokinkonzentrationen erfolgte zuerst im Dialysat von Patienten mit CAPD-bedingter Peritonitis.

In einer Studie von **Zemel** und Mitarbeitern konnten hierbei in der Frühphase einer Peritonitis signifikant höhere intraperitoneale TNF- α und Il-6 Konzentrationen im Vergleich zu den peritonitisfreien Phasen beobachtet werden (80).

Ein ähnliches Ergebnis fanden auch **Fiedler** und Mitarbeiter, die das Dialysat von Patienten mit CAPD bezüglich der Il-6 Konzentration untersuchten. So ließ sich bei den Patienten mit Nachweis einer Peritonitis in den ersten Tagen ein signifikanter Anstieg der Il-6 Konzentration im Vergleich zu den Patienten ohne intraabdominale Infektion nachweisen. Nach erfolgreicher antibiotischer Therapie wurden allerdings keine Unterschiede mehr zwischen beiden Patientenkollektiven gefunden. Darüber konnten die Autoren in 4 Fällen, in denen Relaparotomien notwendig waren, einen erneuten Anstieg der Il-6 Konzentration beobachten (20).

Lu und Mitarbeiter untersuchten im Dialysat von Patienten mit CAPD-bedingter Peritonitis die Il-10 Kinetik. Dabei wurde das Maximum der Il-10 Konzentration bereits am Tag der Diagnosestellung beobachtet, im Anschluss daran fielen die Konzentrationen. Patienten mit persistierender Infektion wiesen am 10. Tag signifikant höhere Il-10 Konzentrationen auf. Darüber hinaus wurden bei den Patienten mit hochvirulenten Keimen wie *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* höhere Konzentrationen am 3. Tag nach der Diagnosestellung beobachtet (42).

Während einer intraabdominalen Infektion liegen die peritonealen Zytokinkonzentrationen um ein Vielfaches über denen des Plasmas (24,35,).

Laut **Schein** stellt die Peritonitis eine zytokinvermittelte Inflammationsantwort dar, welche sich in der Bauchhöhle abspielt, wobei die Zytokinkonzentrationen des Plasmas nur die Spitze des Eisberges repräsentieren (58). Der Grund hierfür liegt in einer inkompletten systemischen Absorption der peritonealen Zytokine über die Lymphbahnen des PALT, der Dilution absorbierter Zytokine im Plasma, sowie dem Transport in der Vena portae mit Abbau in der Leber (2). Entsprechend dieser „Spill over“ Theorie unterliegt die Plasmakonzentration der Zytokine zu vielen Störfaktoren, als dass sie mit einer in der Peritonealhöhle stattfindenden Zytokinantwort korrelieren könnte. Demgegenüber könnte aber auch für den Krankheitsverlauf gerade die systemische Entzündungsreaktion prognostisch bedeutsam sein, die sich in Plasmazytokinmessungen besser widerspiegelt als in lokal gemessenen Zytokinkonzentrationen.

1.6.3 Zytokine bei Elektiveingriffen

Neben einem Anstieg der Zytokinkonzentrationen bei bakteriellen Infektionen wurde bereits mehrfach über einen Anstieg verschiedener Zytokinkonzentrationen nach abdominalen Elektiveingriffen berichtet.

Baigrie et al. untersuchten die Zytokinkinetik des Plasmas in einem Patientenkollektiv, bei dem einerseits Aortenaneurysmaoperationen und andererseits Hernienoperationen durchgeführt wurden. In beiden Gruppen beobachtete man das mittlere Maximum des Il-6 Anstieges nach acht Stunden. Anschließend kam es bei den Patienten ohne postoperative Komplikationen zu einem raschen Abfall der Il-6 Konzentration. Einige Patienten aus der Gruppe mit den Aneurysmaoperationen entwickelten Komplikationen, wobei in diesen Fällen die Zytokinantwort größer und verlängert ausfiel. Darüber hinaus lagen die Zytokinkonzentrationen von Patienten mit Aneurysmaoperationen signifikant über denen von Patienten mit Hernienoperationen. Da Il-6 von den meisten Geweben freigesetzt wird, schlussfolgerte man aus diesen Ergebnissen, dass es ein Maß für die Größe des Gewebeschadens darstellt (3).

In einer Studie von **Sakamoto** und Mitarbeitern erfolgte bei insgesamt 38 Patienten die Untersuchung der Zytokinkinetik nach Elektiveingriffen unterschiedlichster Intensität. Dabei konnte das Maximum des Il-6 Anstieges im Plasma bei allen Patienten unabhängig von der Schwere des operativen Traumas am ersten postoperativen Tag beobachtet werden. Jedoch

lag die Il-6 Konzentration bei den größeren Operationen wie beispielsweise den Ösophagektomien und Pankreatektomien höher und normalisierte sich mit Verzögerung im Vergleich zu den Operationen mit geringerer Intensität wie den Cholezystektomien oder Appendektomien. Die Il-8 Konzentration zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die Il-6-Konzentration. Im Gegensatz dazu waren die systemischen TNF- α Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze (52).

Kato et al. untersuchten die Il-10 Kinetik des Plasmas während größerer abdominalchirurgischer Eingriffe. Hierbei beobachtete man bereits 2 Stunden nach Operationsbeginn einen Anstieg der Il-10 Konzentration, dessen Maximum nach 4 Stunden erreicht wurde. Überdies hinaus gab es eine signifikante Korrelation zwischen dem Il-10 Maximum und dem perioperativen Blutverlust.

Des Weiteren fand man einen Anstieg systemischer Il-6 und 8-Konzentrationen, deren Maxima jeweils gegen Operationsende erreicht wurden (37).

Auch **Ohzato** und Mitarbeiter berichten über einen postoperativen Anstieg der systemischen Il-6 Konzentration, dessen Maximum nach 24 Stunden erreicht wurde. Im Gegensatz dazu war die maximale CRP-Konzentration erst zwischen 48 und 72 Stunden messbar.

Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerte man, dass die Il-6 Sekretion in der frühen Phase der akuten Phase Reaktion erfolgt, wobei Il-6 als Hepatozyten-stimulierender Faktor die CRP-Synthese induziert.

Neben dem postoperativen Anstieg systemischer Il-6 Konzentrationen fanden **Ohzato** et al. außerdem eine Korrelation zwischen der postoperativen Il-6 Konzentration und der Operationsdauer sowie dem intraoperativen Blutverlust (46).

1.6.4 Prognostische Aussagefähigkeit von Zytokinmessungen

Elektiveingriffe

Zytokinbestimmungen werden heute insbesondere nach größeren Elektiveingriffen zur postoperativen Verlaufsbeurteilung durchgeführt. Dabei weist ein erneuter Anstieg der Zytokinkonzentration frühzeitig auf die Entstehung von postoperativen Komplikationen wie z.B. Anastomoseninsuffizienzen oder Infektionen hin (3,32,69).

Van **Berge** und Mitarbeiter untersuchten beispielsweise die systemische und intraperitoneale Zytokinkinetik nach gastrointestinalen Eingriffen. Dabei wurde bei den Patienten, die postoperativ Komplikationen entwickelten, mindestens ein bis drei Tage vor der

Manifestation dieser Komplikationen ein zweiter Anstieg der peritonealen TNF- α Konzentration gefunden (69).

In einer Studie von **Herwig** et al. erfolgten bei insgesamt 24 Patienten mit kolorektalen Operationen in der frühen postoperativen Periode peritoneale Zytokinbestimmungen. Dabei entwickelten 12 Patienten postoperativ eine Peritonitis auf Grund von Anastomoseninsuffizienzen. Interessanterweise waren in dieser Gruppe bereits am ersten postoperativen Tag höhere peritoneale Il-6 Konzentrationen im Vergleich zu den Patienten ohne Komplikationen nachweisbar. Darüber hinaus konnte in dieser Gruppe ab dem 3. postoperativen Tag ein signifikanter Anstieg der Il-6 Konzentration nachgewiesen werden, während die Il-6 Konzentration bei den Patienten, die keine Komplikationen entwickelten, kontinuierlich fiel. Die TNF- α Konzentration zeigte hierbei ein ähnliches Bild (32).

Schließlich konnten auch **Baigrie** und Mitarbeiter bei ihren postoperativen Zytokinbestimmungen nach Aortenaneurysmoperationen im Falle von Komplikationen eine größere und verlängerte systemische Il-6 Antwort beobachten. Im Gegensatz dazu kam es nach einem komplikationslosen postoperativen Verlauf zu einem raschen Abfall der Il-6 Konzentration (3).

Intraabdominale Infektionen

Függer und Mitarbeiter gehen davon aus, dass perioperative TNF- α und Il-6 Konzentrationen mit der Schwere der intraabdominalen Infektion korrelieren. In ihrer Studie erfolgte bei Patienten mit gramnegativen intraabdominalen Infektionen perioperativ die Bestimmung systemischer Zytokinkonzentrationen. Dabei hatten die Patienten, welche die Kriterien eines Sepsissyndroms erfüllten, einerseits signifikant höhere systemische TNF- α und Il-6 Konzentrationen im Vergleich zu denen ohne Sepsissyndrom, andererseits beobachtete man in dieser Gruppe einen postoperativen Anstieg der systemischen TNF- α und Il-6 Konzentrationen (25).

Über den Zusammenhang zwischen der Höhe der Zytokinkonzentrationen und dem Outcome während einer intraabdominalen Infektion herrschen derzeit unterschiedliche Ansichten.

In einer Studie von **Holzheimer et al.** erfolgte bei insgesamt 17 Patienten mit diffuser Peritonitis die Bestimmung peritonealer und systemischer Zytokinkonzentrationen während der ersten und letzten Laparotomie. Dabei hatten die Verstorbenen in der letzten Laparotomie signifikant höhere systemische TNF- α und Il-6 Konzentrationen. Des Weiteren

blieb die peritoneale TNF- α Konzentration in dieser Gruppe erhöht, während man in der Gruppe der Überlebenden einen signifikanten Abfall beobachtete (35).

Demgegenüber konnten **Fröhlich et al.** durch perioperative Messungen (bis 8h postoperativ) systemischer und peritonealer Il-8 und TNF- α - Konzentrationen bei Patienten mit diffuser Peritonitis keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen finden (24).

Die Bedeutung von Interleukin-10 bei intraabdominalen Infektionen wurde bisher insbesondere im Tierexperiment untersucht (69). So scheint Il-10 die Freisetzung von TNF- α nach Endotoxinexposition zu unterdrücken. Außerdem wurde darüber berichtet, dass Il-10 die durch Endotoxin bedingte Hypotension verhindert (45).

Wie bereits unter 1.2.4. erwähnt handelt es sich bei einer Sepsis um ein komplexes Krankheitsbild, bei dem sowohl proinflammatorische (SIRS) als auch antiinflammatorische (CARS) Phasen ablaufen. Während die Phase des SIRS insbesondere durch Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α , Il-1, Il-6 und Il-8 charakterisiert ist, wird das CARS in erster Linie durch Störungen in der Antigenpräsentation, Suppression der T-Zell-Proliferation, T-Zell-Anergie, sowie Steigerung der B- und T-Zell-Apoptose gekennzeichnet. Da an vielen dieser biologischen Effekte Il-10 beteiligt ist, gehen **Oberholzer** und Mitarbeiter von der Hypothese aus, dass die Applikation von Il-10 im Verlauf einer Sepsis unterschiedliche Auswirkungen auf das Outcome haben könnte (14,45). Während Patienten möglicherweise durch die frühe Applikation von Il-10 vor dem Erscheinungsbild des SIRS durch Reduktion proinflammatorischer Zytokine profitieren, könnte es unter Umständen zu einer Verschlechterung des Outcomes kommen, wenn die Il-10 Applikation erst in der Phase des CARS erfolgen würde.

1.7 Ziele

1.7.1 Flüssigkeitsabsorption

Um das mögliche Risiko einer Flüssigkeitsabsorption während der Etappenlavage zu untersuchen, sollte perioperativ der Säure-Basen-Haushalt untersucht werden. Da man theoretisch davon ausgehen kann, dass eine vollständige Absorption von Spülflüssigkeit einer systemischen Infusion gleicht, wäre also bei einer Resorption größerer Mengen 0,9%iger Kochsalzlösung ähnlich wie nach intravenöser Infusion eine hyperchlorämische

Azidose zu erwarten. Hierfür sollten zum einen die herkömmliche Henderson-Hasselbalch-Gleichung und zum anderen das Stewart-Modell zur Anwendung gelangen.

Da bei einer intraabdominalen Infektion die Absorptionskapazität des Peritoneums durch Änderung der Permeabilität beeinflusst sein kann, sollte zusätzlich eine Gruppe von Patienten mit abdominalen Elektiveingriffen ohne intraabdominale Infektion, bei denen die Bauchhöhle am Ende der Operation einmalig mit größeren Mengen isotonischer Kochsalzlösung gespült wurde, untersucht werden.

1.7.2 Kardiopulmonales und kardiozirkulatorisches Monitoring

Da zur Zeit unterschiedliche Ansichten hinsichtlich der Auswirkung der EL auf die Vitalfunktionen herrschen, sollen in dieser Studie durch Monitoring der kardiopulmonalen Parameter perioperativ Herz-Kreislauf- und Lungenfunktion erfasst werden (27,54,83).

1.7.3 Zytokinmonitoring

In einer Studie von Berger und Mitarbeitern wurde über die Gefahr rezidivierender Endotoxineinschwemmungen während der EL berichtet (7). Theoretisch müsste dann auch mit einer wiederholten Absorption von Zytokinen aus der Bauchhöhle in den Blutkreislauf gerechnet werden, wobei die daraus resultierende Steigerung der systemischen Inflamationsantwort den Patienten zusätzlich gefährden würde.

Zur Klärung der klinischen Relevanz der „Spill over“ Theorie, sowie des MARS-Konzeptes soll deshalb die Kinetik systemischer und intraperitonealer Zytokinkonzentrationen während der Etappenlavage untersucht werden.

Wie bereits unter 1.6.3. erwähnt führen auch operative Eingriffe zu einem Zytokinanstieg und damit zu einer Steigerung der Inflamationsantwort. Aus diesem Grund soll in dieser Studie außerdem eruiert werden, in wieweit die EL als Stressfaktor die perioperativen Zytokinkonzentrationen beeinflusst.

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienpatienten

2.1.1 Einschlusskriterien

Von November 1998 bis Dezember 1999 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 19 Patienten mit sekundärer Peritonitis in insgesamt 75 Etappenlavageepisoden untersucht. Die Spülungen fanden entweder im OP oder auf der Intensivstation der allgemeinchirurgischen Klinik statt.

In die Studiengruppe wurden Patienten mit diffuser sekundärer Peritonitis eingeschlossen, deren Abdomen 24 Stunden oder länger offen blieb. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit geplanten abdominalchirurgischen Eingriffen gewählt, die keine klinischen und laborchemischen Anzeichen einer intraabdominalen Infektion aufweisen durften.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen nach erfolgter Erstlaparotomie lediglich ein lokal begrenzter Infektionsherd zu finden war, wurden retrospektiv ausgeschlossen.

In der Kontrollgruppe wurden Patienten mit kardialen, renalen, pulmonalen oder Infektionskrankheiten, Patienten mit einer vorbestehenden metabolischen Azidose ($aBE < 4$) oder einem bekannten Diabetes mellitus ausgeschlossen.

2.2 Klinisches Vorgehen

2.2.1 Chirurgische Technik

Im Anschluss an die oben beschriebene chirurgische Herdsanierung erfolgte die Spülung des Abdomens. Hierfür wurde körperwarme isotonische Kochsalzlösung ohne antibiotische Zusätze verwendet und das Abdomen so lange gespült, bis das aus der Bauchhöhle abgesaugte Exsudat klar war.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde das Abdomen am Ende des Eingriffes routinemäßig mit 3500-4000 ml Kochsalzlösung gespült.

2.2.2 Anästhesiologische Technik

Während der Etappenlavage waren die Patienten beatmet, analgosediert bzw. in Narkose. Desweiteren erhielten sie Flüssigkeit in Abhängigkeit vom zentralen Venendruck sowie vasokonstriktive und inotrope Substanzen zur Aufrechterhaltung eines adäquaten invasiv gemessenen arteriellen Blutdrucks.

Da kein Anästhesist in die Studie involviert war, erfolgte die intraoperative Medikation und Flüssigkeitssubstitution unabhängig vom Studienprotokoll nach den üblichen Standards.

Die Infusionstherapie bestand aus der Verabreichung kristalloider und kolloidaler Lösungen zur Aufrechterhaltung eines zentralen Venendrucks $> 15 \text{ cm H}_2\text{O}$, Fresh Frozen Plasma und Erythrozytenkonzentraten. Die Patienten erhielten Erythrozytenkonzentrate, wenn der Hämatokrit unter 25 % bzw. der Hb unter 8 g/dl abfiel. FFPs wurden bei klinisch manifester Blutungsneigung, bei Verlust- bzw. Verdünnungskoagulopathie oder bei anderen intra- und perioperativ notwendigen Transfusionen verabreicht.

Die Menge der während der Lavage benötigten Spülflüssigkeit sowie das Gesamtvolumen an Infusionslösungen wurden dokumentiert.

2.3 Kalkulation des Säure-Basen-Haushaltes nach Stewart

2.3.1 Laborparameter

Unmittelbar vor (t_0) und nach (t_1) sowie 15 Minuten (t_2) nach der abdominalen Lavage wurden Blutproben aus einer arteriellen Kanüle entnommen.

Um die Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes zu beschreiben, wurden im Serum der Patienten folgende Messungen mit Hilfe eines Blutgasanalysators durchgeführt:

pH, arterieller Kohlendioxidpartialdruck ($p_a\text{CO}_2$), Standardbikarbonat, Natrium, Kalium, Chlorid, Laktat.

Zusätzlich wurde im Labor des Krankenhauses die Gesamtproteinkonzentration mit Hilfe der Biuret-Methode bestimmt.

2.3.2 Formeln zur Berechnung von SID, A_{tot} , Bic_{calc}

a) Die Berechnung der Gesamtmenge an schwachen Säuren (in mval/l) erfolgte durch Multiplikation der Gesamtproteinkonzentration (in g/l) mit dem van Slyke-Faktor 0,243:

$$A_{\text{tot}} = \text{Prot} * 0,243$$

b) Die Differenz der starken Ionen (SID) wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{SID} = (\text{Natrium} + \text{Kalium}) - (\text{Chlorid} + \text{Laktat})$$

c) Im Anschluss daran wurde aus der Differenz von SID und Gesamtmenge schwacher Säuren die theoretische Bikarbonatkonzentration (Bic_{calc}) ermittelt:

$$\text{Bic}_{\text{calc}} = \text{SID} - \text{A}_{\text{tot}}$$

2.4 Messung und Berechnung der kardiozirkulatorischen und pulmonalen Parameter

Die kardiorespiratorischen Parameter wurden unmittelbar vor und nach der Lavage, sowie eine, drei, sechs und 24 Stunden nach der Lavage bestimmt.

Die Messung des mittleren arteriellen Druckes (MAP), welcher aus der Summe von diastolischem Blutdruck und der halben Blutdruckamplitude (Druckdifferenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) ermittelt wurde, erfolgte durch invasives Monitoring in der Arteria radialis.

Da Patienten mit septischem Schock häufig einen scheinbar normalen Blutdruck aufweisen, welcher auf die Gabe vasokonstriktiver Medikamente wie Adrenalin und Noradrenalin zurückzuführen ist, wurde von Sautner ein Quotient entwickelt, der das Verhältnis zwischen mittlerem arteriellen Druck und der Gabe vasokonstriktiver Substanzen angibt (MAP/VP).

Nachdem jedoch auch andere Medikamente, wie zum Beispiel inotrope Substanzen wie Dopamin und Dobutamin in der Lage sind, einen Anstieg des mittleren arteriellen Druckes bewirken und auch durch Verabreichung von Volumen in Form von kristalloiden und kolloidalen Lösungen sowie durch die Gabe von Fresh Frozen Plasma und Erythrozytenkonzentraten die hämodynamische Stabilität beeinflusst wird, wurde in dieser Studie ein Quotient formuliert, welcher diese Parameter berücksichtigt:

MAP/Drugs+Fluid

$$= \text{MAP} / (\text{Noradrenalin} * 0.01 \mu\text{g}/\text{kg}) + (\text{Adrenalin} * 0.01 \mu\text{g}/\text{kg}) + (\text{Dopamin} * 0.01 \mu\text{g}/\text{kg}) + (\text{Dobutamin} * 0.01 \mu\text{g}/\text{kg}) + (\text{Gesamt volumen verabreichter kristalloider Lösungen in ml} / 3000) + (\text{Gesamt volumen verabreichter kolloidaler Lösungen in ml} / 1000) + (\text{Anzahl verabreichter Fresh Frozen Plasma} / 4) + (\text{Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate} / 2).$$

Die Quotienten für kristalloide und kolloidale Lösungen, sowie für Fresh Frozen Plasma und Erythrozytenkonzentrate wurden nach unserer persönlichen klinischen Erfahrung sowie nach den o. g. verfügbaren Daten hinsichtlich der Volumenwirksamkeit aus der Literatur ausgewählt.

