

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 Mediator-Kaskaden 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/μl oder <4000/μl 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/μl oder unter 4000/μl 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- u./o. Verdünnungskoagulopathie bei polytraumatisierten Patienten mit exsivem Blutverlust o. bei anderen intra- u. 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 erniedrigten 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 Inflammationsantwort 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 Inflammationsantwort. Aus diesem Grund soll in dieser Studie außerdem eruiert werden, in wieweit die EL als Stressfaktor die perioperativen Zytokinkonzentrationen beeinflusst.