

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Werner

**Beschreibung der perioperativen immunoinflammatorischen  
Situation bei Patienten mit akutem Abdomen mit Hilfe von pro- und  
antiinflammatorischen Biomarkern**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades  
der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Alexander Harald Ralf Frank  
aus  
Bad Kreuznach  
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Eugen Faist
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Michael Kasperek Prof. Dr. med. Florian Löhe
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Florian Bösch
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicckel
Tag der mündlichen Prüfung:	16. März 2017



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1. Zielsetzung und Fragestellung .....	1
1.2. Anatomischer und physiologischer Überblick über das Peritoneum .....	2
1.3. Das akute Abdomen.....	5
1.4. Pathophysiologischer Überblick über die Peritonitis .....	7
1.5. SIRS und Sepsis .....	9
1.6. Das Immunsystem.....	10
1.6.1. Das unspezifische Immunsystem .....	10
1.6.2. Das spezifische Immunsystem .....	12
1.7. Regulatorische T-Zellen (Tregs).....	13
1.8. Endotoxin .....	16
1.9. Interleukin-6.....	18
1.10. C-reaktives Protein.....	19
1.11. Procalcitonin .....	19
1.12. Humanes Leukozyten Antigen-antigen D related .....	20
1.13. Transforming Growth Factor $\beta$ .....	20
1.14. Interleukin-10.....	21
<b>2. METHODEN UND MATERIAL.....</b>	<b>22</b>
2.1. Geräte und Materialien .....	22
2.2. Studienablauf .....	24
2.3. Blutentnahme und Datenerhebung .....	26
2.4. Endotoxin-Bestimmung.....	27
2.5. Isolieren und Einfrieren der PBMCs .....	28
2.6. Durchflusszytometrie.....	29
2.6.1. Bestimmung der monozytären HLA-DR-Expression .....	29
2.6.2. Bestimmung der T-Zell-Populationen.....	30
2.7. Zytokin-Bestimmung.....	33
2.7.1. BioPlex®.....	33
2.7.2. Bestimmung der Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$ .....	34
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>36</b>
3.1. Allgemeines.....	36

---

<b>3.2. Deskriptive Datenanalyse.....</b>	<b>38</b>
3.2.1. Demographie.....	38
3.2.2. SIRS, Sepsis und Peritonitis.....	40
3.2.3. Verweildauer in der Klinik und auf der Intensivstation.....	40
<b>3.3. Beschreibung des Verlaufes der einzelnen Parameter über den untersuchten Zeitraum .....</b>	<b>42</b>
3.3.1. Ohne Subgruppenbildung .....	42
3.3.2. Vorhandensein einer Peritonitis.....	47
3.3.3. Vorhandensein einer Perforation.....	57
3.3.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis).....	66
<b>3.4. Beschreibung des Unterschiedes der untersuchten Parameter zum Normwert bzw. zur</b>	
<b>Kontrollgruppe.....</b>	<b>76</b>
3.4.1. Ohne Subgruppenbildung .....	76
3.4.2. Vorhandensein einer Peritonitis.....	80
3.4.3. Vorhandensein einer Perforation.....	89
3.4.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis).....	98
<b>3.5. Korrelation mit der Krankenhausverweildauer und der Intensivverweildauer .....</b>	<b>108</b>
3.5.1. Korrelation mit der Krankenhausverweildauer.....	108
3.5.1.1. Ohne Subgruppenbildung.....	108
3.5.1.2. Vorhandensein einer Peritonitis .....	112
3.5.1.3. Vorhandensein einer Perforation.....	118
3.5.1.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis).....	124
3.5.2. Korrelation mit Intensivverweildauer .....	130
3.5.2.1. Ohne Subgruppenbildung.....	130
3.5.2.2. Patienten mit Peritonitis .....	135
3.5.2.3. Patienten mit Perforation.....	138
3.5.2.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis).....	142
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>145</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>153</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>155</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>156</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>164</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>167</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>169</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>170</b>
<b>EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>172</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Die interventionsbedürftige intraabdominelle Infektion, beziehungsweise das akute Abdomen sind schwerwiegende und leider noch immer nicht einfach zu diagnostizierende Erkrankungen. Nur durch ein interdisziplinäres Management können darunter leidende Patienten schnellstmöglich einer Therapie zugeführt werden, oft verbunden mit einer langen Behandlungsdauer auf Intensiv- und Normalstation. Das Zusammenspiel von immunoinflammatorischen Faktoren, die entweder pro- oder antiinflammatorisch sein können, ist ausschlaggebend für den Verlauf. Es gibt in der klinischen Routine etablierte laborchemische Entzündungsparameter, die anzeigen, in wie weit sich der Gesundheitszustand des Patienten zum Positiven oder Negativen verändert. Die Wahrscheinlichkeit, ob eine Re-Intervention notwendig ist oder nicht, kann aber nicht am Verlauf der Parameter abgelesen werden. Des Weiteren werden in der klinischen Diagnostik antiinflammatorische Laborparameter selten berücksichtigt. Es wäre daher von großem klinischem Nutzen, eine Auswahl an Biomarkern zu etablieren, welche eine prognostische Abschätzung in Hinblick auf die Behandlungsdauer und mögliche Komplikationen geben könnten.

In dieser Arbeit sollen dafür die Grundlagen geschaffen werden, um in weiteren Studien mit einer höheren Zahl an Teilnehmern eventuelle Prognosefaktoren beschreiben zu können. Im Rahmen der Studie wurden bei Patienten mit interventionsbedürftiger intraabdomineller Infektion die proinflammatorischen Routineparameter C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Interleukin-6 (IL-6), sowie der proinflammatorische Marker Endotoxin, und die antiinflammatorischen Biomarker Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und Interleukin-10 (IL-10) bestimmt. Um die zelluläre Komponente der Immunantwort messen zu können, wurden regulatorische T-Zellen sowie der allgemein auf die immunmodulatorische Aktivität hinweisende Marker Human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) im Serum ermittelt.