Für die Beschreibung der Lungenfunktion wurde der Horovitz Quotient verwendet, welcher das Verhältnis zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und dem Sauerstoffanteil der Inspirationsluft (pO_2/F_iO_2) angibt.

2.5 Zytokinbestimmungen

Die arteriellen Blutproben sowie das Peritonealexsudat, welches aus den im Douglas- Raum platzierten Drainagen gewonnen wurde, wurden zu folgenden Messzeitpunkten in endotoxinfreie Röhrchen entnommen: vor der Lavage (t_0), eine (t_1), drei (t_2), sechs (t_3) und 24 (t_4) Stunden nach der Abdominallavage.

In den meisten Fällen konnte das Peritonealexsudat mit einer Spritze direkt aus dem Drainagesystem und nicht aus dem Auffangbeutel gewonnen werden.

Nach der Entnahme wurden die Proben für 5 Minuten bei 5000 Umdrehungen zentrifugiert und anschließend innerhalb von 30 Minuten bei minus 70 °C bis zur Messung tiefgefroren.

2.5.1 Bestimmung von TNF- α , Il-6, Il-8

TNF- α , Il-6 und Il-8 wurden durch eine Immunolumineszenzmethode mit dem IMMULITE (DPC- Biermann, Bad Nauheim) gemessen. Die Wahrnehmungsgrenze für TNF- α lag bei 1,7 pg/ml, für Il-6 bei 5.0 pg/ml, und für Il-8 bei 2.0 pg/ml.

Alle Materialien, die für das Arbeiten mit dem Immulite benötigt wurden, waren in den IMMULITE-Testkits enthalten.

Zusammensetzung der Kits:

- Reagenziengefäß mit Barcode
Die barcodierten Reagenziengefäße enthalten ein testspezifisches Enzymkonjugat.
- Teströhrchen mit Barcode
Diese enthalten testspezifische antikörperbeschichtete Kunststoffkugeln, wobei die Teströhrchen als Reaktionsgefäß dienen, in dem Immunreaktion, Inkubation, Waschschrte und Signalentwicklung durchgeführt werden.
- Kalibratoren
Hiervon gibt es zwei, einen mit hoher (HIGH) und einen mit niedriger (LOW) Analytkonzentration.
- Chemilumineszenz-Substrat
- Waschpuffer

Messvorgang:

Der gesamte Testablauf verlief automatisiert.

- Zuerst erfolgte die Beladung der Ladekette mit den barcodemarkierten Probenträgern, in denen sich die zu messenden Proben befanden. Die erforderlichen Mindestmengen betragen für IL-6, IL-8 und TNF- α jeweils 100 μ l.
- Die Teströhrchen wurden automatisch in den Analyzer eingezogen, anhand ihres Barcodes identifiziert und anschließend auf das Inkubationskarussell weitergeleitet.
- Zu jeder Probe wurde durch einen Pipettor ein mit alkalischer Phosphatase markiertes Reagenz zugegeben.
- Die Teströhrchen wurden je nach Assaytyp im Inkubationskarussell 30 oder 60 Minuten bei 37°C inkubiert.
- Anschließend wurden die Teströhrchen zur Waschstation weitergeleitet, in der die freie von der gebundenen Markierung getrennt wurde.
- Als nächstes folgte die Zugabe von Substrat und die Weiterleitung der Teströhrchen zur Luminometerkette.
- Nach einer Inkubation von 10 Minuten bei 37 °C erfolgte automatisch die Messung der Lumineszenzreaktion durch einen Photomultiplier.

2.5.2 Bestimmung von IL-10

Die IL-10 Messungen erfolgten mit einem ELISA-Verfahren. Die Wahrnehmungsgrenze für diesen Test betrug 3.0 pg/ml.

Die hierfür notwendigen Geräte und Chemikalien wurden von der Firma Milenia bereitgestellt.

Kitbestandteile:

- Mikrotiterplatte, die mit einem monoklonalen Antikörper gegen IL-10 beschichtet ist
- IL-10- Standard in Serumpuffermatrix, der humanes rekombinantes IL-10 enthält
- Standard-/Proben-Verdünnungspuffer, IL-10 freies Serum
- Enzym markierter Antiligand
- Ligand markierter anti-IL-10-Antikörper
- TMB
- Waschlösung
- Abdeckfolien

Laborgeräte und Hilfsmittel:

- Mikrotiter-Platten-Photometer mit optischem Filter für 450nm, optional mit Referenzwellenlänge von 600-690nm
- Wirbelmischer (Vortex)
- Mikrotiterplatten-Schüttler (350-400Upm)
- Destilliertes Wasser
- Messzylinder für 100-1000 ml
- Plastikgefäße zur Aufbewahrung des Waschpuffers
- Mikropipetten für 100 μ l
- Variable Mikropipette für bis zu 1000 μ l
- Dispenser bzw. Mehrkanalpipette für 50 μ l, 150 μ l, 200 μ l und 1000 μ l

Durchführung:

- Zu Beginn wurde der vom Hersteller gelieferte II-10-Standard in einem ml destilliertem Wasser aufgelöst (Endkonzentration 1000 pg/ml). Im Anschluss daran wurde eine Verdünnungsreihe angesetzt, um Standards mit 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3, und 15,6 pg/ml zu erhalten.
- Danach wurden jeweils 100 μ l Standards und Patientenproben auf den Boden der mit Antikörpern beschichteten Mikrotiterplatte pipettiert.
- Es folgte eine Zugabe von 50 μ l II-10 Standard-Verdünnungspuffer in jede Vertiefung.
- Im Anschluss daran wurde die Mikrotiterplatte über 2 Stunden bei Raumtemperatur (18-28°C) auf einem Schüttler (350-400 UpM) inkubiert. In dieser Zeit reagierten die Proben bzw. Standards mit dem ersten Antikörper.
- Es folgte ein viermaliger Waschvorgang mit jeweils 300 μ l Waschpuffer, um somit überschüssige Bestandteile zu entfernen.
- Danach wurden 100 μ l Ligand markierter Antikörper in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte hinzugegeben und diese erneut über 2 Stunden auf dem Schüttler bei Raumtemperatur inkubiert. Während dieser Zeit kam es zur Ausbildung eines Sandwich- Komplexes aus dem 1. Antikörper, dem II-10, und dem 2. Antikörper.
- Danach wurde durch einen erneuten viermaligen Waschvorgang mit 300 μ l Waschpuffer der überschüssige 2. Antikörper entfernt.
- Es folgte eine Zugabe von 100 μ l Enzym markiertem Antiligandem in jede Vertiefung sowie eine 30 minütige Inkubation auf dem Schüttler mit anschließendem Waschvorgang. Die restliche Flüssigkeit wurde durch Ausklopfen der Platte entfernt.
- Als nächstes wurden 100 μ l TMB (Tetra-Methyl-Benzidin) in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte pipettiert.

- Im Anschluss daran erfolgte eine Inkubation der Platte für 30 Minuten im Dunkeln. In dieser Zeit reagierte das TMB mit dem gebundenem Enzym zu einem farbigen Endprodukt (blau).
- Diese Enzymreaktion wurde durch Zugabe von 50 µl Stopplösung (Salzsäure) beendet (Farbumschlag blau-gelb).
- Zum Abschluss erfolgte bei einer Wellenlänge von 450 nm die Messung der optischen Dichte der Lösung, welche direkt proportional zur Konzentration in den IL-10-Standards oder in den Proben war.

Alle Messungen erfolgten in Doppelansätzen. Für die intraperitoneale Zytokinbestimmung wurden die Proben bis zu einem Verhältnis von 1:300000 mit speziell dafür vorgesehener Verdünnungslösung gemischt, welche kommerziell erhältlich war.

2.5.3 Bestimmung von C-reaktivem Protein und Leukozyten

C-reaktives Protein und Leukozyten wurden automatisch mit einem CRP-spezifischen Antikörper bzw. durch ein elektrisches Widerstandssystem im Labor des Krankenhauses gemessen und aus den Patientenkurven entnommen.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 (students version SPSS for Windows, Chicago).

Der u-Test für gepaarte Stichproben wurde zum Vergleich von Messwerten zwischen zwei Messzeitpunkten innerhalb einer Gruppe verwendet. Die Berechnungen für Säure-Base-regulierende Variablen sowie kardiopulmonale und konventionelle Parameter erfolgten mit Hilfe von Absolutwerten.

Um den Verlauf der Zytokinkinetik anschaulicher darzustellen, wurden diese Messergebnisse in Relativwerte umgewandelt. Der Ausgangswert wurde hierbei mit 1 angegeben. Die übrigen Parameter entsprechen dem Quotienten aus dem zu einem bestimmten Messzeitpunkt ermittelten Absolutwert und dem Absolutwert zum Ausgangszeitpunkt.

Der u-Test für unabhängige Stichproben wurde zum Vergleich von Messwerten zwischen Studien- und Kontrollgruppe, von Überlebenden und Verstorbenen sowie zum Vergleich der unterschiedlichen Operationsprozeduren innerhalb der Subgruppenanalyse verwendet. Die

Berechnungen erfolgten hierbei sowohl mit Absolutwerten als auch mit relativen Änderungen ($\Delta_x = t_n - t_{n+1}$).

Für die mittels u-Test berechneten Messwerte wurden neben dem Median auch das erste und dritte Quartil (Q_1 und Q_3) angegeben.

Die Korrelationsberechnungen zwischen kardiopulmonalen Parametern und Zytokinkonzentrationen sowie zwischen systemischen und intraperitonealen Zytokinkonzentrationen wurden mit Hilfe des Spearman- Koeffizienten durchgeführt.

Die graphische Darstellung erfolgte in Form von Boxplots.

Alle Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ waren statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Säure-Basen-Monitoring

Für die Berechnung der Säure-Base regulierenden Variablen wurden 12 Patienten mit sekundärer Peritonitis in insgesamt 55 Etappenlavageepisoden sowie 9 Patienten einer Kontrollgruppe mit abdominalen Elektiveingriffen untersucht.

3.1.1 Ätiologie der intraabdominalen Infektion

Das Patientenkollektiv der Studiengruppe bestand aus fünf Patienten mit postoperativen Fisteln bzw. Anastomoseninsuffizienzen, aus drei Patienten mit Kolonperforationen, aus zwei Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis sowie aus jeweils einem Patienten mit einer perforierten Appendizitis bzw. einer gangränösen Cholezystitis.

3.1.2 Elektiveingriffe

In der Kontrollgruppe erfolgten bei jeweils zwei Patienten Magen- bzw. Sigmaresektionen. Die übrigen chirurgischen Interventionen bestanden aus einer Proktokolektomie mit ileumpouchanaler Anastomose, einer rechtsseitigen Hemikolektomie, einer Rektumresektion, einer Pseudozystojejunostomie sowie der Übernähung einer endoskopisch bedingten Duodenalperforation.

3.1.3 Geschlechtsverteilung

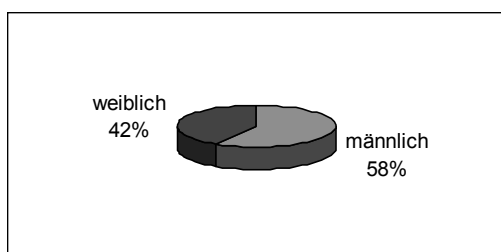


Abb.1: Geschlechtsverteilung in der Studiengruppe

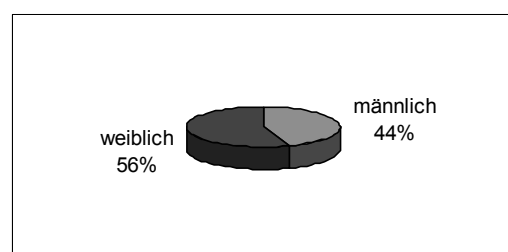


Abb.2: Geschlechtsverteilung in der Kontrollgruppe

In der Studiengruppe dominierte der Anteil des männlichen Geschlechtes mit 58% (n=7) gegenüber dem weiblichen mit 42% (n=5) (Abb.1).

In der Kontrollgruppe gab es mit 56% (n=5) eine leichte Dominanz des weiblichen Geschlechtes gegenüber dem männlichen Geschlecht mit 44% (n=4) (Abb.2).

3.1.4 Outcome

Die Gesamtletalität innerhalb der Studiengruppe betrug 50 % (n=6), wobei die Letalität der Frauen mit 20 % (n=1) deutlich unter der der Männer mit 71 % (n=5) lag.

3.1.5 Altersverteilung

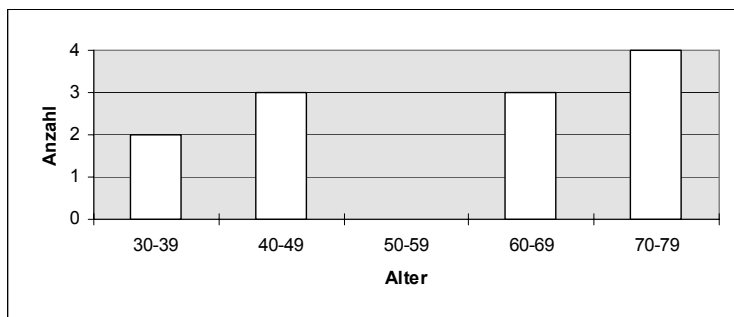


Abb.3: Altersverteilung in der Studiengruppe

In der Studiengruppe waren 33% (n=4) der Patienten zwischen 70 und 79 Jahren, 25 % (n=3) zwischen 60 und 69 Jahren und weitere 25% (n=3) zwischen 40 und 49 Jahren. Die Patienten zwischen 30 und 39 Jahren machten mit nur 17% (n=2) den geringsten Anteil innerhalb der Studiengruppe aus (Abb.3).

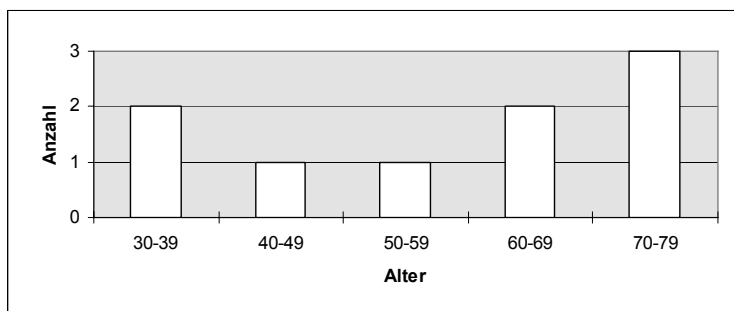


Abb.4: Altersverteilung in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe waren 33% (n=3) zwischen 70 und 79 Jahren, 22% (n=2) zwischen 60 und 69 Jahren und jeweils ein Patient zwischen 50 und 59 bzw. zwischen 40 und 49 Jahren. Der Anteil der 30 bis 39 Jährigen innerhalb der Kontrollgruppe betrug 22% (n=2) (Abb.4).

3.1.6 Spülmengen und Infusionstherapie während der Etappenlavage

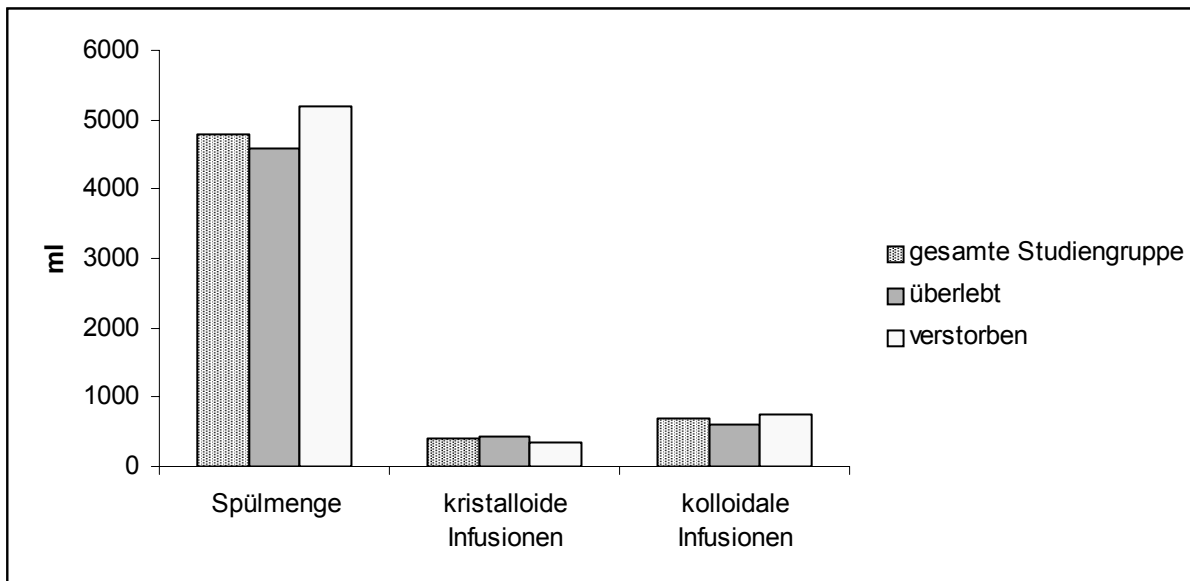


Abb.5: Spülmengen und Infusionstherapie in der Studiengruppe während der Etappenlavage

Die Patienten der Studiengruppe wurden im Durchschnitt mit 4800 ml isotoner Kochsalzlösung gespült. Dabei lag die Spülmenge bei den Verstorbenen mit 5200 ml ($Q_1=2800$; $Q_3=7000$) über der der Überlebenden mit 4600 ml ($Q_1=2000$; $Q_3=6700$). Jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,4$) (Abb.5).

Im Gegensatz zu der Studiengruppe wurden die Patienten aus der Kontrollgruppe am Ende des Eingriffes routinemäßig mit 3500 bzw. 4000 ml isotoner Kochsalzlösung gespült.

In der Studiengruppe bestand die Infusionstherapie während der Lavage durchschnittlich aus 400 ml ($Q_1=100$; $Q_3=800$) kristalloiden und 700 ml ($Q_1=300$; $Q_3=1100$) kolloidalen Lösungen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden (Abb.5).

3.1.7 Transfusionen während der Etappenlavage

Bei insgesamt 55 gemessenen Etappenlavageepisoden war in 13 Fällen (24%) die Gabe von Fresh Frozen Plasma erforderlich, wobei einem Patienten bis zu 10 FFP pro Lavage transfundiert wurden.

Darüber hinaus war in 3 Fällen (5%) die Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig. Dabei erhielt ein Patient bis zu 5 Erythrozytenkonzentraten während einer Lavage.

3.1.8 Säure-Base-regulierende Variablen

Natrium

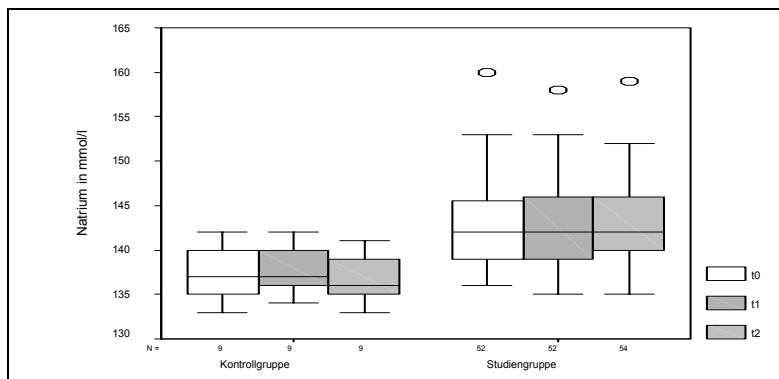


Abb.6: Perioperativer Verlauf der Natriumionenkonzentration in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Die Natriumionenkonzentration lag in der Studiengruppe unmittelbar nach der Lavage (t_1) sowie nach 15 Minuten (t_2) mit 142,0 mmol/l ($Q_1=141$; $Q_3=144,1$) und 142,1 mmol/l ($Q_1=141,8$; $Q_3=144,3$) signifikant über der aus der Kontrollgruppe mit 138,0 mmol/l ($Q_1=135,9$; $Q_3=140,1$) und 137,1 mmol/l ($Q_1=135$; $Q_3=140$) (t_1 : $p<0,001$; t_2 : $p<0,001$).

Weder in der Studiengruppe noch in der Kontrollgruppe konnten signifikante Veränderungen im Verlauf beobachtet werden (Abb.6).

Kalium

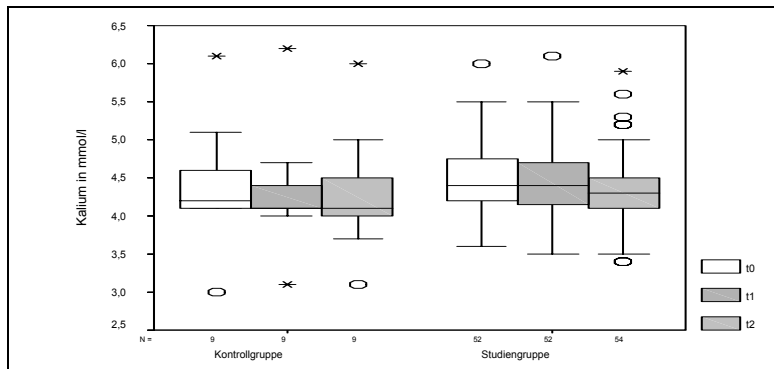


Abb.7: Perioperativer Verlauf der Kaliumionenkonzentration in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

In der Studiengruppe gab es einen signifikanten Abfall der Kaliumionenkonzentration zwischen t_0 und t_2 von 4,45 mmol/l ($Q_1=4,2$; $Q_3=4,8$) auf 4,3 mmol/l ($Q_1=4,1$; $Q_3=4,6$) ($p=0,001$). Des Weiteren war auch der Abfall zwischen t_1 und t_2 von 4,4 mmol/l ($Q_1=4,3$; $Q_3=4,6$) auf 4,3 mmol/l ($Q_1=4,1$; $Q_3=4,6$) ($p=0,015$) signifikant.

Beim Gruppenvergleich wurden weder für Absolutwerte noch für die ermittelten Änderungen signifikante Unterschiede gefunden (Abb.7).

Chlorid

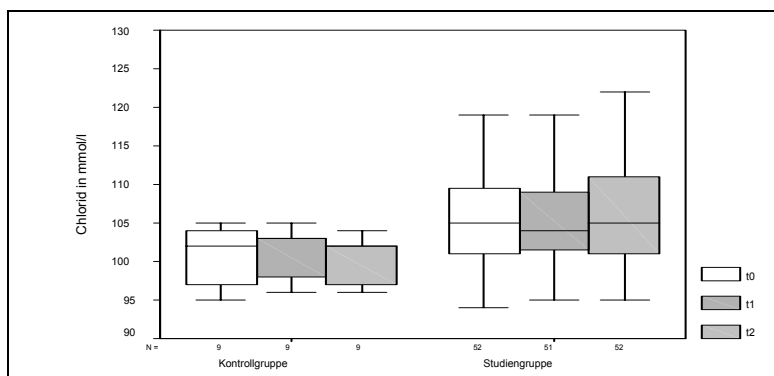


Abb.9: Perioperativer Verlauf der Chloridionenkonzentration in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Die Chloridionenkonzentration lag in der Studiengruppe unmittelbar vor (t_0) und nach der Lavage (t_1) sowie nach 15 Minuten (t_2) mit 105,0 mmol/l ($Q_1=101,75$; $Q_3=111,3$), 104,0 mmol/l ($Q_1=102$; $Q_3=111,25$) und 105,1 mmol/l ($Q_1=102,5$; $Q_3=111,3$) über der aus der Kontrollgruppe mit 102,5 mmol/l ($Q_1=97$; $Q_3=104$), 103,0 mmol/l ($Q_1=97,5$; $Q_3=104$) bzw.

102,1 mmol/l ($Q_1=97$; $Q_3=102,5$). Jedoch war nur der Unterschied zum Zeitpunkt t_2 mit $p=0,004$ signifikant.

In der Studiengruppe gab es einen intermittierenden Abfall der Chloridionenkonzentration zwischen dem Ausgangszeitpunkt (t_0) und unmittelbar nach der Lavage (t_1) von 105,0 mmol/l ($Q_1=101,75$; $Q_3=111,3$) auf 104,0 mmol/l ($Q_1=102$; $Q_3=111,25$) ($p=0,01$), dem ein signifikanter Anstieg nach 15 Minuten (t_2) auf 105,1 mmol/l ($Q_1=102,5$; $Q_3=111,3$) ($p=0,0003$) folgte.

Im Gegensatz dazu zeigten die Patienten der Kontrollgruppe während des gesamten Messintervalls keine signifikanten Veränderungen im Verlauf (Abb.8).

Laktat

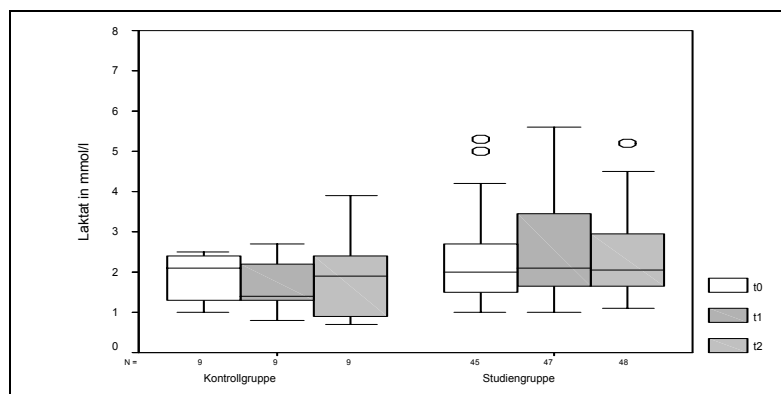


Abb.9: Perioperativer Verlauf der Laktationenkonzentration in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Zum Zeitpunkt t_1 lag die Laktationenkonzentration in der Studiengruppe mit 2,15 mmol/l ($Q_1=1,68$; $Q_3=3,6$) signifikant über der aus der Kontrollgruppe mit 1,5 mmol/l ($Q_1=1,65$; $Q_3=2,25$) ($p=0,04$). Darüber hinaus gab es Unterschiede bezüglich der zwischen t_0 und t_1 berechneten Änderungen mit 0,2 ($Q_1=0$; $Q_3=0,5$) in der Studiengruppe im Vergleich zu -0,7 ($Q_1=-0,9$; $Q_3=0$) in der Kontrollgruppe ($p=0,006$).

In der Studiengruppe war außerdem ein signifikanter Anstieg der Laktationenkonzentration zwischen t_0 und t_1 sowie zwischen t_0 und t_2 von 2,0 mmol/l ($Q_1=1,5$; $Q_3=2,8$) auf 2,15 mmol/l ($Q_1=1,68$; $Q_3=3,6$) ($p<0,001$) bzw. 2,1 mmol/l ($Q_1=1,58$; $Q_3=3,7$) ($p=0,004$) zu beobachten. Im Gegensatz dazu fiel die Laktatkonzentration in der Kontrollgruppe zwischen t_0 und t_1 von 2,1 mmol/l ($Q_1=1,25$; $Q_3=2,45$) auf 1,5 mmol/l ($Q_1=1,05$; $Q_3=2,25$). Jedoch war dieser Abfall nicht signifikant ($p=0,7$) (Abb.9).

Gesamtprotein

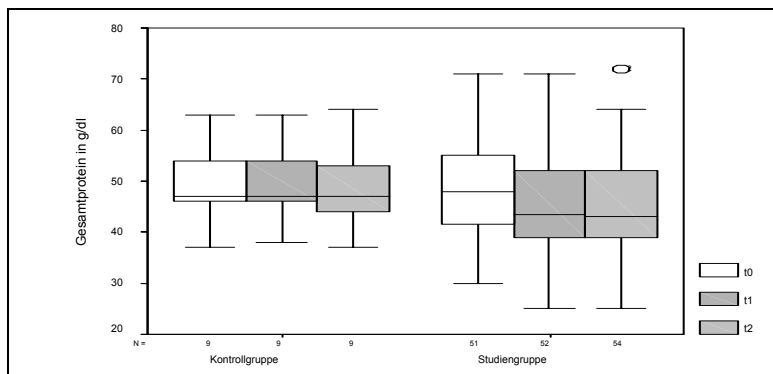


Abb.10: Perioperativer Verlauf der Gesamtproteinkonzentration in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Die Gesamtproteinkonzentration lag in der Kontrollgruppe unmittelbar nach der Lavage (t_1) sowie nach 15 Minuten über der aus der Studiengruppe, wobei dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war (t_1 : $p=0,5$; t_2 : $p=0,08$). Über dies hinaus gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven bezüglich der berechneten Änderungen.

Die Patienten aus der Studiengruppe zeigten einen signifikanten Abfall der Gesamtproteinkonzentration zwischen t_0 und t_1 sowie zwischen t_0 und t_2 von 48,0 g/l ($Q_1=40$; $Q_3=51$) auf 43,5 g/l ($Q_1=38$; $Q_3=47,9$) ($p<0,001$) bzw. auf 43,0 g/l ($Q_1=37$; $Q_3=47$) ($p<0,001$). Im Gegensatz dazu gab es in der Kontrollgruppe während des gesamten Messintervalls keine signifikanten Veränderungen (Abb.10).

Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂)

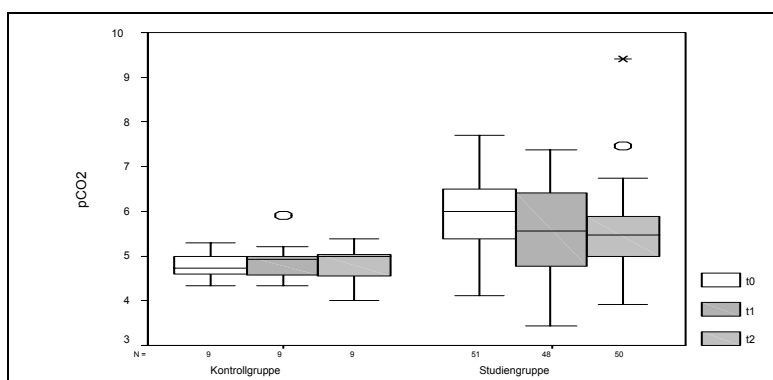


Abb.11: Perioperativer Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Die Patienten der Studiengruppe hatten mit 6,0 kPa ($Q_1=5,36$; $Q_3=6,53$), 5,56 kPa ($Q_1=4,75$; $Q_3=6,45$) und 5,49 kPa ($Q_1=4,96$; $Q_3=5,9$) zu allen Messzeitpunkten signifikant höhere Kohlendioxidpartialdrücke im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 4,72 kPa, 4,92 kPa und 4,99 kPa (t_0 : $p<0,001$; t_1 : $p=0,006$; $t_2=0,001$). Des Weiteren zeigten beide Patientenkollektive signifikante Unterschiede hinsichtlich der zwischen t_0 und t_1 berechneten Änderungen mit -0,31 ($Q_1=-0,66$; $Q_3=0$) in der Studiengruppe und 0,01 ($Q_1=0$; $Q_3=0,028$) in der Kontrollgruppe ($p=0,006$).

Darüber hinaus konnte in der Studiengruppe ein signifikanter Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes zwischen t_0 und t_1 sowie zwischen t_0 und t_2 von 6,0 kPa ($Q_1=5,36$; $Q_3=6,53$) auf 5,56 kPa ($Q_1=4,75$; $Q_3=6,45$) ($p=0,002$) bzw. auf 5,49 kPa ($Q_1=4,96$; $Q_3=5,9$) ($p=0,01$) beobachtet werden (Abb.11).

pH-Wert

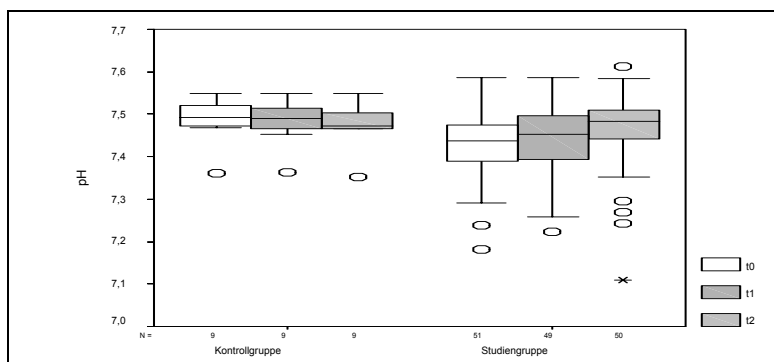


Abb.12: Perioperativer Verlauf des pH-Wertes in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Zum Ausgangszeitpunkt (t_0) lag der pH-Wert bei den Patienten der Kontrollgruppe mit 7,49 ($Q_1=7,47$; $Q_3=7,53$) signifikant über dem der Studiengruppe mit 7,44 ($Q_1=7,38$; $Q_3=7,48$) ($p=0,01$). Darüber hinaus zeigten beide Patientenkollektive Unterschiede bezüglich der zwischen t_0 und t_1 berechneten Änderungen mit 0,015 ($Q_1=-0,008$; $Q_3=0,03$) in der Studiengruppe und 0 ($Q_1=-0,005$; $Q_3=0,005$) in der Kontrollgruppe ($p=0,02$).

In der Studiengruppe konnte außerdem ein signifikanter Anstieg des pH-Wertes zwischen t_0 und t_1 sowie zwischen t_0 und t_2 von 7,44 ($Q_1=7,38$; $Q_3=7,48$) auf 7,45 ($Q_1=7,39$; $Q_3=7,5$) ($p=0,025$) bzw. auf 7,48 ($Q_1=7,44$; $Q_3=7,5$) ($p=0,034$) beobachtet werden (Abb.12).

Gemessene Standardbikarbonatkonzentration (nach Henderson Hasselbalch)

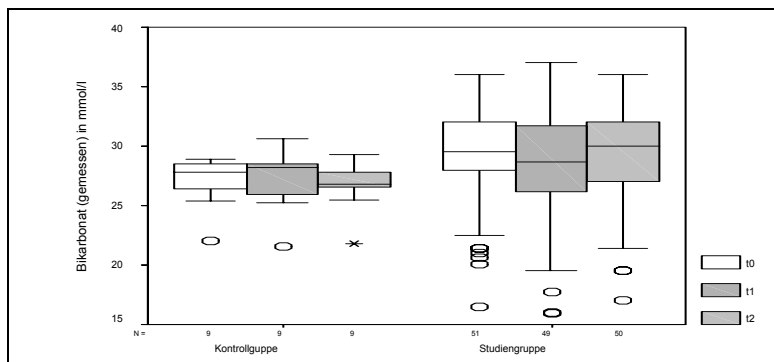


Abb.13: Perioperativer Verlauf der gemessenen Standardbikarbonatkonzentration in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Zwischen t_0 und t_1 zeigten die Patienten der Studiengruppe einen signifikanten Abfall der Standardbikarbonatkonzentration von 29,3 mmol/l ($Q_1=28$; $Q_3=32$) auf 28,2 mmol/l ($Q_1=26,2$; $Q_3=31,9$) ($p<0,001$), welchem ein signifikanter Anstieg zum Zeitpunkt t_2 auf 30 mmol/l ($Q_1=27$; $Q_3=32$) ($p=0,006$) folgte.

Beim Vergleich der beiden Patientenkollektive wurden signifikante Unterschiede der zwischen t_0 und t_1 berechneten Änderungen mit -1,4 ($Q_1=-1,8$; $Q_3=0$) in der Studiengruppe und 0,2 ($Q_1=-0,4$; $Q_3=0,5$) in der Kontrollgruppe ($p=0,01$) gefunden (Abb.13).

Differenz der starken Ionen (SID)

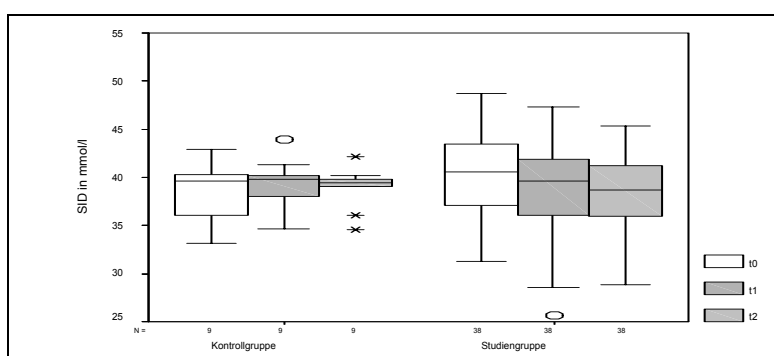


Abb.14: Perioperativer Verlauf der SID (Differenz der starken Ionen) in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

In der Studiengruppe gab es einen signifikanten Abfall der SID zwischen t_0 und t_1 sowie zwischen t_0 und t_2 von 40,1 mmol/l ($Q_1=36,8$; $Q_3=43,6$) auf 39,6 mmol/l ($Q_1=35,8$; $Q_3=41,9$) ($p<0,001$) bzw. auf 38,7 mmol/l ($Q_1=35,8$; $Q_3=41,4$) ($p<0,001$).

Beim Gruppenvergleich konnten weder für Absolutwerte noch für die zwischen zwei Messzeitpunkten berechneten Änderungen signifikante Unterschiede gefunden werden (Abb.14).

Schwache Säuren (A_{tot})

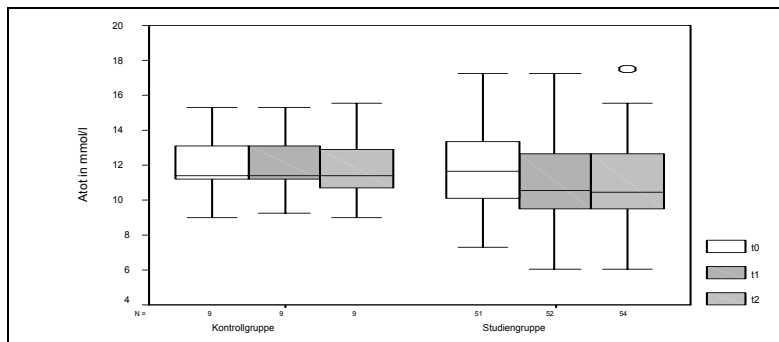


Abb.15: Perioperativer Verlauf der schwachen Säuren (A_{tot}) in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Die Patienten aus der Studiengruppe zeigten einen signifikanten Abfall der schwachen Säuren zwischen t_0 und t_1 sowie zwischen t_0 und t_2 von 11,3 mmol/l ($Q_1=9,72$; $Q_3=13,6$) auf 10,5 mmol/l ($Q_1=9,2$; $Q_3=12,6$) ($p<0,001$) bzw. auf 10,2 mmol/l ($Q_1=9,0$; $Q_3=12,2$) ($p<0,001$). Im Gegensatz dazu gab es in der Kontrollgruppe während des gesamten Messintervalls keine signifikanten Unterschiede.

Beim Gruppenvergleich wurden weder für Absolutwerte noch für die berechneten Änderungen Unterschiede gefunden (Abb.15).

Theoretische Bikarbonatkonzentration nach Stewart

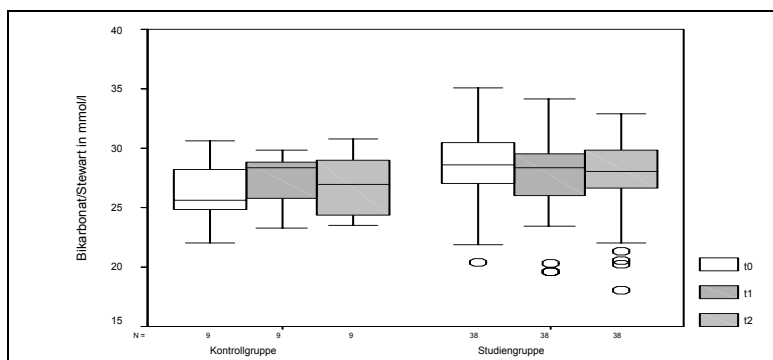


Abb.16: Perioperativer Verlauf der theoretischen Bikarbonatkonzentration (nach Stewart) in Kontrollgruppe (li.) und Studiengruppe (re.)