Die Analyse verfolgt dahingehend der Beantwortung folgender Fragen:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen den pro- und antiinflammatorischen Biomarkern und der Behandlungsdauer auf Intensivstation respektive Klinik?
- Wie ist der Verlauf bei komplizierter und unkomplizierter Klinik zu beschreiben?

In weiterführenden Studien sollen diese Ergebnisse verifiziert und Anhand der Daten prognostische Tools zur Diagnostik des akuten Abdomens etabliert werden.

### **1.2. Anatomischer und physiologischer Überblick über das Peritoneum**

Der Bauch- und Beckenraum wird nach kranial durch das Zwerchfell, nach kaudal durch die Beckenbodenmuskulatur und Teile des Beckens begrenzt. Die ventrale und laterale Abdominalwand wird von den geraden und schrägen Bauchmuskeln sowie im unteren Teil von den Beckenschaufeln gebildet. Dorsal befinden sich die Wirbelsäule und die Rückenmuskulatur. Der Bauch-Becken-Raum lässt sich in unterschiedlicher Weise gliedern:

- nach dem Verlauf des Peritoneums und dessen Beziehung zu den inneren Organen
- durch die Unterteilung in Stockwerke
- durch die Unterteilung in Quadranten (Abb. 1)
- durch die Unterteilung in frontale Schichten.

Aufgrund der Bedeutung des Peritoneums für das akute Abdomen, wird auf erste Unterteilung im Folgenden näher eingegangen.

Der Intraperitonealraum ist im eigentlichen Sinne kein Raum oder Höhle, sondern eine Einheit sich immer wieder verändernder Verschiebespalten, welche sich zwischen dem viszeralem und parietalem Blatt oder den viszeralem Blättern des Peritoneums bilden. Der Extraperitonealraum kann je nach Lage nochmals unterteilt werden in einen Retroperitonealraum (zwischen dorsaler Wand und parietalem Peritoneum ventral) und einen Subperitonealraum (retroinguinal und retropubisch) [1]. Daraus ergeben sich die für die inneren Organe typischen Lageverhältnisse (Tab. 1). Das Peritoneum selbst ist eine etwa 2 m<sup>2</sup> messende, seröse Haut, welche sich in ein viszerales und ein parietales Blatt aufgliedert. Ersteres umhüllt die intraperitoneal gelegenen Organe, letzteres kleidet die Bauch- und Beckenhöhlenwände aus.

Tab. 1 Lagebeziehungen der inneren Organe zum Peritoneum (nach [1]).

Lage	Organ
<b>intra</b> peritoneal	Magen, Jejunum, Ileum Colon transversum, Colon sigmoideum Leber, Milz
<b>extra</b> peritoneal retroperitoneal	primär: Niere, Nebenniere, Ureter sekundär: Pankreas, Duodenum, Colon ascendens, Colon descendens
subperitoneal	Harnblase, Rektum Mann: Prostata, Glandula vesiculosa Frau: Cervix uteri

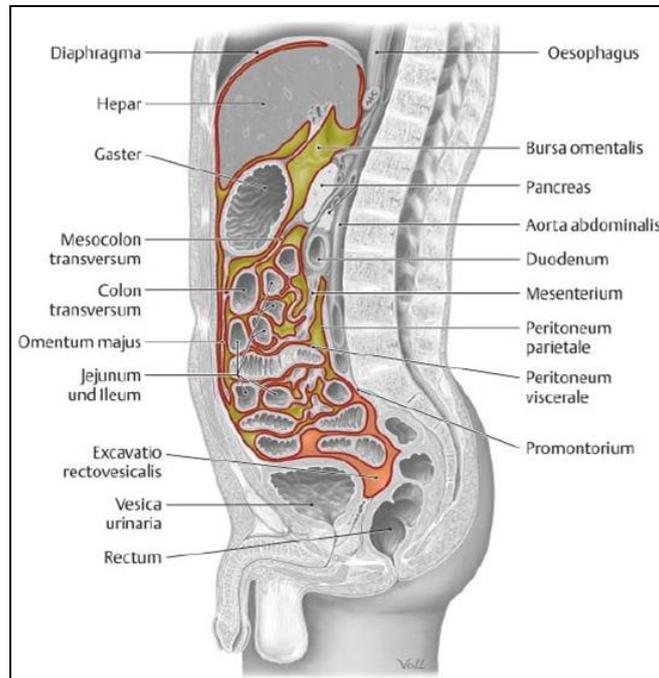


Abb. 1 Mediansagittalschnitt durch den Körper mit Markierung der Peritonealhöhle und der mit ihr in Beziehung stehenden Organe [1].

Ständig wird Peritonealflüssigkeit durch das Peritoneum produziert und resorbiert. Dieses Transsudat dient unter anderem der besseren Verschieblichkeit der Organe untereinander. In der Gesamtmenge enthält die Peritonealhöhle weniger als 100 ml seröser Flüssigkeit mit insgesamt weniger als 3 Gramm Gesamtprotein pro Deziliter [2]. Dabei verhält sich das Peritoneum als semipermeable Membran. Diesen Umstand macht man sich bei der Peritonealdialyse oder ventrikuloperitonealen Shunts therapeutisch zu Nutze [2, 3]. Subdiaphragmatisch gelegene intermesotheliale Öffnungen, auch Stomata genannt, mit einem Durchmesser von 8 bis 12  $\mu\text{m}$  verbinden den Intra-peritonealraum mit dem Lymphabflusssystem [2, 4].

## Einleitung

Die Drainage der Peritonealflüssigkeit erfolgt in Richtung physiologischer Spalten und Räume. Dabei verhält sich das Zwerchfell als eine Art Pumpe, das bei Relaxation einen Unterdruck erzeugt und die Peritonealflüssigkeit in Richtung subdiaphragmal in die Stomata zieht. Bei Kontraktion wird die Lymphflüssigkeit in Richtung Mediastinum gedrückt. Ein weiterer Drainageweg führt der Schwerkraft folgend in Richtung Becken [1, 2, 5]. Über die Lymphgefäße und schließlich über den Ductus thoracicus wird die resorbierte Peritonealflüssigkeit zum linken Venenwinkel transportiert und dem Gesamtkreislauf zugeführt [6]. Auch kleinere Partikel oder Bakterien können durch die Stomata über den Lymphfluss in den Blutkreislauf gelangen [2].

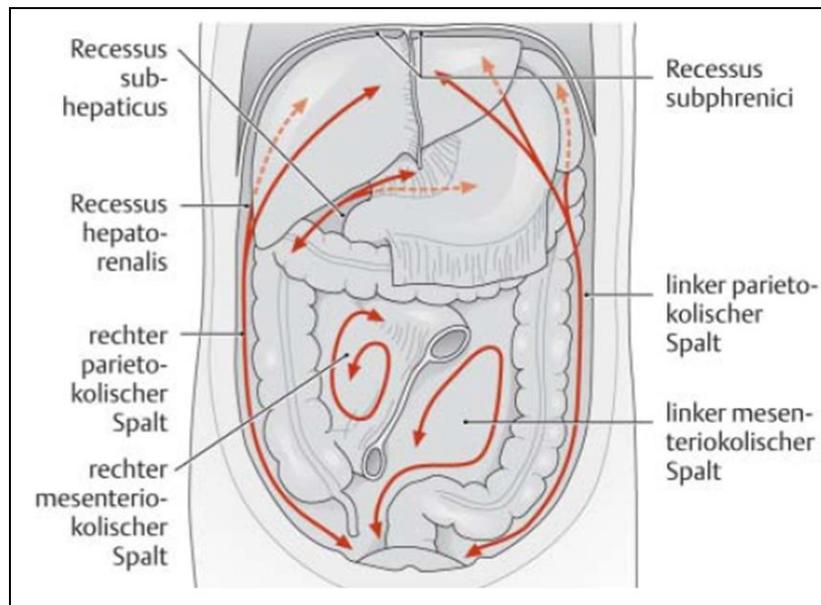


Abb. 2 Drainageräume innerhalb der Peritonealhöhle (nach [1]).

### 1.3. **Das akute Abdomen**

Das akute Abdomen benennt einen Symptomkomplex mit typischer Charakteristik, wie er erstmals 1915 beschrieben wurde [7]. Seine Ätiologie ist vielfältig doch meistens lebensbedrohlich und bedarf oft der chirurgischen Intervention, was es vom unklaren Abdomen unterscheidet (Tab. 2).

**Tab. 2 Auswahl an Ursachen für ein akutes Abdomen [8].**

<b>Lokalisation</b>	<b>Ursache</b>
Intraperitoneal	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Entzündungen (Appendizitis, Cholezystitis, etc.)</li> <li>○ Ileus</li> <li>○ Trauma</li> <li>○ Perforation/Peritonitis</li> <li>○ Intraabdominelle Blutungen/Durchblutungsstörungen</li> <li>○ Ulcera, bzw. Ulcus-Perforation</li> <li>○ Gynäkologische Erkrankungen</li> <li>○ Tumoren</li> </ul>
retroperitoneal	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pankreatitis</li> <li>○ Urologische Erkrankungen</li> <li>○ Lymphatische Erkrankungen</li> <li>○ Gefäßchirurgische Erkrankungen</li> </ul>

Eine schnelle und richtige Risikoeinschätzung kann daher von existenzieller Bedeutung für den Patienten sein. Der typische Symptomkomplex besteht aus abdominellen Schmerzen, Peritonitis mit Störung der Peristaltik und der Kreislauffunktion [9]. Je nach Lokalisation und Schmerzcharakteristik müssen gezielte differentialdiagnostische Überlegungen angestellt werden (Abb. 3 und Tab. 4). Oft strahlen Bauchschmerzen aus, was wichtige Hinweise geben kann. Beispielsweise ist ein Schmerz in der rechten Schulter bei akuter Cholezystitis typisch und man spricht hierbei von Head-Zonen.

Zur Diagnosesicherung des akuten Abdomens ist eine vollständige und gründliche Untersuchung des Patienten unerlässlich [8]. Ebenso wichtig ist eine gezielte Anamnese. Nach erfolgter körperlicher Untersuchung wird Blut für Laboruntersuchungen abgenommen und der Patient gegebenenfalls der bildgebenden Diagnostik zugeführt. Allerdings ist das komplette Krankheitsausmaß meist erst intraoperativ ersichtlich.

Die Akutversorgung bei Verdacht auf akutes Abdomen hat zum Ziel die Vitalparameter des Patienten aufrecht zu erhalten und die Zeit bis zur endgültigen Diagnose und Therapie zu überbrücken. Sollte eine operative Therapie angestrebt werden, so muss unmittelbar nach der Indikationsstellung die Dringlichkeit festgelegt werden (Tab. 3).