Die mit Hilfe der Stewart- Ableitung berechnete Bikarbonatkonzentration zeigte in der Studiengruppe einen signifikanten Abfall zwischen t_0 und t_1 sowie zwischen t_0 und t_2 von 28,6 mmol/l ($Q_1=27$; $Q_3=30,5$) auf 28,4 mmol/l ($Q_1=26$; $Q_3=29,7$) ($p=0,008$) bzw. 28,0 mmol/l ($Q_1=26,6$; $Q_3=29,9$) ($p=0,007$). Im Gegensatz dazu gab es bei den Patienten der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen im Verlauf.

Beim Vergleich beider Patientenkollektive wurden weder für Absolutwerte noch für die berechneten Änderungen signifikante Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe gefunden (Abb.16).

3.2 Zytokinmonitoring und Monitoring der kardiopulmonalen Parameter

3.2.1 Patienten

Für die Bestimmung der Zytokinkonzentrationen sowie der kardiopulmonalen Parameter wurden 19 Patienten untersucht, wobei von insgesamt 116 Etappenlavageepisoden 75 (65%) weiterverfolgt werden konnten.

70% der Spülungen fanden im Operationssaal statt, während die übrigen 30% direkt auf Station durchgeführt wurden, um so den Patienten unnötige transportbedingte Komplikationen zu ersparen.

In dieser Studie gab es mit 63% ($n=12$) eine Dominanz des männlichen Geschlechtes gegenüber dem weiblichen Geschlecht mit 37% ($n=7$).

Die Krankenhausmortalität betrug 47% ($n=7$), wobei die Mortalität der Männer mit 58% ($n=7$) deutlich über der Mortalität der Frauen mit nur 29% ($n=2$) lag.

Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei 35,9 Tagen (5-86 Tage), wobei die Patienten im Durchschnitt über elf Tage (1-61 Tage) ein Abdomen apertum hatten.

Der Ursprung der intraabdominalen Infektionen war in fünf Fällen auf postoperative Fisteln und Anastomoseninsuffizienzen und in fünf weiteren Fällen auf spontane Perforationen des Colon sigmoideums zurückzuführen. Darüber hinaus hatten jeweils zwei Patienten eine akute nekrotisierende Pankreatitis, eine postoperative nekrotisierende Pankreatitis sowie Perforationen von Magen- bzw. Duodenalulcera. Bei jeweils einem Patienten waren als Ursache der intraabdominalen Infektion eine perforierte Appendizitis, eine gangränöse Cholezystitis sowie eine iatrogen bedingte Duodenalperforation anzusehen.

3.2.2 Kardiopulmonale Parameter

Mittlerer arterieller Druck (MAP)

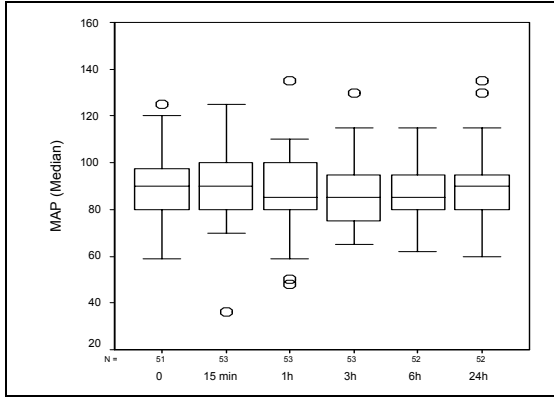


Abb. 17: Peri- und postoperativer Verlauf des MAP in der gesamten Studiengruppe

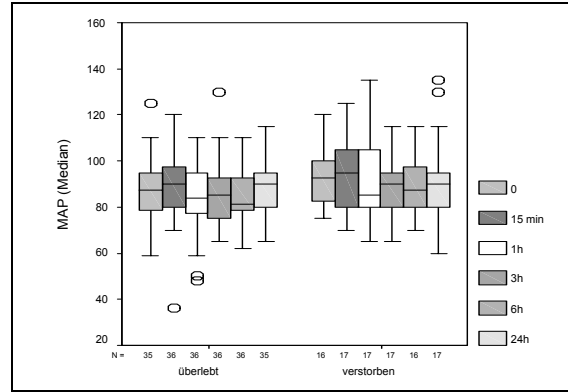


Abb. 18: Peri- und postoperativer Verlauf des MAP bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.)

Der mittlere arterielle Druck zeigte während des gesamten Untersuchungsintervalls keine signifikanten Veränderungen. Darüber hinaus gab es zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen (Abb.17 und 18).

Mittlerer arterieller Druck in Abhängigkeit von der Gabe vasokonstriktiver Substanzen (MAP/VP)

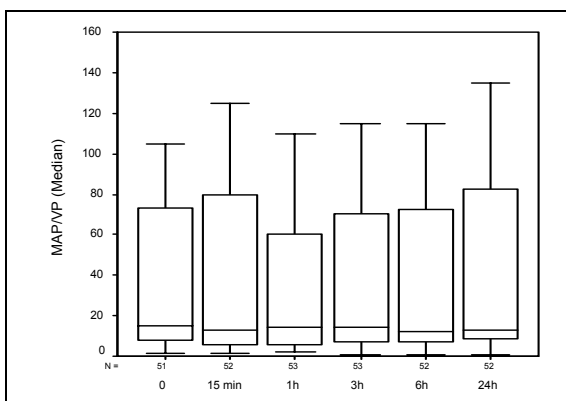


Abb. 19: Peri- und postoperativer Verlauf des MAP/VP in der gesamten Studiengruppe

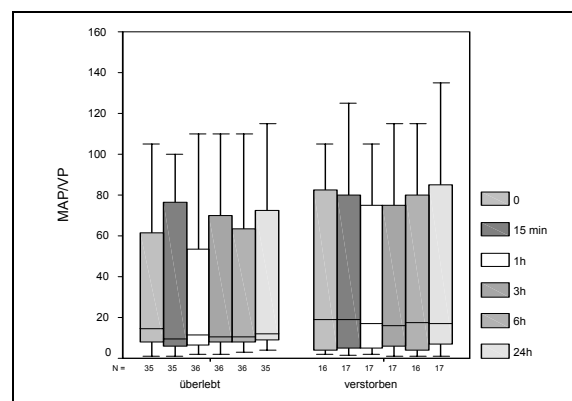


Abb. 20: Peri- und postoperativer Verlauf des MAP/VP bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.)

Für den mittleren arteriellen Druck in Abhängigkeit von der Gabe vasokonstriktiver Substanzen (MAP/VP) konnten weder für das gesamte Patientenkollektiv noch beim Gruppenvergleich signifikante Unterschiede gefunden werden (Abb.19 und 20).

Mittlerer arterieller Druck in Abhängigkeit von der Gabe vasokonstriktiver Substanzen und der Flüssigkeitssubstitution (MAP/Drugs+Fluid)

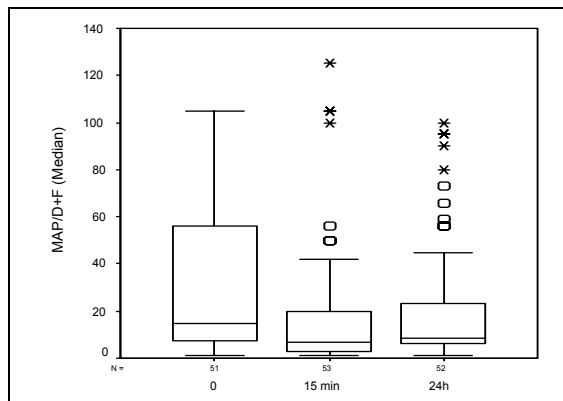


Abb. 21: Peri- und postoperativer Verlauf des MAP/Drugs+Fluid in der gesamten Studiengruppe

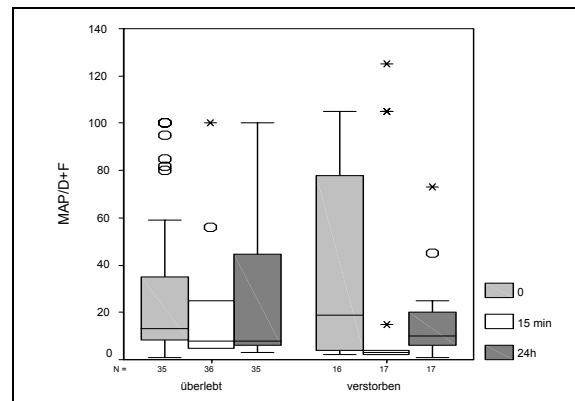


Abb. 22: Peri- und postoperativer Verlauf des MAP/Drugs+Fluid bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.)

Der mittlere arterielle Druck in Abhängigkeit von der Gabe vasokonstriktiver Substanzen und der Flüssigkeitssubstitution (MAP/(Drugs+Fluid)) zeigte einen signifikanten Abfall des Medians zwischen dem Ausgangszeitpunkt und nach 15 Minuten von 15 (Q₁=7; Q₃=59) auf 7 (Q₁=3; Q₃=22) ($p_{0-15\text{min}} < 0,001$), dem ein Anstieg auf 8,5 (Q₁=6; Q₃=24) ($p_{15\text{min}-24\text{h}} = 0,04$) nach 24 Stunden folgte (Abb.21).

Beim Gruppenvergleich wurden weder für die ermittelten Absolutwerte noch für die berechneten Änderungen Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden (Abb.22).

Respiratorischer Index (Horovitz-Quotient, pO_2/FiO_2)

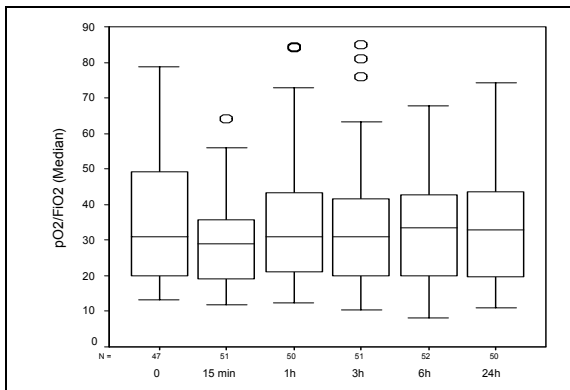


Abb. 23: Peri- und postoperativer Verlauf des respiratorischen Index in der gesamten Studiengruppe

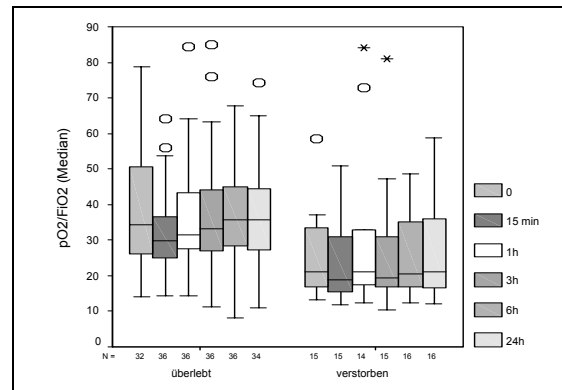


Abb. 24: Peri- und postoperativer Verlauf des respiratorischen Index bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.)

Es konnte ein signifikanter Abfall des respiratorischen Index zwischen dem Ausgangszeitpunkt und nach 15 Minuten von 30,9 Torr ($Q_1=20$; $Q_3=49$) auf 29,1 Torr ($Q_1=19$; $Q_3=36,1$) ($p_{0-15\text{min}}=0,0002$) beobachtet werden, dem ein Anstieg nach einer Stunde auf 30,8 Torr ($Q_1=21$; $Q_3=43$) ($p_{15\text{min}-1\text{h}}<0,001$) folgte. Darüber hinaus war auch der Anstieg zwischen 15 Minuten und sechs Stunden von 29,1 ($Q_1=19$; $Q_3=36,1$) auf 33,4 Torr ($Q_1=20,1$; $Q_3=42,8$) ($p_{15\text{min}-6\text{h}}<0,001$) sowie zwischen 15 Minuten 24 Stunden von 29,1 ($Q_1=19$; $Q_3=36,1$) auf 33 Torr ($Q_1=19,6$; $Q_3=43,6$) ($p_{15\text{min}-24\text{h}}<0,001$) signifikant (Abb.23).

Beim Gruppenvergleich gab es weder für die ermittelten Absolutwerte noch für die berechneten Änderungen signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen (Abb.24).

3.2.3 Konventionelle Parameter

Serumosmolarität

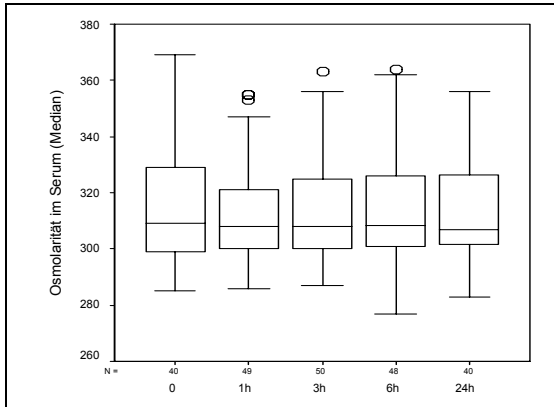


Abb. 25: Peri- und postoperativer Verlauf der Serumosmolarität in der gesamten Studiengruppe in mosmol/l

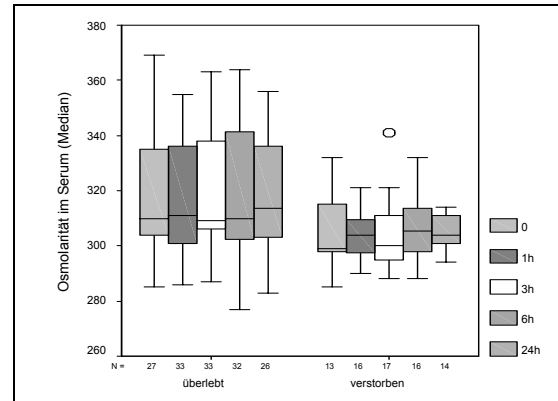


Abb. 26: Peri- und postoperativer Verlauf der Serumosmolarität bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in mosmol/l

Die Osmolarität des Serums zeigte während des gesamten Messintervalls keine signifikanten Veränderungen (Abb.25).

Beim Gruppenvergleich lag die Osmolarität der Überlebenden sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch nach einer, drei und 24 Stunden mit 310 mosmol/l ($Q_1=304$; $Q_3=336$), 311 mosmol/l ($Q_1=305$; $Q_3=336$), 309 mosmol/l ($Q_1=306$; $Q_3=338$) und 314 mosmol/l ($Q_1=303$; $Q_3=336$) über der Osmolarität der Verstorbenen mit 299 mosmol/l ($Q_1=297$; $Q_3=315$) ($p_0=0,048$), 304 mosmol/l ($Q_1=297$; $Q_3=310$) ($p_{1h}=0,03$), 300 mosmol/l ($Q_1=294$; $Q_3=313$) ($p_{3h}=0,007$) und 304 mosmol/l ($Q_1=300$; $Q_3=311$) ($p_{24h}=0,049$) (Abb.26).

Peritoneale Osmolarität

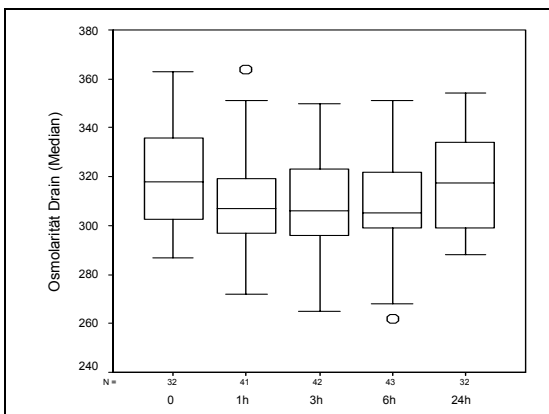


Abb. 27: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen Osmolarität in der gesamten Studiengruppe in mosmol/l

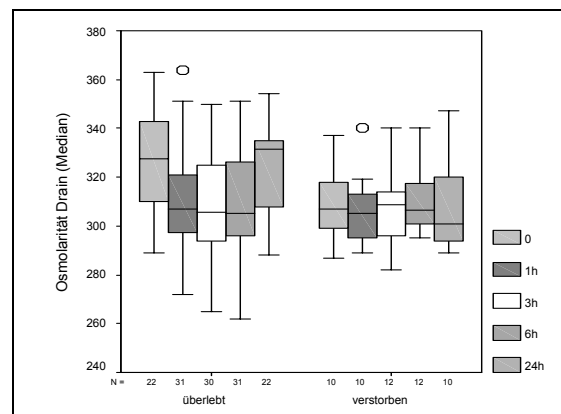


Abb. 28: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen Osmolarität bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in mosmol/l

Die Osmolarität des Peritonealexsudates fiel von 318 mosmol/l ($Q_1=302$; $Q_3=337$) zum Ausgangszeitpunkt auf 307 mosmol/l ($Q_1=296$; $Q_3=320$) nach einer Stunde ($p=0,007$) und blieb bis sechs Stunden nach der Lavage auf diesem Wert. Darüber hinaus war auch der Abfall zwischen dem Ausgangszeitpunkt und drei bzw. sechs Stunden von 318 mosmol/l ($Q_1=302$; $Q_3=337$) auf 306 mosmol/l ($Q_1=296$; $Q_3=319,5$) ($p_{0-3h}=0,016$) bzw. 305 mosmol/l ($Q_1=299$; $Q_3=325$) ($p_{0-6h}=0,001$) signifikant. Zwischen sechs und 24 Stunden gab es einen signifikanten Anstieg des Medians von 305 mosmol/l ($Q_1=302$; $Q_3=337$) auf 317,5 mosmol/l ($Q_1=299$; $Q_3=334$) ($p_{6-24h}=0,037$) (Abb.27).

Sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch nach 24 Stunden lag der Median der peritonealen Osmolarität bei den Überlebenden mit 328 mosmol/l ($Q_1=310$; $Q_3=343$) bzw. 332 mosmol/l ($Q_1=306$; $Q_3=337$) über dem der Verstorbenen mit 307 mosmol/l ($Q_1=299$; $Q_3=319$) ($p_0=0,034$) bzw. 301 mosmol/l ($Q_1=293$; $Q_3=323$) ($p_{24h}=0,042$) (Abb. 28).

C-reaktives Protein und Leukozyten

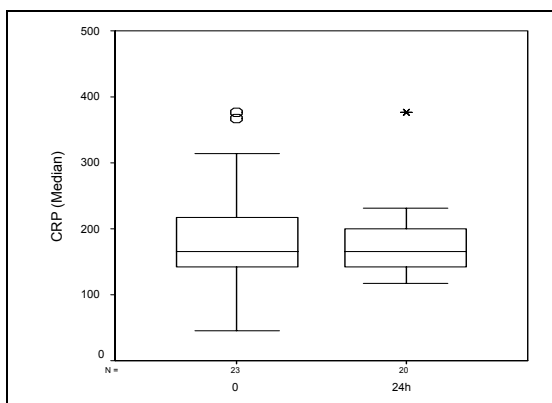


Abb. 29: Peri- und postoperativer Verlauf der CRP-Konzentration in der gesamten Studiengruppe

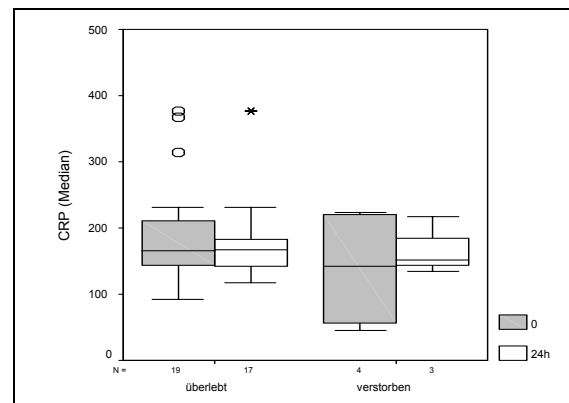


Abb. 30: Peri- und postoperativer Verlauf der CRP-Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.)