**Tab. 3 Dringlichkeiten bei operativer Therapie des akuten Abdomens [10].**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Beispiel</b>
<b>Sofort-OP</b>	Hohlorganperforation, Stichverletzungen, rupturiertes Aortenaneurysma, Mesenterialinfarkt
<b>Notfall-OP</b> (innerhalb 2 Stunden)	Peritonitis, perforierte Appendizitis
<b>dringliche OP</b> (innerhalb von 6 Stunden)	Akute Peritonitis, akute Cholezystitis (mit Perforationsgefahr), mechanischer Ileus
<b>Frühelektive OP</b> (innerhalb 48 Stunden)	Akute Cholezystitis, akute Divertikulitis (jeweils ohne Perforationsgefahr)
<b>Elektive OP</b> (nach mehr als 72 Stunden)	Akute Cholezystitis oder akute Divertikulitis bei Besserung unter konventioneller Therapie

**Tab. 4 Differenzialdiagnosen nach Schmerzcharakter [10].**

<b>Schmerzcharakter</b>	<b>Mögliche Ursache</b>
<b>Kolikartige Schmerzen</b> (mit schmerzfreien Intervallen)	Gallensteinkolik, mechanischer Ileus, Uretersteinkolik
<b>Entzündungsschmerz</b> (in Intensität zunehmend)	Appendizitis, Cholezystitis, Pankreatitis, Divertikulitis
<b>Perforationsschmerz</b> (perakuter Beginn mit Peritonitiszeichen)	Ulkusperforation
<b>Darmischämieschmerz</b> (akuter Beginn, danach relative Besserung, Peritonitiszeichen)	Mesenterialinfarkt, Volvulus

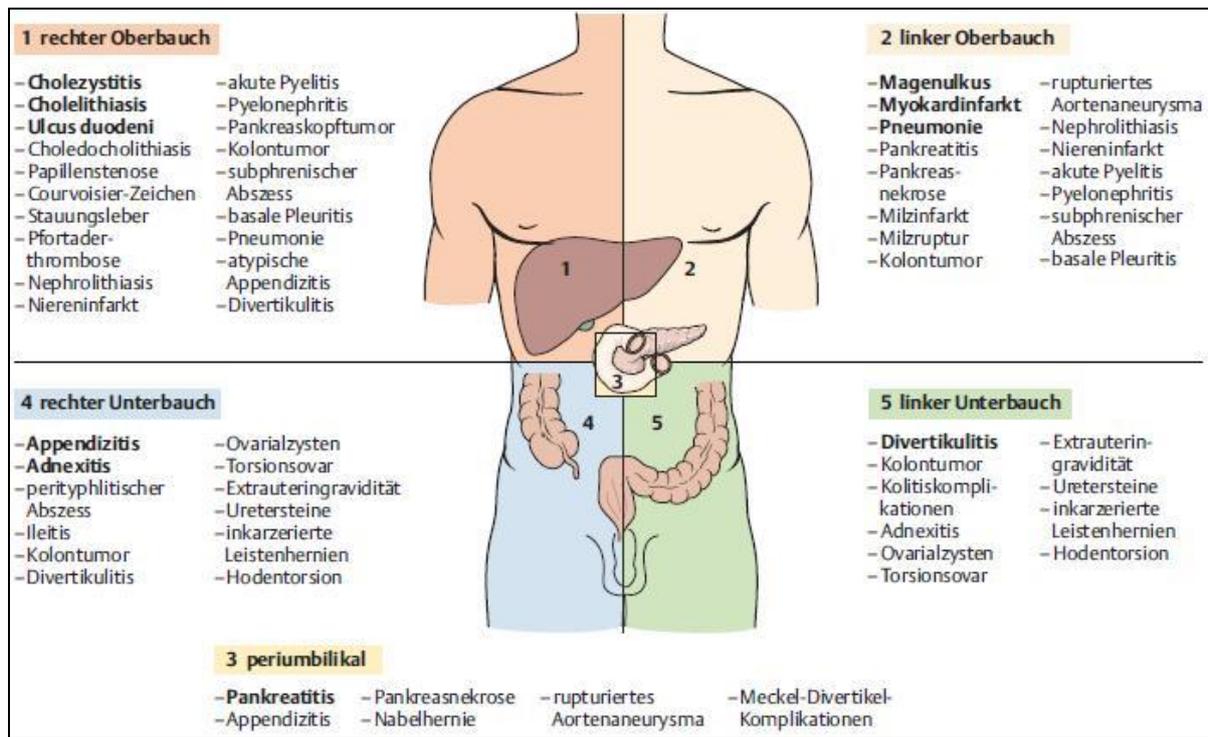


Abb. 3 Differenzialdiagnosen nach abdomineller Schmerzlokalisation [10]

### 1.4. Pathophysiologischer Überblick über die Peritonitis

Die Bauchfellentzündung wird in drei Gruppen unterteilt (Tab. 5) [11-14]:

- primär
- sekundär
- tertiär

Dabei erfolgt das Aufflammen der Entzündung über eine lokalisierte Aktivierung verschiedener Mediator-kaskaden. Die Zusammensetzung der Peritonealflüssigkeit und der des Blutes ist während dieser Periode sehr unterschiedlich, obwohl diese beiden Kompartimente über die Stomata (siehe oben) und die Lymphflüssigkeit in Verbindung stehen. Dies unterstreicht die Barrierefunktion des Bauchfells [13].

Der natürliche Abwehrmechanismus des Peritoneums besteht im Wesentlichen aus drei verschiedenen Komponenten: die schnelle Absorption von bakteriellem Material über die Stomata, dessen Zerstörung durch Komplement-Aktivierung und Phagozytose, und durch die Lokalisation der Infektion durch Bildung eines Abszesses [2].

Tab. 5 Definitionen der Peritonitisformen nach [11-14].

	Definition
<b>primäre Peritonitis</b>	Peritonitis, ausgelöst durch hämatogene, lymphogene und luminale Einwanderung von pathogenen Keimen oder Toxinen in die Peritonealhöhle
<b>sekundäre Peritonitis</b>	Peritonitis, aufgrund von peritonealer Kontamination durch Makro- oder Mikroperforation von Hohlorganen
<b>tertiäre Peritonitis</b>	persistierende Peritonitis nach Intervention

Die Abszessbildung geschieht unter anderem durch das „Ausschwitzten“ von Fibrin und die Anheftung des Omentums an Dieses. Neben dem Komplementsystem wird außerdem die Wichtigkeit der zellulären Abwehr hervorgehoben, wenn man sich vor Augen hält, dass in der akuten Inflammation mehr als 3000 neutrophile Granulozyten pro  $\text{mm}^3$  in die Peritonealhöhle einwandern. Unter physiologischen Bedingungen befinden sich ca. 300 neutrophile Granulozyten pro  $\text{mm}^3$  intraperitoneal [2].

Die wichtigsten Pathogene bei der bakteriellen Peritonitis sind in der Darmflora vorkommende, vor allem gram-negative Bakterien. Das von ihnen exprimierte Endotoxin ist ein potenter Trigger des Immunsystems. Dabei senkt eine induzierte Endotoxin-Toleranz die Mortalitätsrate in Tieren mit bakterieller Peritonitis [13]. Es sei allerdings auch zu erwähnen, dass nur in etwa 25 % der intraoperativen Abstriche ein mikrobiologischer Keimnachweis gelingt [13].

Neben Mikroorganismen (Bakterien und auch Pilzspezies) gibt es noch weitere Faktoren, die eine Peritonitis auslösen können. Dabei handelt es sich neben Gallenflüssigkeit auch um Hämoglobin. Diese beiden Faktoren scheinen synergistisch auf zum Beispiel Escherichia coli zu wirken und verstärken dessen pathogene Wirkung. Galle allein bewirkt eine Mastzelldegranulation, eine Schrankenstörung der peritonealen mesenchymalen Zellen und eine Beeinträchtigung der neutrophilen Granulozyten.

Zu Letzt muss auch intraoperativ eingebrachtes Biomaterial oder auch Nähte als Ausgangspunkt einer potentiellen Peritonitis angesehen werden.[2]

## **1.5. SIRS und Sepsis**

Das „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) ist definiert als das Vorhandensein mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Temperatur  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36,0^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{P}_a\text{CO}_2 < 32\text{ mmHg}$
- Leukozyten  $> 12\text{ G/l}$ ,  $< 4\text{ G/l}$  oder  $> 10\%$  unreife Vorläuferzellen.

Sollten die oben genannten Kriterien auf Grund einer Infektion auftreten, so wird von einer Sepsis gesprochen. Ist die Sepsis mit einer Organdysfunktion vergesellschaftet spricht man von einer schweren Sepsis, wenn eine Schocksymptomatik hinzukommt von einem septischen Schock [15]. In den USA liegt die Inzidenz der Sepsis bei circa 300 Fällen pro 100000 Einwohner. Je nach Schweregrad liegt die Mortalität bei septischen Patienten bei bis zu 30 %, bei schwerer Sepsis bis 50 % und bei septischen Schock bei bis zu 80 % [16]. In Deutschland bewegt sich die Prävalenz bei circa 12,4 % für Sepsis und 11,0 % für schwere Sepsis (inklusive septischem Schock). Daraus ergibt sich eine geschätzte Inzidenz von 85 Sepsis-Fällen pro 100000 Einwohner und 76 Fällen pro 100000 Einwohner von schwerer Sepsis (gemessen an der erwachsenen Bevölkerung). Auch hierzulande liegt die Mortalität der schweren Sepsis mit 55,2 % sehr hoch. Dabei steigt die Mortalitätsrate mit dem Alter der Patienten an [17]. Dies verdeutlicht sehr gut, dass trotz der modernen medizinischen Versorgung die Sepsis eine ernstzunehmende und schwerwiegende Erkrankung darstellt.

## 1.6. Das Immunsystem

Das Immunsystem bildet die Abwehr des Körpers gegenüber pathogenen Faktoren. Es wird unterteilt in ein unspezifisches und ein spezifisches Abwehrsystem, d.h. eine Abwehr gegen fremdes Material im Allgemeinen und im Speziellen. Diese beiden Komponenten gliedern sich jeweils in eine humorale und in eine zelluläre Abwehr (Tab. 6) [3].

Tab. 6 Komponenten des Immunsystems (nach [3]).

Immunsystem	Komponente	
Unspezifisch (angeboren)	Zellulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Granulozyten</li> <li>○ Monozyten/Makrophagen</li> <li>○ Mastzellen</li> <li>○ Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)</li> </ul>
	Humoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Komplementsystem</li> <li>○ Lysozym</li> <li>○ Akute-Phase-Proteine</li> <li>○ Zytokine</li> </ul>
Spezifisch (erworben)	Zellulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ B-Lymphozyten</li> <li>○ T-Lymphozyten</li> </ul>
	Humoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antikörper</li> <li>○ Zytokine</li> </ul>

### 1.6.1. Das unspezifische Immunsystem

Das unspezifische oder angeborene Immunsystem ist allgemein gegen körperfremdes Material gerichtet. Die Abwehr von pathogenen Mikroorganismen erfolgt vor allem durch verschiedene Zellen. Bezüglich des in dieser Studie untersuchten Endotoxins wird auf zwei Zellarten, Monozyten und neutrophile Granulozyten, im Folgenden näher eingegangen.

Monozyten sind mit 5–20 µm die größten der unspezifischen Fresszellen und nach deren Aktivierung vergrößern sie sich nochmals um das 5-10-Fache [3]. Sie erkennen über Toll-like-Rezeptoren (TLR) pathogene Keime, phagozytieren diese und töten sie ab. Besonders erwähnenswert sei in diesem Zusammenhang der TLR4, der durch das Anlagern von einem Komplex aus Lipopolysaccharid (LPS) und dem korrespondierenden Bindungsprotein an den LPS-Rezeptor (CD14) aktiviert wird (siehe unten) [18]. Weiter unterstützen die Monozyten durch Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (u.a. IL-1, IL-12, TNF-α) das Aufflammen der lokalen und/oder systemischen Entzündungsreaktion. Über die Zytokine IL-12 und TGF-β nehmen sie Einfluss auf die T-Zell-Differenzierung und über die Präsentation von Antigenen auf Major Histocompatibility Complex-II-Molekülen (MHC-II-Moleküle) auf der Makrophagenoberfläche auf die Aktivierung von T-Helferzellen.