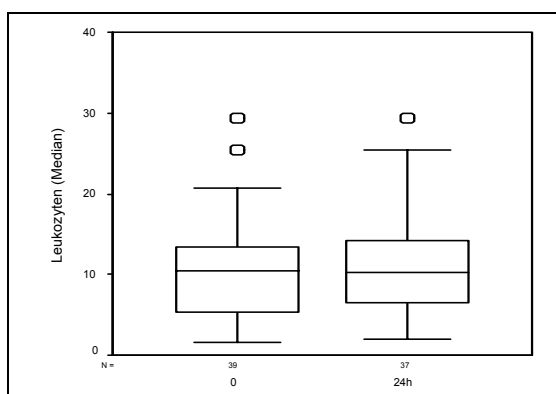


Abb. 31: Peri- und postoperativer Verlauf der Leukozytenzahl in der gesamten Studiengruppe

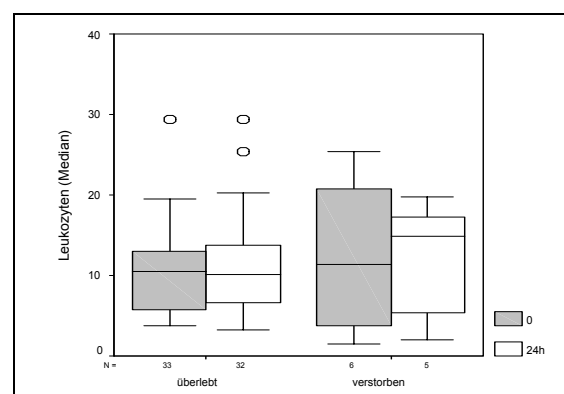


Abb. 32: Peri- und postoperativer Verlauf der Leukozytenzahl bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.)

Weder die CRP-Konzentration noch die Leukozytenzahl zeigten signifikante Veränderungen zwischen dem Ausgangszeitpunkt und nach 24 Stunden (Abb.29 und 31).

Darüber hinaus gab es für beide Parameter zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Es fiel jedoch auf, dass die Messwerte in der Gruppe der Verstorbenen größeren Schwankungen im Vergleich zu den Überlebenden unterlagen (Abb.30 und 32).

3.2.4 Zytokine

Interleukin-6

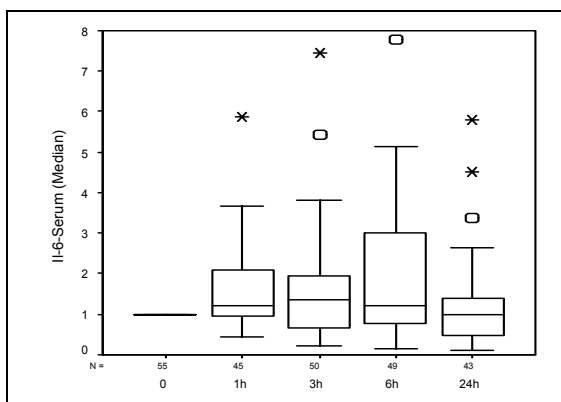


Abb. 33: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen IL-6 Konzentration in der gesamten Studiengruppe

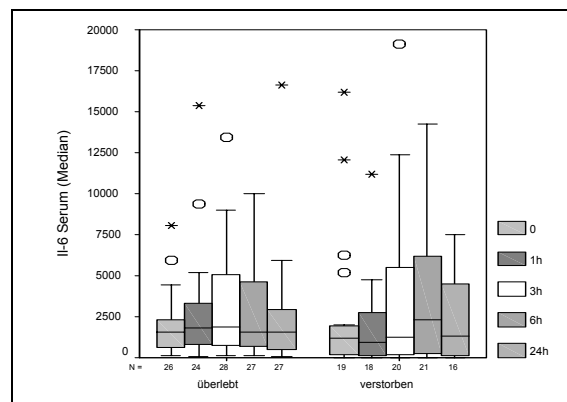


Abb. 34: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen IL-6 Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

Die IL-6 Kinetik des Plasmas zeigte einen signifikanten Anstieg des Medians zwischen dem Ausgangswert vor der Lavage, welcher mit 1 angegeben ist, und einer, drei bzw. sechs Stunden auf 1,2 ($Q_1=0,94$; $Q_3=2,24$) ($p_{0-1h}<0,001$), 1,37 ($Q_1=0,64$; $Q_3=1,96$) ($p_{0-3h}=0,002$) bzw. 1,2 ($Q_1=0,75$; $Q_3=3,1$) ($p_{0-6h}=0,008$). Darüber hinaus gab es einen signifikanten Abfall des Medians zwischen drei und 24 Stunden von 1,37 ($Q_1=0,64$; $Q_3=1,96$) auf 0,98 ($Q_1=0,46$; $Q_3=1,41$) ($p_{3h-24h}=0,038$) sowie zwischen sechs und 24 Stunden von 1,2 ($Q_1=0,75$; $Q_3=3,1$) auf 0,98 ($Q_1=0,46$; $Q_3=1,41$) ($p_{6h-24h}=0,01$) (Abb.33).

Die IL-6 Konzentration unterlag sehr breiten Schwankungen, wobei in Einzelfällen Absolutwerte von bis zu 30000 pg/ml erreicht wurden.

Beim Gruppenvergleich zwischen Überlebenden und Verstorbenen wurden weder für die ermittelten Absolutwerte noch für zwischen zwei Messzeitpunkten berechneten Änderungen signifikante Unterschiede gefunden (Abb.34).

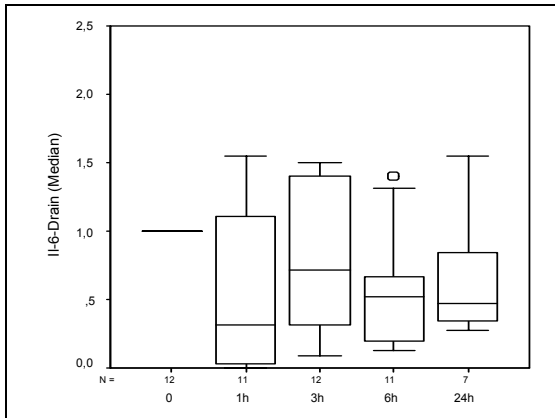


Abb. 35: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen IL-6 Konzentration in der gesamten Studiengruppe

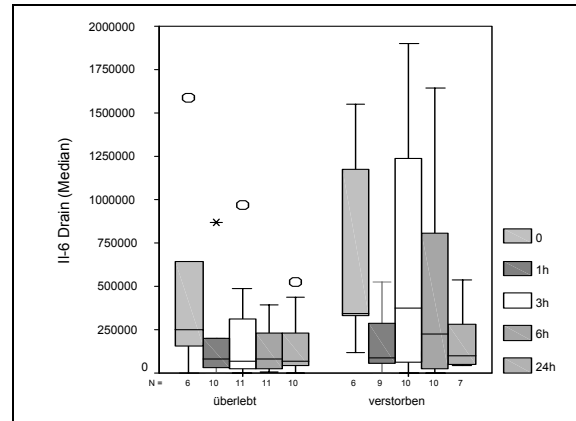


Abb. 36: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen IL-6 Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

Die peritonealen IL-6 Konzentrationen lagen um das 100-1000 -fache über denen des Plasmas. Nach einer Stunde wurde ein Abfall des Medians beobachtet, welcher jedoch nicht signifikant war (Abb.35).

Während des gesamten Messintervalls zeigte die peritoneale IL-6 Konzentration weder für die ermittelten Absolutwerte noch für die berechneten Änderungen signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Es fiel jedoch auf, dass die Konzentrationen bei den Verstorbenen größeren Schwankungen unterlagen (Abb.36).

Interleukin-8

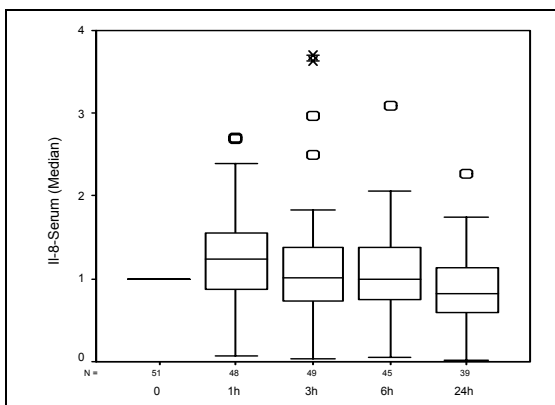


Abb. 37: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen IL-8 Konzentration in der gesamten Studiengruppe

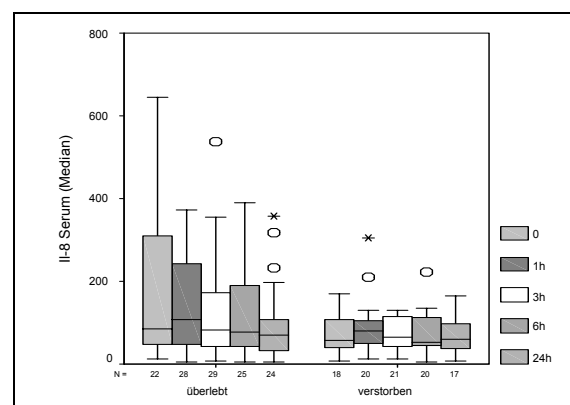


Abb. 38: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen IL-8 Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

Die systemische IL-8 Konzentration zeigte einen signifikanten Anstieg des Medians zwischen dem Ausgangszeitpunkt und nach einer Stunde von 1 auf 1,24 ($Q_1=0,87$; $Q_3=1,57$) ($p=0,004$) (Abb.37).

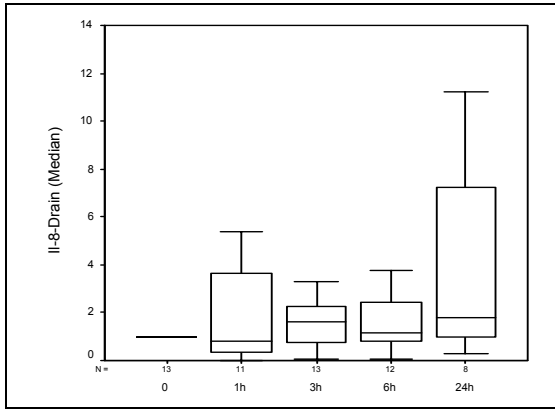


Abb. 39: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen IL-8 Konzentration in der gesamten Studiengruppe

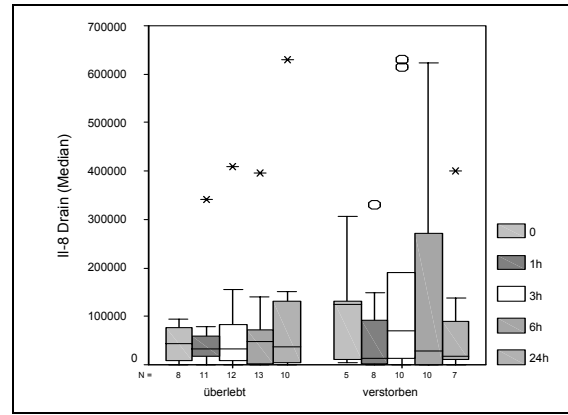


Abb. 40: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen IL-8 Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

Die peritonealen IL-8 Konzentrationen lagen bis um das 300 -fache über denen des Plasmas. Allerdings wurden während des gesamten Messintervalls keine signifikanten Veränderungen im Verlauf beobachtet (Abb.39).

Beim Gruppenvergleich ließen sich weder für systemische noch für intraperitoneale IL-8 Konzentrationen signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen finden (Abb.38 und 40).

Interleukin-10

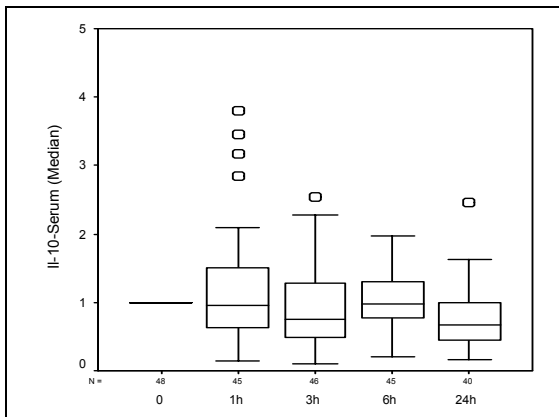


Abb. 41: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen IL-10 Konzentration in der gesamten Studiengruppe

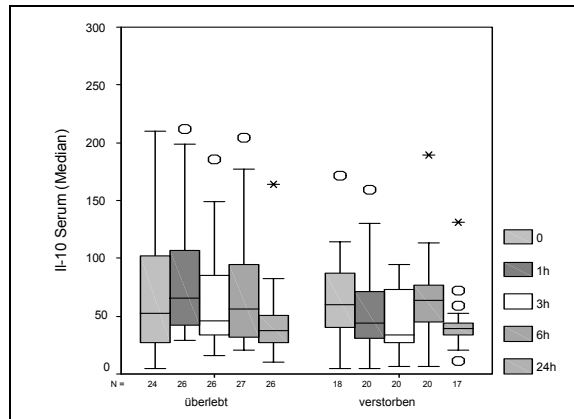


Abb. 42: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen IL-10 Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

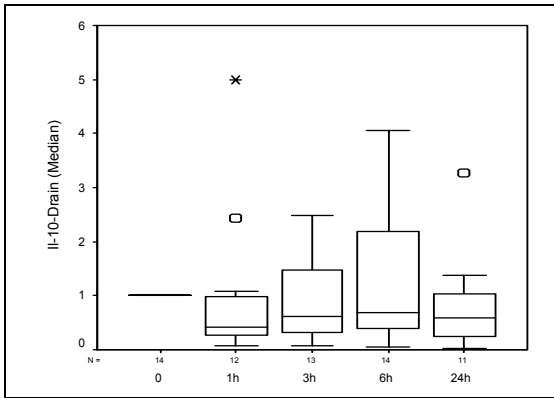


Abb. 43: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen IL-10 Konzentration in der gesamten Studiengruppe

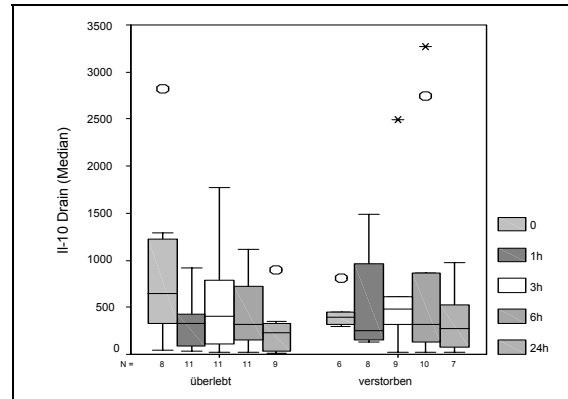


Abb. 44: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen IL-10 Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

Systemische und peritoneale IL-10 Konzentrationen zeigten im gesamten Verlauf keine signifikanten Veränderungen. Die peritonealen Konzentrationen lagen bis um das Zehnfache über denen des Plasmas, wobei Spitzenwerte bis 3000 pg/ml erreicht wurden (Abb.41 und 43).

Während des gesamten Messintervalls konnten weder für systemische noch für peritoneale IL-10 Konzentrationen signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden werden (Abb.42 und 44).

Tumor Nekrose Faktor-alpha

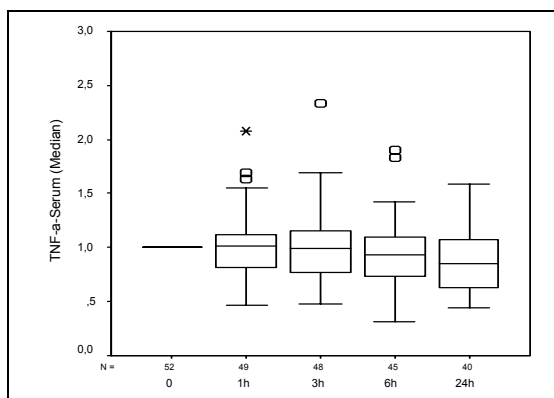


Abb. 45: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen TNF- α Konzentration in der gesamten Studiengruppe

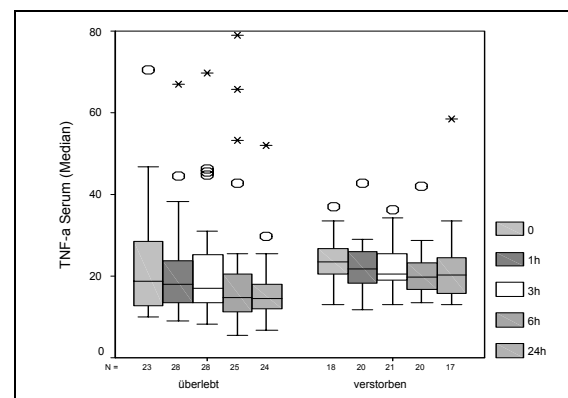


Abb. 46: Peri- und postoperativer Verlauf der systemischen TNF- α Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

Bei der TNF- α Konzentration des Plasmas gab es einen signifikanten Abfall des Medians zwischen dem Ausgangszeitpunkt und nach 24 Stunden von 1 auf 0,85 ($Q_1=0,63$; $Q_3=1,08$) ($p_{0-24h}=0,009$). Darüber hinaus war auch der Abfall zwischen einer und 24 Stunden von 1,02 ($Q_1=0,8$; $Q_3=1,15$) auf 0,85 ($Q_1=0,63$; $Q_3=1,08$) ($p_{1-24h}=0,006$) sowie zwischen drei und 24

Stunden von 0,99 ($Q_1=0,77$; $Q_3=1,16$) auf 0,85 ($Q_1=0,63$; $Q_3=1,08$) ($p_{3-25h}=0,004$) signifikant (Abb.45).

Weder für die ermittelten Absolutwerte noch für die berechneten Änderungen wurden Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden (Abb.46).

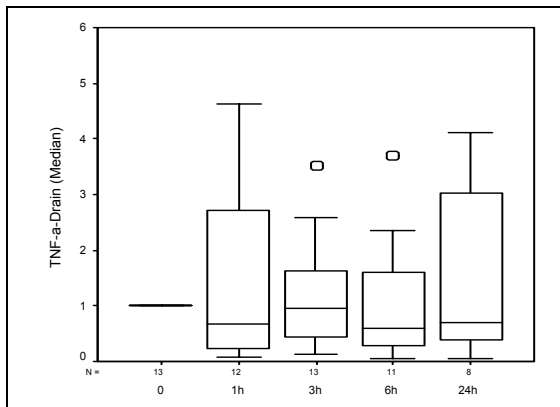


Abb. 47: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen TNF- α Konzentration in der gesamten Studiengruppe

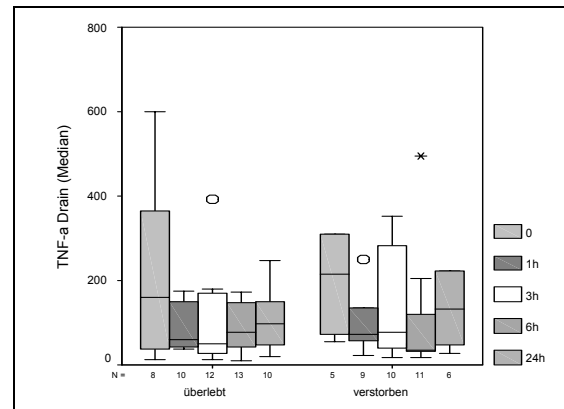


Abb. 48: Peri- und postoperativer Verlauf der peritonealen TNF- α Konzentration bei Überlebenden (li.) und Verstorbenen (re.) in pg/ml

Die peritonealen TNF- α Konzentrationen lagen bis zum Zehnfachen über denen des Plasmas. Jedoch gab es keine signifikanten Veränderungen im Verlauf. Darüber hinaus wurden zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden (Abb.47 und 48).

3.2.5 Korrelationsberechnungen

In dieser Studie gab es zu keinem Messzeitpunkt signifikante Korrelationen zwischen kardiopulmonalen Parametern und Zytokinkonzentrationen sowie zwischen systemischen und intraperitonealen Zytokinkonzentrationen.

3.2.6 Subgruppenanalysen

Einteilung nach der Schwere des operativen Traumas

Da es in dieser Studie deutliche Unterschiede hinsichtlich der Intensität der durchgeführten chirurgischen Interventionen gab, wurden drei Untergruppen in Abhängigkeit von der Schwere des operativen Traumas gebildet.

Gruppe I: Bei den Patienten der Gruppe I erfolgte auf Grund eines Peritonitisverdacht die Erstlaparotomie, die mit größeren chirurgischen Interventionen wie beispielsweise Kolonteilresektionen, der Hartmann-Operation oder Exzisionen von Magen- bzw. Duodenalucera verbunden war. In diese Gruppe konnten sieben Patienten eingeschlossen werden, wobei fünf dieser Patienten im Verlauf infolge der Entwicklung eines Multiorganversagens verstarben.