Neutrophile Granulozyten machen den größten Teil der im peripheren Blut vorkommenden Leukozyten aus. Dabei haften 50 % von ihnen an den Endothelien der Blutgefäße und können bei Bedarf schnell zur Abwehr rekrutiert werden. Sie werden von Chemotaxinen angelockt, die nach Eindringen von schädigendem Material ausgeschüttet werden und emigrieren in das infizierte Gewebe. Dort phagozytieren auch sie Mikroorganismen und Fremdkörper und bauen diese ab. Des Weiteren generieren sie freie Sauerstoffradikale und schütten diese aus [3]. Dieser als „respiratory burst“ bezeichnete Vorgang ist Grundlage für das Nachweisverfahren des Endotoxins (siehe unten).

Eine zentrale Rolle in der humoralen unspezifischen Abwehr spielt das Komplementsystem. Dieses besteht aus mehreren Proteinen die in ihrer Aktivierung und Funktion kaskadenartig hintereinandergestellt sind. Sie werden nach der Reihenfolge ihrer Aktivierung benannt (C1 bis C9). Die Komplementfaktoren übernehmen spezifische Aufgaben zum Optimieren einer schnellen Abwehrreaktion (Tab. 7) [3].

**Tab. 7 Funktion des Komplementsystems.**

<b>Funktionen des Komplementsystems</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Lyse von Krankheitserregern</li><li>○ Anlocken und Aktivierung verschiedener Leukozyten</li><li>○ Steigerung der Gefäßpermeabilität</li><li>○ Opsonierung von Krankheitserregern durch Anlagerung von C3b an Antigen-Antikörper-Komplexe</li></ul>

Die Komplementkaskade kann über drei Wege aktiviert werden: den „klassischen“ Weg, den „Lektin“-Weg und den „alternativen“ Weg.

Der „klassische“ Weg beginnt indem der Komplementfaktor C1 an Antigen-Antikörper-Komplexe bindet.

Das mannanbindende Lektin (MBL) wird als Akute-Phase-Protein von der Leber synthetisiert. Es bindet an Mannoseresten auf der Oberfläche von Bakterien. Nach der Bindung werden Serinproteasen aktiviert, die die Komplementkaskade in Gang setzen und aktiviert somit den „Lektin“-Weg.

Der „alternative“ Weg beginnt spontan und steht damit jederzeit und nicht erst nach vermehrter Synthese von Antikörpern oder MBL zur Verfügung- Er wird an Fremdoberflächen verstärkt und an körpereigenen Zellen gehemmt.

Alle drei Wege führen zu membrangebundenem C3b. Dieses wirkt als C5-Konvertase und spaltet C5 in C5a und C5b. Nach Aktivierung weiterer Komplementfaktoren wird schließlich

C9 aktiviert. Mehrere dieser C9-Faktoren bilden zusammen den Membran-Angriffs-Komplex, eine Pore in der pathogenen Zellwand, die zur Lyse und somit zum Tod der Zelle führt [19]. Der aktivierte Komplementfaktor C3b nimmt somit eine zentrale Stellung in der Komplementkaskade ein und ist in dieser Studie ein wichtiger Faktor im in dieser Studie durchgeführten Endotoxin Activity Assay (EAA™).

### 1.6.2. Das spezifische Immunsystem

Das spezifische oder adaptive Immunsystem geht gezielt gegen bestimmte Pathogene vor, wobei die Induktion der Immunantwort beim Erstkontakt mit einem potentiell schädlichen Keim etwas länger dauert als bei der angeborenen Abwehr. Allerdings zeichnet sich die erworbene Abwehr in der Ausbildung eines Immungedächtnisses aus. Daher stehen beim Zweitkontakt die spezifischen Komponenten sofort zur Verfügung. Auch dieses System wird in eine zelluläre und eine humorale Komponente aufgeteilt (Tab. 6) [3].

Im zellulären Arm der spezifischen Abwehr spielen T-Zellen eine zentrale Rolle, da sie nicht nur Pathogene erkennen, sondern auch die Weichen für die antigenbezogene Abwehr stellen. T-Zellen gehen zunächst als CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> Zellen aus dem Knochenmark hervor und wandern in den Thymus ein. Auch der T-Zell-Rezeptor („T-cell-receptor“, TCR) fehlt ihnen bislang und wird erst dort durch Gen-Rekombination synthetisiert. In weiteren Proliferationsschritten entstehen dann sogenannte doppelt positive Thymozyten. Neben CD4 und CD8 tragen sie nun auch den T-Zell-Rezeptor auf ihrer Oberfläche. Da die Expression fehlerhaft synthetisierter Rezeptoren schwerwiegende Folgen für das Immunsystem und damit den gesamten Organismus hat, sei es durch die Entwicklung einer Autoimmunität oder durch eine nicht effiziente Abwehr gegenüber Pathogenen, unterliegt die T-Zell-Reifung einer strengen Kontrolle. T-Zellen sind nur durch ihren TCR in der Lage Antigene zu erkennen. Aus diesem Grund wird bei der positiven Selektion zunächst überprüft, ob überhaupt ein solcher Rezeptor exprimiert wird. Dazu bindet der TCR an MHC-Moleküle auf Thymusepithelzellen. Zu stark oder zu schwach bindende T-Lymphozyten werden aussortiert und in die Apoptose geschickt [19]. Nach diesem Schritt verlieren die T-Zellen einen ihrer Co-Rezeptoren und sind damit nur noch einfach positiv, das heißt sie tragen entweder CD4 oder CD8.

Als nächstes erfolgt die negative Selektion, bei der überprüft wird, ob die T-Zellen bei Erkennen von körpereigenem Material aktiviert werden. Zellen die diesen Anforderungen nicht entsprechen werden ebenfalls in die Apoptose geschickt, der Rest als naive T-Zellen in

das Blut entlassen, wo sie in den peripheren lymphatischen Organen für die Aktivierung bereitstehen [3].

Die Aktivierung der reifen T-Zellen erfolgt über das Erkennen von auf MHC-Molekülen präsentierten Antigenen. Diese Aufgabe erfüllen spezialisierte antigenpräsentierende Zellen (zum Beispiel dendritische Zellen). Durch diesen Prozess werden die T-Zellen in T-Effektorzellen weiterentwickelt. Die Bindung an MHC-I-Moleküle durch  $CD8^+$ -Zellen bedingt deren Umwandlung in T-Killerzellen, die Bindung an MHC-II-Moleküle durch  $CD4^+$ -Zellen führt zu deren Umwandlung in T-Helferzellen [19].

Nachdem die T-Effektorzellen aus dem Blut in das Gewebe ausgewandert sind, nehmen sie nach dem zweiten Antigenkontakt ihre Funktion auf. T-Killerzellen sezernieren Perforine und Serinproteasen und exprimieren Fas-Liganden um infizierte Zellen zu zerstören. T-Helferzellen induzieren die B-Zell-Reifung und damit die Produktion spezifischer Antikörper durch Plasmazellen und setzen Zytokine frei, die die Immunreaktion modulieren [3].

### **1.7. Regulatorische T-Zellen (Tregs)**

Regulatorische T-Zellen (Tregs) gehören, ebenso wie die T-Effektorzellen, antigenpräsentierende Zellen und B-Zellen, zum adaptiven zellulären Immunsystem, auf das sie immunmodulatorisch wirken. Bei den Tregs handelt es sich um eine physiologische Subpopulation der T-Zell-Reihe. Ihre Hauptaufgabe ist einer überschießenden Immunantwort entgegen zu wirken und die Generierung einer Autoimmunität zu verhindern [20]. Die Entwicklung von  $CD4^+CD25^+$  Tregs wird maßgeblich von der Anwesenheit von Interleukin-2 (IL-2) beeinflusst [20]. Die  $\alpha$ -Kette (CD25) des IL-2-Rezeptors wird konstitutiv auf Tregs exprimiert [21]. Der Hauptteil der Zellen entwickelt sich im Thymus aus Vorläufer-T-Zellen und deren Aktivierung unter chronischem Einfluss von IL-10 und TGF- $\beta$  [20, 22]. Genau wie bei anderen T-Zell-Spezies muss die Unterscheidung von Fremd oder Eigen auch von Tregs „erlernt“ werden. Dies geschieht durch Bindung des T-Zell-Rezeptors an MHC-Moleküle auf thymischen Stromazellen, welche mit körpereigenen Proteinen beladen sind. Ist die Bindung zu groß oder zu gering, werden diese Zellen ausselektiert und in den programmierten Zelltod geschickt. Allerdings müssen für eine positive Selektion der Tregs höhere Bindungsstärken mit dem Protein/MHC-Komplex beziehungsweise MHC-II-Molekülen eingegangen werden als dies bei anderen T-Zell-Arten der Fall ist (Abb. 4).

Die Möglichkeit der peripheren Differenzierung von regulatorischen T-Zellen wurde an Mäusen mit TCR-Mutation beobachtet. Nach stetiger intravenöser Gabe von kleineren

Mengen Antigen erhöhte sich die Konzentration von typischen Treg-Phänotypen und FOXP3 [22]. Dabei lässt sich die De-novo-Entwicklung von Tregs in der Peripherie auch bei thymektomierten Mäusen mit TCR-Mutation beobachten [21]. Zum Unterschied zu den thymisch entwickelten CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Zellen, sezernieren peripher induzierte Tregs höhere Konzentrationen an IL-10, aber weniger TGF-β.

Der Anteil der im Blutkreislauf flottierenden Tregs liegt bei circa 5-10 % aller CD4<sup>+</sup> Zellen [21]. Nach Emigration verbleiben sie in der Peripherie wo sie die ständige Kontrolle über das zelluläre Immunsystem übernehmen. Darüber hinaus unterliegt die natürliche Populationsgröße CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs einer Entwicklungskontrolle. Aus einem genetisch disponierten Mangel resultieren schwere immunologische Autoregulationsstörungen, Autoimmunerkrankungen und Allergien, was in Tierversuchen durch neonatale Thymektomien gezeigt werden konnte [22]. Als spezifischer Transkriptionsfaktor der regulatorischen T-Zellen gilt Forkhead Box P3 (FOXP3). Dieses nur in CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Zellen vorkommende Protein ist maßgeblich für die suppressive Funktion der Zellen und deren Entwicklung verantwortlich. Versuche an FOXP3-deletierten Mäusen zeigten eine Unfähigkeit regulatorischer T-Zellen zu differenzieren, bei Überexpression zeigt sich ein gegensätzliches Bild [22].

Auch in peripheren regulatorischen Zellen ist FOXP3 der spezifische Marker schlechthin, allerdings nur zur Abgrenzung zu anderen CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T-Zellen. Im Gegensatz zu Mäusen, bei denen FOXP3 nur in thymisch entwickelten Tregs nachzuweisen ist, ist eine Unterscheidung in thymisch und extrathymisch durch die Expression von FOXP3 beim Menschen nicht möglich [22].

Zur peripheren Aktivierung der natürlichen Tregs wird die Bindung an den TCR unter Stimulation mit IL-2 benötigt. Einmal aktiviert kann die Suppression auch Antigen-unspezifisch ablaufen. Die modulatorischen Mechanismen sind noch nicht im Ganzen geklärt, allerdings scheint es zwei Wege zu geben, wie Tregs das Immunsystem beeinflussen. Dies geschieht entweder durch die Expression von Oberflächenproteine bei Zell-Zell-Kontakten oder durch die Sekretion von Mediatoren. Zu den exprimierten Proteinen gehören das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen 4 („Cytotoxic T Lymphocyte-associated antigen 4“, CTLA-4) und das Glukokortikoid-induzierte TNF-Rezeptor-Familie-verwandte Gen („glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene“, GITR) [21]. Die beiden sekretorischen Kernfaktoren sind TGF-β und IL-10 [21].