Gruppe II: Bei den Patienten der Gruppe II waren kleinere chirurgische Interventionen wie Blutstillungen, ausführliche Nekrektomien sowie aufwendige Darmpräparationen erforderlich, wobei sich ein Bauchdeckenverschluss mitunter als sehr schwierig gestaltete. Insgesamt 19 Fälle wurden in diese Gruppe eingeschlossen.

Gruppe III: In der Gruppe III erfolgte lediglich die Durchführung einer einfachen Lavage. Im Anschluss daran wurde die Bauchdecke spannungsfrei mit einem Bauchtuch und einer Folie verschlossen. Insgesamt 39 Fälle konnten dieser Gruppe zugeordnet werden.

In Tabelle 1 wurden die in dieser Studie gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen aufgelistet:

Vergleichsparameter	Gruppe I	Gruppe III	p-Wert
II-6 Serum 1h	2590pg/ml (Q ₁ =2107; Q ₃ =4135)	993pg/ml (Q ₁ =336 ; Q ₃ =2359)	0,04
II-8 Serum 3h	130pg/ml (Q ₁ =94; Q ₃ =217)	67pg/ml (Q ₁ =42 ; Q ₃ =122)	0,044
II-10 Serum 3h	82pg/ml (Q ₁ =46; Q ₃ =702)	39pg/ml (Q ₁ =28 ; Q ₃ =63)	0,036
Δ 3-6h MAP/VP	1 (Q ₁ =-15; Q ₃ =2)	0,5 (Q ₁ =-1; Q ₃ =4,8)	0,02
Δ 3-6h pO ₂ /FiO ₂	-5,7 (Q ₁ =-6; Q ₃ =-1)	1,1 (Q ₁ =-0,9; Q ₃ =2,2)	0,042
Δ 0-1h II-8 Serum	201 (Q ₁ =46; Q ₃ =310)	16 (Q ₁ =11; Q ₃ =32)	0,008
Δ 3-6h II-8 Serum	-22 (Q ₁ =-51; Q ₃ =-9,5)	1,1 (Q ₁ =-11; Q ₃ =14)	0,027

Vergleichsparameter	Gruppe II	Gruppe III	p-Wert
TNF- α Drain 0	47pg/ml (Q ₁ =30; Q ₃ =71)	310pg/ml (Q ₁ =108 ; Q ₃ =392)	0,024
Δ 3-6h MAP/VP	-1 (Q ₁ =-4; Q ₃ =0)	0,5 (Q ₁ =-1; Q ₃ =4,8)	0,019
Δ 0-1h Osmo Serum	5 (Q ₁ =0,25; Q ₃ =8,8)	0 (Q ₁ =-3; Q ₃ =4)	0,038
Δ 0-1h Osmo Drain	8 (Q ₁ =-13; Q ₃ =11)	-12 (Q ₁ =-24; Q ₃ =-4)	0,036

Tab.1

Da lediglich die Gruppe III eine ausreichende Anzahl an Patienten aufwies, erfolgte ausschließlich in dieser Gruppe ein Vergleich der Messwerte bezüglich des Outcomes.

Hierbei wurde beobachtet, dass Osmolarität des Serums bei den Überlebenden nach drei Stunden mit 316 mosmol/l (Q₁=306; Q₃=347) über der Osmolarität der Verstorbenen mit 300 mosmol/l (Q₁=296; Q₃=311) lag (p=0,01). Darüber hinaus zeigte die systemische TNF- α Konzentration nach 24 Stunden einen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden mit 14,9 pg/ml (Q₁=11,5; Q₃=17,5) und Verstorbenen mit 22,5 pg/ml (Q₁=15,4; Q₃=26,9) (p=0,021). Bei der II-6 Konzentration des Plasmas gab es zum Ausgangszeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden mit 1946 pg/ml (Q₁=622; Q₃=3506) und Verstorbenen mit 584 pg/ml (Q₁=54; Q₃=1840) (p=0,041).

Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf

Nachdem zunächst eine Einteilung der Patienten in Abhängigkeit von der Schwere des operativen Traumas erfolgte, wurden im Anschluss daran Subgruppen geformt, welche die Reihenfolge der einzelnen Lavageepisoden berücksichtigen.

Gruppe 1: In diese Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, bei denen auf Grund eines Peritonitisverdacht die Erstlaparotomie erfolgte. Hierzu gehören auch die Patienten, bei denen nach einem Elektiveingriff infolge von postoperativen Anastomoseninsuffizienzen eine erneute Laparotomie notwendig war. Insgesamt 8 Fälle 8 (12,5%) konnten dieser Gruppe zugeordnet werden, wobei das Abdomen dieser Patienten bis zur Revision nach 24-48 Stunden offen blieb.

Gruppe 2: Bei insgesamt drei Patienten (4,7%) erfolgte nach der Laparotomie ein definitiver Bauchdeckenverschluss.

Gruppe 3: Bei insgesamt 9 Patienten (14,1%) wurde die zuletzt durchgeführte Lavage gemessen, die einerseits einen definitiven Bauchdeckenverschluss zur Folge hatte und andererseits beendet werden musste, weil die Bauchhöhle einer Lavage auf Grund von Gewebegranulationen nicht mehr zugänglich war oder weil der Patient verstorben war.

Gruppe 4: In insgesamt 44 Fällen (68,7%) erfolgte ausschließlich eine Abdominallavage während eines Abdomen apertums.

In Tabelle 2 wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zusammengefasst:

Vergleichsparameter	Gruppe 1	Gruppe 4	p-Wert
MAP 15 min	115 (Q ₁ =93; Q ₃ =132)	88 (Q ₁ =80; Q ₃ =100)	0,009
Il-6 Serum 1h	3311pg/ml (Q ₁ =2390; Q ₃ = 5065)	1102pg/ml (Q ₁ =528; Q ₃ =5256)	0,003
Il-6 Serum 3h	4208pg/ml (Q ₁ =2215; Q ₃ =7178)	1176pg/ml (Q ₁ =695; Q ₃ =5028)	0,037
Il-10 Serum 0	163pg/ml (Q ₁ =77; Q ₃ =857)	51,5pg/ml (Q ₁ =26,5; Q ₃ = 85)	0,038
Il-10 Serum 3h	88pg/ml (Q ₁ =48; Q ₃ =823)	30,6pg/ml (Q ₁ =26; Q ₃ =52)	0,001
Leuko 24h	5,1Gpt/l (Q ₁ =2,3; Q ₃ =7,3)	10,4GPT/l (Q ₁ =6,2; Q ₃ =14,3)	0,029
Δ 15 min-24 h MAP/D+F	-3 (Q ₁ =-5,5; Q ₃ =-1)	2 (Q ₁ =-1; Q ₃ =9)	0,009
Δ 1-3h pO ₂ /FiO ₂	-3,1 (Q ₁ =-7,2; Q ₃ =-1,4)	1 (Q ₁ =-1,4; Q ₃ =3,5)	0,045
Δ 3-6h pO ₂ /FiO ₂	-4,7 (Q ₁ =-26; Q ₃ =-0,3)	1 (Q ₁ =-1,2; Q ₃ =2)	0,026
Δ 3-6h Il-8 Serum	-26 (Q ₁ =-286; Q ₃ =-11,2)	5,5 (Q ₁ =-14,5; Q ₃ =16)	0,002
Δ 6-24h Il10 Serum	-39,8 (Q ₁ =-412; Q ₃ =-25)	-18 (Q ₁ =-30,7; Q ₃ =-7)	0,045
Δ 3-6h TNF-α Serum	0,8 (Q ₁ =-11; Q ₃ =5,5)	-1,3 (Q ₁ =3,8; Q ₃ =1,9)	0,036

Vergleichsparameter	Gruppe 2	Gruppe 4	p-Wert
MAP 24h	105 (Q ₁ =93; Q ₃ =125)	90 (Q ₁ =80; Q ₃ =95)	0,008
Il-6 Serum 3h	648pg/ml (Q ₁ =60; Q ₃ =1121)	1176pg/ml (Q ₁ =695; Q ₃ =5028)	0,01
Il-6 Serum 6h	489pg/ml (Q ₁ =83; Q ₃ =1950)	2259pg/ml (Q ₁ =920; Q ₃ =5636)	0,01
Il-6 Serum 24h	470pg/ml (Q ₁ =78; Q ₃ =656)	1602pg/ml (Q ₁ =595; Q ₃ =3348)	0,009
Il-8 Serum 0	46,5pg/ml (Q ₁ =19,3; Q ₃ =98,4)	123pg/ml (Q ₁ =62; Q ₃ =276)	0,049
Il-8 Serum 1h	44,1pg/ml (Q ₁ =24,1; Q ₃ =103,1)	112pg/ml (Q ₁ =71; Q ₃ =307)	0,0045
TNF-α Serum 3h	25,2pg/ml (Q ₁ =16,3; Q ₃ =32,6)	16,8pg/ml (Q ₁ =14,5; Q ₃ =21)	0,041

Δ 3-6h MAP	-10 (Q ₁ =-17,5; Q ₃ =-5)	2,5 (Q ₁ =-10; Q ₃ =7,5)	0,025
Δ 6-24h MAP	15 (Q ₁ =12,5; Q ₃ =45)	0 (Q ₁ =-6,7; Q ₃ =10)	0,0003
Δ 3-6h MAP/VP	-2 (Q ₁ =-8; Q ₃ =-1,5)	0 (Q ₁ =-1; Q ₃ =3)	0,0067
Δ 6-24h MAP/VP	7 (Q ₁ =2; Q ₃ =75,5)	0 (Q ₁ =-1; Q ₃ =2)	0,0049
Δ 0-24h CRP	-65 (Q ₁ =-61; Q ₃ =-37)	5 (Q ₁ =-17; Q ₃ =23)	0,043

Tab. 2

Da lediglich die Gruppe 4 (Patienten mit einfacher Lavage) eine ausreichende Anzahl an Fällen aufwies, wurden ausschließlich diese Patienten hinsichtlich des Outcomes weiteruntersucht.

Die Osmolarität des Serums lag bei den Überlebenden sowohl nach drei als auch nach 24 Stunden mit 309 mosmol/l (Q₁=306; Q₃=338) und 318 mosmol/l (Q₁=303; Q₃=337) signifikant über der Osmolarität der Verstorbenen mit 300 mosmol/l (Q₁=294; Q₃=315) (p_{3h}=0,006) und 302 mosmol/l (Q₁=296; Q₃=308) (p_{24h}=0,025). Darüber hinaus gab es zum Ausgangszeitpunkt einen signifikanten Unterschied der peritonealen Osmolarität mit 332 mosmol/l (Q₁=314; Q₃=345) bei den Überlebenden gegenüber 307 mosmol/l (Q₁=299; Q₃=319) bei den Verstorbenen (p=0,009).

Die systemische Il-10 Konzentration lag nach drei Stunden in der Gruppe der Überlebenden mit 40 pg/ml (Q₁=35; Q₃=72) signifikant über der der Verstorbenen mit 29,7 pg/ml (Q₁=26,1; Q₃=37,4) (p=0,04).

Des Weiteren wurde nach sechs Stunden ein signifikanter Unterschied der systemischen TNF-α Konzentration mit 14 pg/ml (Q₁=10,8; Q₃=20,1) bei den Überlebenden gegenüber 18,9 pg/ml (Q₁=16,7; Q₃=22,5) (p=0,041) bei den Verstorbenen gefunden.

4 Diskussion

4.1 Flüssigkeitsabsorption und Säure-Basen-Monitoring

Die Etappenlavage gilt heute als etablierte Therapiemaßnahme bei der Behandlung schwerer Formen von Peritonitis. Um ein effektives Behandlungsergebnis zu erzielen sind allerdings große Mengen an Spülflüssigkeit notwendig. Jedoch existieren bisher kaum Daten über das potentielle Risiko einer Flüssigkeitsabsorption und den daraus resultierenden Elektrolytverschiebungen und Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes. So wird nur

nebenbei über Flüssigkeitsabsorption und Kaliumverlust während eines solchen chirurgischen Manövers berichtet (75).

Im Gegensatz zur Flüssigkeitsabsorption während der EL ist die Absorption bei Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse ein bekanntes Phänomen. So kommt es durch Steigerung des intraperitonealen Dialysatvolumens zu einer Zunahme des intraabdominellen hydrostatischen Druckes, welcher schließlich eine gesteigerte Flüssigkeitsabsorption zur Folge hat (40).

Da die Flüssigkeitsabsorption unter anderem erheblich von der Länge der Spülzeit abhängt, scheint sie möglicherweise bei der EL nur eine untergeordnete Rolle zu spielen (40).

Im Falle einer vollständigen Absorption größerer Mengen isotonischer Kochsalzlösung während der Etappenlavage wäre ähnlich wie nach der Infusionstherapie, die Entwicklung einer hyperchlorämischen Azidose zu erwarten gewesen (56,74).

Die Messergebnisse dieser Studie könnten jedoch auf Grund der verschiedenen Infusionslösungen, welche die Patienten während der Lavage erhielten, beeinflusst sein. So war neben der perioperativen Substitution kristalliner und kolloidaler Lösungen in bestimmten Fällen auch die Gabe von Fresh Frozen Plasma sowie Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Da jedoch in dieser Studie der Säure-Basen-Status nach Transfusionen nicht weiterverfolgt werden sollte, wurden Patienten, die große Mengen an Blutkomponenten bzw. Plasmaderivaten erhielten, retrospektiv ausgeschlossen.

4.1.1 Natrium und Chlorid

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe hatten die Patienten aus der Studiengruppe zu allen Messzeitpunkten höhere Natrium- und Chloridionenkonzentrationen. Ursächlich hierfür könnte die Flüssigkeitstherapie der auf der Intensivstation behandelten Patienten sein, welche oft aus hypernatriämischen und hyperchlorämischen Infusionslösungen bestand.

In der Studiengruppe wurde außerdem nach 15 Minuten ein kleiner, jedoch signifikanter Anstieg der Chloridionenkonzentration gefunden. Da im Falle einer Flüssigkeitsabsorption allerdings erheblichere Konzentrationsveränderungen zu erwarten gewesen wären, scheint dieser dezente Anstieg auf andere Faktoren, wie beispielsweise die perioperative Infusionstherapie mit isotonischer Kochsalzlösung, zurückzuführen zu sein.

Über einen Anstieg der Chloridionenkonzentration nach Infusion großer Mengen isotonischer Kochsalzlösung berichteten bereits **Scheingraber** und Mitarbeiter, wobei auch diese Autoren als Ursache die unphysiologische hohe Menge an Chloridionen in der Kochsalzlösung sahen (56).

4.1.2 Kalium

Über einen Kaliumionenverlust während der Etappenlavage wurde bereits von **Winkeltau** und Mitarbeitern berichtet (75).

Auch in dieser Studie war ein Abfall der Kaliumionenkonzentration nach 15 Minuten zu beobachten, über dessen Ätiologie sich allerdings nur spekulieren lässt.

So kann es sich einerseits um einen echten Kaliumverlust auf Grund der gesteigerten Permeabilität des Peritoneums bei intraabdominalen Infektionen handeln, andererseits könnte der Abfall der Kaliumionenkonzentration auch aus einem Dilutionseffekt unter der perioperativen Infusionstherapie resultieren (63,80).

Im Gegensatz dazu ist eine infolge von Flüssigkeitsabsorption bedingte Dilution der Kaliumkonzentration während der Etappenlavage auf Grund der nur geringen Veränderungen der Chloridionenkonzentration eher unwahrscheinlich.

4.1.3 Laktat

Während der Etappenlavage kam es in der Studiengruppe zu einem kleinen, jedoch signifikantem Anstieg der Laktationenkonzentration.

Ein Laktatanstieg ist in erster Linie Folge einer Minderperfusion auf Grund hypotoner Kreislaufverhältnisse (MODS). So führt das hierdurch bedingte verminderte Sauerstoffangebot zu einer Aktivierung der anaeroben Glykolyse, welche eine Steigerung der Laktatsynthese zur Folge hat. Darüber hinaus kann es während einer Sepsis auch ohne das Vorliegen einer Gewebshypoxie zu einer Erhöhung des Blutlaktatspiegels kommen. Ursächlich hierfür scheint eine Störung bzw. Inaktivierung der Pyruvatdehydrogenase, einem Enzym der aeroben Glykolyse, zu sein (72).

Auch die Funktion der Leber spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Laktationenkonzentration im Plasma. So führen ein verminderter Sauerstofftransport zur Leber infolge einer Hypoxie oder ein verminderter Blutfluss zu einer Einschränkung der Laktatclearance (53,66).

Schließlich kann ein Anstieg der Laktationenkonzentration zur Ausbildung einer Laktazidose führen, die nicht selten während einer Sepsis beobachtet wird (11).

Im Gegensatz zu der Studiengruppe gab es bei den Patienten aus der Kontrollgruppe trotz des in der Regel länger andauernden Eingriffes keine signifikanten Änderungen der Laktationenkonzentration im Verlauf. Dieses Ergebnis deutet somit auf die besseren Kreislaufverhältnisse in der Kontrollgruppe hin.

4.1.4 Proteine

Trotz der häufigen Verabreichung von Fresh Frozen Plasma wurde in der Studiengruppe ein Abfall der Gesamtproteinkonzentration beobachtet. Im Gegensatz dazu blieb die Proteinkonzentration in der Kontrollgruppe nahezu unverändert. Die Ergebnisse dieser Studie weisen somit auf eine erhöhte Permeabilität des Peritoneums während einer intraabdominalen Infektion hin, die bereits in der Literatur beschrieben wurde (63,80).

Steinhauer und Mitarbeiter fanden bei Patienten mit CAPD-bedingter Peritonitis eine gesteigerte Permeabilität für Gesamtproteine sowie für β_2 -Mikroglobulin, Albumin, IgG und α_2 -Makroglobulin. Darüber hinaus konnten diese Autoren einen Anstieg der intraperitonealen Prostaglandine, insbesondere der vasodilatatorisch wirksamen beobachten, wobei es eine positive Korrelation zwischen der peritonealen Prostaglandinsynthese und der Permeabilität für Gesamtproteine gab. Interessanterweise kam es nach intraperitonealer Gabe von Indometacin durch die Inhibierung der Prostaglandinsynthese zu einem verminderten Proteinverlust (63).

Die Permeabilität des Peritoneums wird jedoch auch durch andere Mediatoren, wie beispielsweise durch die Zytokine beeinflusst. So fanden **Zemel** und Mitarbeiter in der Akutphase einer CAPD-bedingten Peritonitis neben dem Anstieg der vasodilatatorisch wirksamen Prostaglandine signifikant höhere TNF- α und Il-6 Konzentrationen im Vergleich zu den peritonitisfreien Phasen (80).

Neben der gesteigerten Permeabilität des Peritoneums, die einen echten Proteinverlust nach sich zieht, hat allerdings auch die durch die perioperative Infusionstherapie bedingte Dilution des Plasmas einen Abfall der Proteinkonzentration zur Folge (23,43).

4.1.5 pH und pCO₂

Während des gesamten Untersuchungsintervalls lag der Kohlendioxidpartialdruck in der Studiengruppe über dem der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis deutet somit auf die schlechteren Ventilationsverhältnisse von Patienten mit intraabdominalen Infektionen hin. Darüber hinaus gab es innerhalb der Studiengruppe einen kontinuierlichen Anstieg des pH-Wertes, welcher auf den gleichzeitigen Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes zurückgeführt werden kann und somit primär respiratorischen Ursprungs ist. Dabei liegt die Ursache für den Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes in erster Linie in der im Operationssaal

stattfindenden Ventilationsumstellung auf einen höheren Beatmungsdruck sowie höhere Atemfrequenzen.

4.1.6 Berechnung der Stewart-Variablen (Differenz der starken Ionen (SID), schwache Säuren (A_{tot}) und theoretische Bikarbonatkonzentration (Bic)

Die weitere Analyse des Säure-Basen-Haushaltes während der Etappenlavage erfolgte mit Hilfe des Stewart-Modells. In diesem Zusammenhang wurden die Differenz der starken Ionen, die Gesamtmenge an schwachen Säuren sowie die theoretische Bikarbonatkonzentration bestimmt.

Die SID-Veränderungen in der Studiengruppe während der Etappenlavage waren minimal, jedoch statistisch signifikant. Dabei ließ sich der in der Studiengruppe beobachtete Abfall der SID einerseits auf den Anstieg der Anionen Chlorid und Laktat und andererseits auf den Abfall der Kaliumionenkonzentration zurückführen.

Einen Abfall der SID konnten auch **Scheingraber** und Mitarbeiter nach Infusionen großer Mengen isotonischer Kochsalzlösung bei Patientinnen, die sich gynäkologischen Eingriffen unterziehen mussten, beobachten. In diesem Fall lag die Hauptursache in einem Anstieg der Chloridionenkonzentration, welcher auf die unphysiologisch hohe Menge an Chloridionen in der Kochsalzlösung zurückzuführen war. Im Gegensatz dazu blieb die SID nach der Infusion von Ringer-Laktat-Lösung nach einem leichten initialen Abfall nahezu konstant (56).

Während der Etappenlavage kam es bedingt durch den Abfall der Gesamtproteinkonzentration zu einem Abfall der schwachen Säuren. Unter Anwendung des Stewart-Modells wäre hierunter ein Anstieg der Bikarbonatkonzentration zu erwarten gewesen (64). So führt beispielsweise ein Abfall der Plasmaalbuminkonzentration von 1 g/dl zu einem Anstieg der Bikarbonatkonzentration um 3,4 mmol/l (43).

In dieser Studie wurde jedoch ein leichter Abfall der theoretischen Bikarbonatkonzentration gefunden. Ursächlich hierfür könnte der im Vergleich zur Gesamtproteinkonzentration stärker ausgeprägte Abfall der SID sein.

Im Gegensatz dazu zeigte die nach Henderson-Hasselbalch gemessene Bikarbonatkonzentration nach 15 Minuten einen signifikanten Anstieg. Da diese Gleichung jedoch lediglich die Variablen des Kohlensäure/ Bikarbonatpuffersystems enthält und somit die Änderungen von Elektrolyten und Proteinen im Plasma nicht berücksichtigt, ist dieser Unterschied nicht erklärbar.

Anhand dieser Messergebnisse konnte eine Flüssigkeitsabsorption während der Etappenlavage mit durchschnittlich fünf Litern weitestgehend ausgeschlossen werden. Da die Flüssigkeitsabsorption unter anderem erheblich von der Länge der Spülzeit abhängt, und die EL in der Regel ein Eingriff von kurzer Dauer ist, lässt sich dieses Ergebnis somit gut nachvollziehen (40).

Eine Absorption isotonischer Kochsalzlösung hätte zu größeren Elektrolytverschiebungen insbesondere zu einem ausgeprägteren Anstieg der Chloridionenkonzentration geführt. Unter Anwendung des Stewart-Modells hätte dies wiederum, wie nach Infusionstherapie größerer Mengen isotonischer Kochsalzlösung, einen deutlichen Abfall der SID und daraus resultierend einen Abfall der Bikarbonatkonzentration zur Folge gehabt.

Trotz dieser Ergebnisse sollte in Fällen, in denen mehr Spülflüssigkeit verwendet wird, ein Monitoring der Säure- Base regulierenden Variablen erfolgen.

Des Weiteren sollte während der Etappenlavage die Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration erfolgen. So wird in der Literatur über die Entwicklung einer metabolischen Alkalose infolge einer Hypoproteinämie berichtet (19,22,23). Da während einer intraabdominalen Infektion die Permeabilität des Peritoneums gesteigert ist, sind diese Patienten hinsichtlich eines Proteinverlustes besonders gefährdet (63,80). Die Konsequenz, die sich aus dem Proteinverlust und der daraus resultierenden metabolischen Alkalose ergäbe, wäre eine Hypoventilation als Kompensationsmechanismus. Hierdurch würde wiederum die Entwöhnung dieser Patienten von der maschinellen Beatmung zusätzlich erschwert.

4.2 Zytokinmonitoring und Monitoring der kardiopulmonalen Parameter

In dieser Studie erfolgte bei Patienten mit diffuser sekundärer Peritonitis die Messung systemischer und intraperitonealer Zytokinkonzentrationen während und nach der Etappenlavage.

Hierbei wurden zu allen Messzeitpunkten sowohl im Plasma als auch intraabdominal stark erhöhte Zytokinkonzentrationen gefunden und somit die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse bestätigt (20,42,51,54,80).

Bei den systemischen Zytokinkonzentrationen fiel im Messintervall zunächst ein intermittierender Anstieg auf, welcher für Interleukin-6 und Interleukin-8 signifikant war. Dieser ist in erster Linie auf die Etappenlavage selbst zurückzuführen. So wurde bereits von verschiedenen Autoren über einen Anstieg von Zytokinkonzentrationen nach operativen Eingriffen berichtet (3,37,46,52). Dabei stellt die Manipulation der Bauchhöhle einen Stimulus

dar, der zu einer Steigerung von systemischer und intraperitonealer Inflammationsantwort führt (54).

Darüber hinaus ist bekannt, dass die Höhe des postoperativen Zytokinanstieges u.a. von der Schwere des operativen Traumas abhängt (3,46,52). Da Interleukin-6 von den meisten Geweben freigesetzt wird, stellt es ein Maß für die Größe des Gewebeschadens dar (3).

Um die unterschiedlichen chirurgischen Eingriffe besser nach ihrer Intensität beurteilen zu können, erfolgte in dieser Studie eine Einteilung in Subgruppen.

So waren die Patienten mit einem Abdomen apertum, bei denen ausschließlich eine einfache Lavage durchgeführt wurde, einem geringeren operativen Trauma ausgesetzt als Patienten mit Erstlaparotomien oder Patienten mit kleineren chirurgischen Prozeduren wie Nekrektomien oder Blutstillungen.

Trotz der wenigen signifikanten Ergebnisse innerhalb der Subgruppenanalyse, welche in erster Linie auf die z.T. geringen Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen zurückzuführen sind, ließ sich der in der Literatur bereits beschriebene Zusammenhang zwischen der Höhe des Zytokinanstieges und dem operativen Trauma auch in dieser Studie nachvollziehen (3,46,52).

Im weiteren Verlauf zeigten die systemischen Zytokinkonzentrationen einen Abfall, welcher für Interleukin-6 signifikant war. Ursächlich hierfür ist in erster Linie der Wegfall des operativen Traumas durch die Etappenlavage selbst.

Übereinstimmend mit den Daten der Literatur lagen die peritonealen Zytokinkonzentrationen auch in dieser Studie um ein Vielfaches über denen des Plasmas (35,58).

Obwohl keine signifikanten Messergebnisse gefunden wurden, deutete sich zunächst ein gemeinsamer Trend in Form eines intermittierenden Abfalls der peritonealen Zytokinkonzentrationen an. Dieser ist in erster Linie auf die durch die Lavageflüssigkeit bedingte Dilution des Peritonealexsudates zurückzuführen und wird durch den gleichzeitigen Abfall der intraperitonealen Osmolarität unterstrichen.

Über einen intermittierenden Abfall intraperitonealer Zytokinkonzentrationen berichten auch **Fröhlich** und Mitarbeiter. Bei insgesamt 21 Patienten mit sekundärer Peritonitis kam es postoperativ zunächst zu einem Abfall intraperitonealer Il-8 und TNF- α Konzentrationen. Jedoch wiesen die Autoren dieser Studie auf das rasche Wiedererreichen präoperativer Werte hin (24).

4.2.1 Zytokinkinetik und Outcome

Ein wichtiges Ziel dieser Studie war zu prüfen, ob die Höhe peritonealer und systemischer Zytokinkonzentrationen während der Etappenlavage das Outcome von Patienten mit Peritonitis beeinflusst. Dieser Zusammenhang wurde erstmalig von **Holzheimer** und Mitarbeitern untersucht. Bei insgesamt 17 Patienten mit diffuser Peritonitis erfolgte perioperativ die Bestimmung peritonealer und systemischer Il-6 und TNF- α Konzentrationen. Dabei wiesen die Verstorbenen während der letzten Laparotomie signifikant höhere systemische TNF- α und Il-6 Konzentrationen im Vergleich zu den Überlebenden auf. Darüber hinaus beobachtete man bei den Überlebenden im Verlauf einen signifikanten Abfall der intraperitonealen TNF- α Konzentration, während diese in der Gruppe der Verstorbenen erhöht blieb (35).

Im Gegensatz dazu fanden **Fröhlich** und Mitarbeiter während ihrer perioperativen Messungen intraperitonealer und systemischer TNF- α und Il-8 Konzentrationen bei Patienten mit schwerer sekundärer Peritonitis keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen (24).

Verglichen mit den Studien von **Fröhlich** und **Holzheimer** wurden in dieser Studie Subgruppen in Abhängigkeit von der Schwere des operativen Traumas sowie nach der Reihenfolge der Lavagen geformt.

Da jedoch nur die Gruppe, in welcher lediglich die Durchführung einer einfachen Lavage erfolgte, eine ausreichende Anzahl an Fällen aufwies, wurden die Messwerte bezüglich des Outcomes ausschließlich in dieser Gruppe weiter untersucht.

Hierbei konnten für die im Rahmen dieser Studie bestimmten peritonealen und systemischen Zytokinkonzentrationen keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden werden.

4.2.2 Konventionelle Parameter

CRP und Leukozyten

Obwohl die CRP Konzentration zu beiden Messzeitpunkten deutlich erhöht war, konnten keine signifikanten Unterschiede im Verlauf beobachtet werden.

Da in der Literatur bereits über einen verzögerten Anstieg der CRP-Konzentration, insbesondere im Vergleich zur Interleukin-6 Konzentration, berichtet wurde, lässt das Ergebnis dieser Studie vermuten, dass die CRP Konzentration zur Verlaufsbeurteilung eines akuten Inflammationszustandes eher ungeeignet ist (3,46,77).

Darüber hinaus stellten **Ohzato** und Mitarbeiter fest, dass die CRP-Konzentration nach Elektiveingriffen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion signifikant unter der von Patienten mit normaler Leberfunktion lag, während die Il-6 Konzentration unabhängig davon war (46).

Um den Einfluss einer Leberfunktionseinschränkung auf die CRP- und Il-6 Synthese zu prüfen, untersuchten **Wortel** und Mitarbeiter in ihrer Studie ein Patientenkollektiv, welches einerseits aus Pankreatoduodenektomien und andererseits aus Hemihepatektomien bestand. Auch hier konnte beobachtet werden, dass der CRP-Anstieg nach Hemihepatektomien auf Grund der eingeschränkten Leberfunktion blander ausfiel, während die Il-6 Konzentration einen ähnlichen Verlauf wie nach Pankreatoduodenektomien zeigte (77).

Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, dass Il-6 als Hepatozyten stimulierender Faktor fungiert, welcher die CRP-Synthese induziert (46).

Hinsichtlich der Früherkennung postoperativer Komplikationen nach Elektiveingriffen scheint die CRP-Konzentration den Zytokinen ebenfalls unterlegen zu sein. So fanden **Baigrie** und Mitarbeiter bei Patienten, die nach Aortenaneurysmaoperationen Komplikationen entwickelten, eine frühzeitig erhöhte und verlängerte Zytokinantwort, während die CRP-Konzentration diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zeigte (3).

Ähnlich wie bei der CRP-Konzentration zeigte die Leukozytenzahl trotz erhöhter Messwerte keine signifikanten Veränderungen im Verlauf. Dieses Ergebnis kann unter anderem dadurch begründet werden, dass es sich hierbei um einen eher unspezifischen Inflammationsparameter handelt, dessen Kinetik durch viele Faktoren beeinflusst wird.

Osmolarität

Während der Messungen konnte ein intermittierender Abfall der intraperitonealen Osmolarität bis sechs Stunden nach der Etappenlavage beobachtet werden. Dieser lässt sich in erster Linie auf die durch die Spülflüssigkeit bedingte Dilution des Peritonealexsudates zurückzuführen. Nachdem das verdünnte Sekret mehrere Stunden über Drainagen abfließen konnte, erreichte die Osmolarität nach 24 Stunden schließlich wieder den Ausgangswert.

Im Gruppenvergleich wurde festgestellt, dass die intraperitoneale Osmolarität bei den Verstorbenen sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch nach 24 Stunden unter der Osmolarität der Überlebenden lag. Eine Erklärung hierfür könnten die etwas höheren

Spülmengen in der Gruppe der Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden sein, wobei dieser Unterschied allerdings nicht signifikant war.

Im Gegensatz zu der peritonealen Osmolarität zeigte die Osmolarität des Serums keine signifikanten Veränderungen während der Etappenlavage. Da im Falle einer Flüssigkeitsabsorption ein Abfall der intraplasmatischen Osmolarität zu erwarten gewesen wäre, konnte dieses Phänomen während der Etappenlavage weitestgehend ausgeschlossen werden. Die Ursache hierfür könnte in der Kürze des Eingriffes liegen. So ist bekannt, dass die Flüssigkeitsabsorption unter anderem erheblich von der Länge der Spülzeit abhängt (40). Während der Messungen fiel auf, dass die Osmolarität des Serums bei den Verstorbenen zu fast allen Messzeitpunkten unter der der Überlebenden lag. Dies könnte damit erklärt werden, dass die Gruppe der Verstorbenen auf Grund der drohenden Kreislaufdekompensation u.a. größere Mengen an Infusionslösungen erhielt.

4.2.3 Kardiorespiratorische Parameter

Um die Auswirkungen der Etappenlavage bezüglich der Vitalfunktionen zu prüfen, erfolgte in dieser Studie perioperativ die Messung der kardiopulmoalen Parameter. Hierbei konnten sowohl für den mittleren arteriellen Druck als auch für den Quotienten aus mittlerem arteriellen Druck und der Menge an verabreichten vasokonstriktiv wirksamen Substanzen keine signifikanten Veränderungen im Verlauf beobachten werden.

Im Gegensatz dazu kam es nach 15 Minuten bei dem in dieser Studie formulierten Quotienten, welcher die Abhängigkeit des mittleren arteriellen Druckes von der Gabe vasokonstriktiv wirksamer Substanzen einerseits sowie der Flüssigkeitssubstitution andererseits ausdrückt, zu einem signifikanten Abfall. Da sich dieser Parameter nach 24 Stunden allerdings wieder stabilisierte, konnte somit demonstriert werden, dass man durch perioperative Flüssigkeitssubstitution während der Etappenlavage in der Lage ist, die hämodynamischen Parameter konstant zu halten.

Zur Beurteilung der Lungenfunktion wurde der Horovitz-Quotient hinzugezogen. Dieser zeigte nach 15 Minuten einen intermittierenden Abfall, welcher in erster Linie auf die im Operationssaal stattfindende Umstellung des Beatmungsgerätes auf einen höheren Sauerstoffgehalt zurückzuführen war.

Neben der Untersuchung der Vitalfunktionen im Gesamtkollektiv erfolgte auch ein Vergleich der kardiopulmonalen Parameter zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Hierbei fanden sich jedoch zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede.

Anhand dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Vitalfunktionen durch die Etappenlavage kaum beeinträchtigt werden.

Zu dieser Aussage kamen auch **Götz** und Mitarbeiter, die bei 16 Patienten in insgesamt 92 Etappenlavageepisoden perioperativ die Bestimmung kardiopulmonaler Parameter durchführten. Neben einem stabilen mittleren arteriellen Druck und Horovitz-Quotienten zeigten in dieser Studie auch Herzfrequenz und zentralvenöser Druck keine signifikanten Veränderungen während der Etappenlavage (27).

Im Gegensatz dazu beobachteten **Sautner** und Mitarbeiter während ihrer perioperativen Messungen der kardiopulmonalen Parameter bei Patienten mit Peritonitis eine hämodynamische Instabilität, die durch einen signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Druckes, des pulmonal- kapillären Verschlussdruckes sowie durch einen signifikanten Anstieg an verabreichten vasokonstriktiv wirksamen Substanzen charakterisiert wurde. Jedoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass es sich hierbei nicht wie in dieser oder der Studie von Götz um einfache Etappenlavageepisoden handelte, sondern dass in diesem Fall die Revisionen erst erfolgten, nachdem sich der klinische Zustand der Patienten akut verschlechterte. Dabei gehen Sautner und Mitarbeiter davon aus, dass die Manipulation der bereits infizierten Bauchhöhle zu einer Steigerung der peritonealen und systemischen Inflamationsantwort zu führt (54). Auf Grund der hierdurch bedingten vermehrten Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wie beispielsweise den Zytokinen und den Prostaglandinen, die eine zell- und eiweißreiche Exsudation in den submesothelialen Raum zur Folge hat, lässt sich somit der gesteigerte Volumenbedarf dieser Patienten gut erklären.

4.2.4 Zusammenhang zwischen kardiopulmonalen Parametern und Zytokinkonzentrationen sowie zwischen systemischen und intraperitonealen Zytokinkonzentrationen

Um den Zusammenhang zwischen kardiopulmonalen Parametern und Zytokinkonzentrationen sowie den Zusammenhang zwischen systemischen und intraperitonealen Zytokinkonzentrationen genauer zu untersuchen, wurden Korrelationsberechnungen durchgeführt.

Während des gesamten Untersuchungsintervalls konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen kardiopulmonalen Parametern und Zytokinkonzentrationen beobachtet werden. Die Ergebnisse dieser Studie stehen somit im Gegensatz zu der Studie von **Sautner** und Mitarbeitern, die bei Patienten mit diffuser Peritonitis eine hohe negative Korrelation zwischen der systemischen Il-6 Konzentration in der frühen postoperativen Periode und dem

mittleren arteriellen Druck nach drei und sechs Stunden feststellten. Dabei betonten die Autoren außerdem, dass sich der postoperative Il-6 Anstieg vor der Hypotension einstellte (54).

Darüber hinaus wurden auch zwischen systemischen und intraperitonealen Zytokinkonzentrationen keine signifikanten Korrelationen gefunden. Dieses Ergebnis unterstreicht somit die Aussage von **Fröhlich** und Mitarbeitern, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen intraperitonealen und systemischen Zytokinkonzentrationen bei Patienten mit Peritonitis beobachten konnten (24).

Im Gegensatz zur „Spill over“ Theorie könnte die in dieser Studie beobachtete Zytokinkinetik folgendermaßen erklärt werden. Durch das chirurgische Trauma kam es zunächst zu einem intermittierenden Anstieg der systemischen Il-6 Konzentration, während die peritoneale Il-6 Konzentration zwischenzeitlich auf Grund der durch die Lavageflüssigkeit bedingten Dilution des Peritonealexsudates einen Abfall zeigte. Dieser Dilutionseffekt wurde durch den gleichzeitigen Abfall der intraperitonealen Osmolarität unterstrichen.

Das gegensätzliche Verhalten von systemischen und peritonealen Zytokinkonzentrationen lässt daher vermuten, dass systemische und peritoneale Zytokinantwort während der Etappenlavage unabhängig und kompartimentalisiert voneinander ablaufen.

Anhand der in dieser Studie gefundenen Ergebnisse konnte demonstriert werden, dass Zytokine trotz ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften verglichen mit herkömmlichen Parametern wie dem CRP kein neues diagnostisches Mittel zur Behandlungsentscheidung bei Patienten mit schwerer diffuser Peritonitis spielen.

Über dies hinaus war die Messung peritonealer Zytokinkonzentrationen mit vielen Problemen behaftet. So wurden stark erhöhte peritoneale Zytokinkonzentrationen gefunden, die sehr breiten Schwankungen unterlagen und erst nach mehrfacher Verdünnung gemessen werden konnten. Daher muss an dieser Stelle unbedingt auf die Möglichkeit eines Dilutionsfehlers hingewiesen werden.

Des Weiteren könnten die zu den jeweiligen Messzeitpunkten bestimmten intraabdominalen Zytokinkonzentrationen durch das Verrutschen der Drainagen, über welche das Peritonealexsudat entnommen wurde, nicht immer die aktuellen Zytokinkonzentrationen am Inflammationsort repräsentieren.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen jedoch ganz im Gegensatz zu dem postoperativen Zytokinmonitoring nach Elektiveingriffen zur Früherkennung intraabdominaler Komplikationen.

So konnten **van Berge** und Mitarbeiter bei Patienten, die sich gastriontestinalen Eingriffen unterziehen mussten, mindestens ein bis drei Tage vor Manifestation der postoperativen Komplikationen einen zweiten Anstieg der peritonealen TNF- α Konzentration finden (69).

Darüber hinaus beobachteten **Herwig** et al. bei Patienten, die Anastomoseninsuffizienzen nach kolorektalen Eingriffen entwickelten, einen erneuten Anstieg der peritonealen Il-6 Konzentration, während die Il-6 Konzentration bei den Patienten ohne postoperative Komplikationen kontinuierlich fiel (32).

Schließlich konnten auch **Baigrie** und Mitarbeiter bei ihren postoperativen Zytokinbestimmungen nach Aortenaneurysaperationen im Falle von Komplikationen eine größere und verlängerte systemische Il-6 Antwort beobachten. Im Gegensatz dazu kam es nach einem komplikationslosen postoperativen Verlauf zu einem raschen Abfall der Il-6 Konzentration (3).

4.3 Zusammenfassung

Die Behandlung der Peritonitis stellt heute nach wie vor eine große Herausforderung für den Chirurgen dar, wobei sich in den letzten Jahren zunehmend die Etappenlavage bei der Therapie schwerer Formen von Peritonitis etablierte (10).

Von November 1998 bis Dezember 1999 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 19 Patienten mit diffuser sekundärer Peritonitis in insgesamt 75 Etappenlavageepisoden hinsichtlich pathophysiologischer Veränderungen in der perioperativen Periode untersucht.

Anhand dieser Messergebnisse konnte eine Absorption von Spülflüssigkeit während der Etappenlavage ausgeschlossen werden. So hätte die Absorption von isototonischer Kochsalzlösung, die zur Spülung der Bauchhöhle verwendet wurde, auf Grund der unphysiologisch hohen Menge an Chloridionen ähnlich wie nach der Infusion großer Mengen an Kochsalzlösung zu einem massiven Anstieg der Chloridionenkonzentration im Plasma geführt (56,74). Unter der Anwendung des Stewart-Modells wäre hierdurch ein deutlicher

Abfall der SID und somit auch der Bikarbonatkonzentration und des pH- Wertes zu erwarten gewesen.

Im Rahmen der perioperativen Messungen wurde in der Studiengruppe ein dezenter Abfall der Gesamtproteinkonzentration gefunden, welcher in erster Linie auf die erhöhte Permeabilität des Peritoneums während einer intraabdominalen Infektion zurückzuführen ist (63,80).

Da laut Stewart ein Proteinverlust einen Anstieg der Bikarbonatkonzentration zur Folge hat, sollte perioperativ unbedingt die Bestimmung der Proteinkonzentrationen erfolgen, um somit der Entwicklung einer metabolischen Alkalose vorzubeugen (64).

Ebenso wie in der Studie von **Götz** und Mitarbeitern konnten durch die Messung der kardiopulmonalen Parameter relevante Störungen der Vitalfunktionen durch die Etappenlavage ausgeschlossen werden (27). Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Auswirkungen der Erstlaparotomien auf die kardiopulmonale Funktion, da diese üblicherweise das größte Trauma für den Patienten darstellen, auf Grund der geringen Fallzahl in dieser Studie nicht ausreichend untersucht werden konnten. So fanden **Sautner** und Mitarbeiter beispielsweise eine hämodynamische Instabilität, die sich in einem Abfall des mittleren arteriellen Druckes, des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes und einer gesteigerten Gabe vasokonstriktiver Medikamente äußerte (54).

Auf Grund der in dieser Studie beobachteten Zytokinkinetik ist im Gegensatz zur „Spill over“ Theorie davon auszugehen, dass peritoneale und systemische Zytokinantwort unabhängig voneinander ablaufen. Diese Kompartimentalisation kann einerseits durch das gegensätzliche Verhalten systemischer und intraperitonealer Il-6 Konzentrationen während der Etappenlavage und andererseits durch die fehlenden Korrelationen zwischen systemischen und intraperitonealen Zytokinkonzentrationen erklärt werden.

Daher scheinen Zytokine im Vergleich zu den herkömmlichen Parametern wie dem CRP kein neues diagnostisches Mittel bei der Behandlungsentscheidung einer Peritonitis darzustellen.

5 Literaturverzeichnis

1. Adam U, Ledwon D, Hopt UT. Etappenlavage als Grundlage der Therapie bei diffuser Peritonitis. *Langenbecks Arch Chir* 1997; 382: 18-21
2. Badya JM, Whawell SA, Scott-Coombes DM, Abel PD, Williamson RCN, Thompson JN. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg* 1996; 347-348
3. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-760
4. Barnes PJ. Mechanisms in COPD. Differences from Asthma. *Chest* 2000; 117: 10-14
5. Beger H. G., Gögler, H., Kraas E, Bittner R. Endotoxin bei bakterieller Peritonitis. *Der Chirurg* 1981; 52: 81-88
6. Berg DJ, Kühn R, Rajewsky K et al. Interleukin-10 is a central regulator of the response to LPS in murine models of endotoxic shock and the shwartzman reaction but not endotoxin tolerance. *J Clin Invest* 1995; 96: 1985-1988
7. Berger D, Beger HD. Pathophysiologische Grundlagen der Peritonitistherapie. *Der Chirurg* 1992; 63: 147-152
8. Berger D, Buttenschoen K. Management of abdominal sepsis. *Arch Surg* 1998; 383: 35-43
9. Betjes MGH, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M, Beelen RHJ. Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor- α , Interleukin-1, and medium conditioned by macrophages cocultured with staphylococcus epidermidis. *JID* 1993; 169: 1202-1210
10. Billing A, Fröhlich D, Mialkowskyjh P, Stokstad P, Schildberg FW. Peritonitisbehandlung mit der Etappenlavage: Prognosekriterien und Behandlungsverlauf. *Arch Surg* 1992; 377: 305-313
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ. The ACCP/ CCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
12. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrom: a valid clinical entity. The methylprednisolone severe sepsis study group. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-393
13. Bone RC. Sepsis, sepsis syndrome and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 155-156
14. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 92:1-5

15. Bühling F, Thölert G, Kaiser D, Hoffmann B, Reinhold, D, Ansorge S, Welte T. Increased release of transforming growth factor (TGF)-beta 1, TGF-beta 2, and chemoattractant mediators in pneumonia. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 271-278
16. Corbett CRR, Hollands MJ, Young AE. Penetration of a prophylactic antibiotic into peritoneal fluid. *Br J Surg* 1981; 68: 314-315
17. Demmel N, Osterholzer G, Günther B. Differenzierte Behandlungsstrategie der Peritonitis: Einzeitig geschlossen mit Drainage oder offen mit programmierter Reintervention/ Lavage?. *Zentralbl Chir* 1993; 118: 395-400
18. Farthmann EH, Schöffel U. Principles and limitations of intraabdominal infections. *World J Surg* 1990; 14 : 210-217
19. Fencel V, Rossing TH. Acid- base disorders in critical care medicine. *Ann Rev Med* 1989; 40: 17-29
20. Fiedler R, Schneider I, Fischer K, Deuber H J, Osten B. Is interleukin-6 concentration in the dialysate of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients a prognostic parameter in peritonitis?. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 159-162
21. Fieren MWJA, van Den Bemd GJCM, Bonta IL, Ben-Efraim S. Peritoneal macrophages from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis have an increased capability to release tumor necrosis factor during peritonitis. *J Clin Lab Immunol* 1991; 34: 1-9
22. Figge J, Mydosh T, Fencel V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 713-719
23. Figge J, Rossing TH, Fencel V. The role of serum proteins in acid- base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 453-467
24. Fröhlich D, Eiber RM, Jochum M, Billing A. Perioperative pattern of peritoneal interleukin 8, tumor necrosis factor- α and granulocyte elastase release in human secondary peritonitis. *Cytokine* 1997; 9: 288-292
25. Függer R, Zadrobilek E, Götzinger P, Klimann S, Rogy M, Winkler S, Andel H, Mittelböck M, Roth E, Schulz F, Fritsch A. Perioperative TNF- α and IL-6 concentrations correlate with septic state, organ function, and APACHE II scores in intraabdominal infection. *Eur J Surg* 1995; 159: 525-529
26. Gerard C, Bruyns C Marchant A et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177: 547-550
27. Götz E, Bogosyan S, Loose D. Einfluss der Etappenlavage auf die Vitalfunktionen. *Anästh Intensivther Notfallmed* 1990; 25: 83-86
28. Götzinger P, Sautner T, Spittler A, Barlan M, Wamser P, Roth E, Jakesz R, Függer R. Severe acute pancreatitis causes alterations in HLA-DR and CD 14 Expression on

- peripheral blood monocytes independently of surgical treatment. *Eur J Surg* 2000; 166: 628-632
29. Hadjiminias DJ, Mc Masters KM, Peyton JC, Cheadle WG. Tissue tumor necrosis factor mRNA expression following cecal ligation and puncture or intraperitoneal injection of endotoxin. *Journal of Surgical Research* 1994; 56: 549-555
 30. Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. The Pathobiology of Peritonitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 185-196
 31. Heel KA, Hall JC. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. 1996; 83: 1031-1036
 32. Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann A, Strasser H, Senninger N, Winde G. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 514-521
 33. Ho AS, More K W. Interleukin-10 and its receptor. *Ther Immunol* 1994; 1: 173-185
 34. Holzheimer RG, Muhrer KH, L' Allemand N, Schmidt T, Henneking K. Intraabdominal infections: classification, mortality, scoring and pathophysiology. *Infection* 1991; 19: 447-452
 35. Holzheimer RG, Schein M, Wittmann DH. Inflammatory response in peritoneal exsudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis. *Arch Surg* 1995; 130: 1314-1320
 36. Hoppe JD, Deicher H. Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. *Deutsches Ärzteblatt* 6. Dezember 2002; Heft 49: 3359-3362
 37. Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1998; 10: 184-188
 38. Kirschner M. Die Behandlung einer akuten eitrigen freien Bauchfellentzündung. *Arch Klin Chir* 1926; 142:253-311.
 39. Kline JN, Fisher P A, Monick M MM, Hunninghake G W. Regulation of Interleukin-1 receptor antagonist by TH-1 and TH-2 cytokines. *Am J Physiol* 1995 ; 269 : 92-98
 40. Krediet RT. Fluid absorption in the peritoneum- it is less simple than you thought. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 341-343
 41. Leuwer M, Schürmeier TH, Trappe HJ, Zuzan O: *Interdisziplinäre Intensivmedizin*. Thieme, Stuttgart, New York, 1999, S. 180-184 u. S. 310-311
 42. Lu Y, Hylander B, Brauner A. Interleukin-10, interferon- γ , interleukin-2, and soluble interleukin-2 receptor alpha detected during peritonitis in the dialysate and serum of patients on CAPD. *Peritoneal Dial International* 1996; 16: 607-612
 43. McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith D E, Fencel V. Hypoproteinemic Alkalosis. *Am J Med* 1986; 81: 86-90

44. Meakins JL, Solomkin JS, Allo M D, Dellinger P, Howard RJ, Simmons RL. A proposed classification for intraabdominal infections. *Arch Surg* 1984 ; 119 : 1372-1378
45. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2000; 30: 58-63
46. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T. Interleukin-6 is a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-209
47. Pascual M, French LE. Complement in human diseases: looking towards the 21st century. *Immunol Today* 1995; 16 : 58-61
48. Petrolani M, Goldman M. IL-10 : a potential therapy for allergic inflammation?. *Immunol Today* 1997 ; 18 : 277-280
49. Pichelmayr R, Weimann A, Klemnauer J. Kontinuierliche Spülung oder Etappenlavage bei Peritonitis?. *Chirurg* 1992; 63: 162-168
50. Propst T, Propst A, Herold M, Schauer G, Judmaier G, Braunsteiner H, Stöffler G, Vogel W. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur J of Clin Invest* 1993; 23: 832-836
51. Riche FC, Cholley BP, Panis YH, Laisne MJC, Briard CG, Craulet AM, Gueris JL, Valleur PD. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 433-437
52. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6: 181-186
53. Samsel RW, Cherqui D, Piertrabissa A, Sanders WM, Roncella M, Emond JC, Schumacker PT. Hepatic oxygen and lactate extraction during stagnant hypoxia. *J Appl Physiol* 1991; 70: 186-193
54. Sautner T, Götzinger P, Redl-Wenzel E M, Dittrich K, Felfernig M, Sporn P, Roth E, Függer R. Does reoperation for abdominal sepsis enhance the inflammatory host response?. *Arch Surg* 1997; 250-255
55. Scheingraber S, Heitmann L, Weber W, Finsterer U. Are there acid base changes during transurethral resection of the prostate (TURP)?. *Anesth Analg* 2000; 90: 946-950

56. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265-1270
57. Schein M. Planned reoperations and open management in critical intra-abdominal infections: Prospective experience in 52 cases. *World J Surg* 1991; 15: 537-545
58. Schein M, Wittmann D, Holzheimer RG, Condon RE. Hypothesis: Compartmentalization of cytokines in intraabdominal infection. *Surgery* 1996; 119: 694-700
59. Schmidt M, Lugering N, Pauels HG, Schulze-Osthoff K, Domschke W, Kucharzik T. IL-10 induces apoptosis in human monocytes involving the CD95 receptor/ligand pathway. *Eur J Immunol* 2000; 30:1769-1777
60. Selzman CH, Shames BD, Miller SA, Pulido EJ, Meng X, McIntyre RC, Harken AH. Therapeutic implications of interleukin-10 in surgical disease. *Shock* 1998; 10:309-318
61. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid- base physiology: the 'traditional' and the 'modern' approaches. *Anaesthesia* 2002; 57: 348-356
62. Smith RA, Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem* 1987; 262: 6951-6954
63. Steinhauer HB, Schollenmeyer P. Prostaglandin-mediated loss of proteins during peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1986; 29: 584-590
64. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-1461
65. Striebel HW: *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin*. 6.Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 2005
66. Tashkin DP, Goldstein PJ, Simmons DH. Hepatic lactate uptake during decreased liver perfusion and hypoxemia. *Am J Physiol* 1972; 223: 968-974
67. Teichmann W, Wittmann DH, Andreone PA. Scheduled Reoperations (Etappenlavage) for diffuse Peritonitis. *Arch Surg* 1986; 121: 147-152
68. 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: 475-479
69. Van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJH, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998; 175: 311-316
70. Van der Poll T, Marchant A, Buurman WA, Berman L, Keogh CV, Lazarus DD, Nguyen L, Goldmann M, Moldawer LL, Lowry SF. Endogenous IL-10 protects mice from death during septic peritonitis. *J Immunol* 1995; 155: 5397-5401

71. Van Slyke DD, Hastings AG, Hiller A, Sendroy J. Studies of gas and electrolyte equilibria in blood. XIV: Amount of alkali bound by serum albumin and globulin. *J Biol Chem* 1928; 79: 769-780
72. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986; 250: 634-640
73. Wang T, Cheng H, Heimbürger O, Bergström J, Lindholm B. High peritoneal residual volume decreases the efficiency of peritoneal dialysis. *Kidney International*; 55: 2040-2048
74. Waters JH, Miller LR, Clack S, Kim JV. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery. *Crit Care Med* 1999; 27: 2142-2146
75. Winkeltau GU, Klosterhafen B, Niemann H, Treutner KH, Schumpelick V. Differenzierte chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis. *Chirurg* 1992; 1035-1040
76. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann Surg* 1996; 224: 10-18
77. Wortel CH, van Deventer SJH, Aarden LA, Lygidakis N J, Büller H R, Hoek F J, Horikx J, ten Cate J W. Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery* 1993; 114: 564-570
78. Wong GH, Goeddel DV. Fas antigen and p55 TNF receptor signal apoptosis through distinct pathways. *J Immunol* 1994; 152: 1751-1755
79. Zemel D, Imholz ALT, de Waart DR, Dinkla C, Struijk DG, Krediet RT. Appearance of tumor necrosis factor- α and soluble TNF-receptors I and II in peritoneal effluent of CAPD. *Kidney International* 1994; 46: 1422-1430
80. Zemel D, Koomen GCM, Hart AAM, ten Berge IJM, Struijk DG, Krediet RT. Relationship of TNF- α , interleukin-6, and prostaglandins to peritoneal permeability for macromolecules during longitudinal follow-up of peritonitis in CAPD. *Peritoneal Dialysis International* 1996; 16: 607-612
81. Zhuang L, Wang B, Shinder GA, Shivji GM, Mak TW, Saunderson DN. TNF receptor p55 plays a pivotal role in murine keratinocyte apoptosis induced by ultraviolet B irradiation. *J Immunol* 1999; 162: 1440-1447
82. Ziegenfuß T: Notfallmedizin. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 1996, S. 96-104
83. Zügel N, Siebeck M, Geißler B, Lichtwark-Aschoff M, Gippner-Steppert C, Witte J, Jochum M. Circulating mediators and organ function undergoing planned relaparotomy vs conventional surgical therapy in severe peritonitis. *Arch Surg* 2002; 137: 590-599

6 Thesen

1. Während der Etappenlavage ist bei Spülmengen von ca. 5000ml isotonischer Kochsalzlösung eine Flüssigkeitsabsorption unwahrscheinlich und somit die Gefahr einer relevanten Störung des Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes gering.
2. Bei größeren Mengen an Spülflüssigkeit während der Etappenlavage ist ein Monitoring Säure-Base-regulierender Variablen mit Hilfe der Stewart-Ableitung empfehlenswert.
3. Da Patienten mit intraabdominalen Infektionen auf Grund der erhöhten Permeabilität des Peritoneums hinsichtlich eines Proteinverlustes besonders gefährdet sind, sollte während der Etappenlavage die Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration erfolgen.
4. Während der Etappenlavage können die Vitalfunktionen bei Patienten mit sekundärer Peritonitis durch eine adäquate perioperative Kreislauftherapie konstant gehalten werden.
5. Die kardiopulmonalen Parameter zeigen im peri-und postoperativen Verlauf einer Etappenlavage bei Patienten mit sekundärer Peritonitis keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes.
6. Die Etappenlavage führt zu einer kurzzeitigen Steigerung der Inflammationsreaktion, welche sich in einem intermittierenden Anstieg systemischer Interleukin-6 und Interleukin-8 Konzentrationen äußert.
7. Systemische und intraperitoneale Zytokinantwort während einer intraabdominalen Infektion laufen unabhängig voneinander ab.
8. Sowohl systemische als auch intraperitoneale Zytokinkonzentrationen zeigen im peri- und postoperativen Verlauf einer Etappenlavage keine relevanten Unterschiede bezüglich des Outcomes.
9. Während der Etappenlavage zeigen weder systemische noch intraperitoneale Zytokinkonzentrationen ein Zusammenhang mit den kardiopulmonalen Parametern.

10. Während einer intraabdominalen Infektion liegen die intraperitonealen Zytokinkonzentrationen deutlich über den systemischen Zytokinkonzentrationen.
11. Zytokinbestimmungen zur Beurteilung des peri-und postoperativen Verlaufes einer Etappenlavage stellen kein neues diagnostisches Mittel bei der Behandlungsentscheidung einer Peritonitis dar.

Lebenslauf

Name: Judith Böhme
Wohnort: Simsonstr.8
04107 Leipzig
Geburtstag: 25.10.1976
Geburtsort: Merseburg
Nationalität: Deutsch

Schulbildung

1983-1987 Grundschole, Milzau
1987-1991 Oberschole, Klobikau
1991-1995 Herdergymnasium, Merseburg

Studium

10/95 Beginn des Medizinstudiums an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/97 Physikum
09/98 1. Staatsexamen
09/00 2. Staatsexamen
11/01 3. Staatsexamen

Ärztin im Praktikum

01.06.02-30.11.03 Städtisches Klinikum St. Georg, Leipzig,
1. Klinik für Innere Medizin

Assistenzärztin

Seit 12/03 Städtisches Klinikum St. Georg, Leipzig,
1. Klinik für Innere Medizin

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt und die verwendeten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Darüber hinaus versichere ich, keine früheren Promotionsversuche unternommen zu haben.

Publikationen

1. Scheingraber S, Boehme J, Scharbert G, Dralle H. Monitoring of acid-base and regulating variables during abdominal lavage. *Anaesth Intensive Care* Oct 2004; 32(5): 637-643
2. Scheingraber S, Bauerfeind F, Boehme J, Dralle H. Limits of peritoneal cytokine measurements during abdominal lavage treatment for intraabdominal sepsis. *Am J Surg* 2001; 181(4): 301-308

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dralle, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, der die Betreuung meiner Promotionsarbeit übernahm.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Scheingraber, der das Thema meiner Arbeit wählte und mich bei der Bearbeitung des Themas betreute.

Herrn Dr. Sekulla verdanke ich wertvolle Hinweise bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Nicht vergessen möchte ich meine Eltern, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen beigetragen haben.