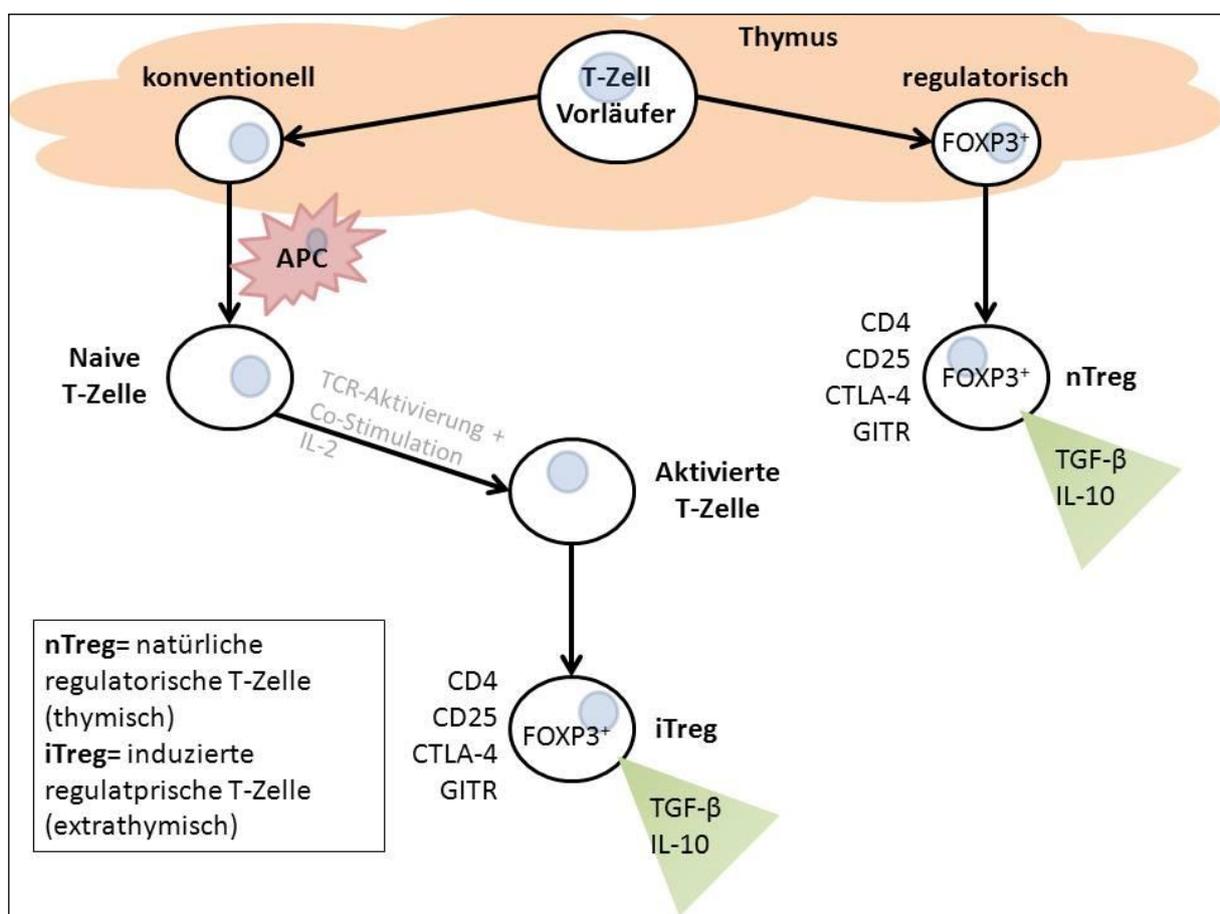


Abb. 4 Differenzierungsschema Tregs (modifiziert nach [22],[20]).

Regulatorische T-Zellen spielen in vielen Bereichen humaner Erkrankungen eine Rolle. So wurde bei Kindern mit Mutationen im IL-2-Rezeptor-Gen ein kompletter Funktionsverlust von CD25 festgestellt. Dies führt bei diesen Patienten zu Pneumonien mit dem opportunistischen Erreger Zytomegalievirus (CMV) als Zeichen eines geschwächten Immunsystems. Dieser Defekt ließ sich durch Knochenmarktransplantation behandeln [21]. Kortikosteroide haben eine hohe antiinflammatorische Wirkung und es scheint, dass es bei der therapeutischen Anwendung nicht nur zu einer direkten Beeinflussung des Immunsystems kommt sondern auch zu einer zellulär gesteuerten Modulation. In vitro Stimulation von  $CD4^+CD25^+$  Tregs mit Kortikosteroiden führt zu einer Hochregulation von FOXP3 und damit zu einem immunmodulatorischen Funktionszuwachs [21]. Auch bei Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose spielen Tregs eine pathophysiologische Rolle. Hier ist zwar die Anzahl der Zellen im peripheren Blut normal, doch die suppressive Aktivität ist vermindert. Anders verhält es sich bei rheumatoider Arthritis, bei der die Funktion der modulatorischen Zellen nicht vermindert ist, sondern nur die Proliferation der Effektorzellen gehemmt ist [21]. Bei Infektionskrankheiten spielen  $CD4^+CD25^+$  Zellen ebenfalls eine wichtige Rolle. Es besteht eine inverse Korrelation zwischen der Anzahl an modulatorischen Zellen und der

Leberschädigung bei Hepatitis-C Patienten. Auch bei gastrointestinalen Infektionen scheinen regulatorische T-Zellen eine entscheidende Rolle zu spielen. In einem Kolitis-Mausmodell konnte die T-Effektorzell-Antwort nach Transfer von Tregs in immungeschwächte Tiere in Schach gehalten werden [21].

Regulatorische T-Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche selektiv verschiedene Varianten des Toll-like Rezeptors (TLR), TLR-4, TLR-5, TLR-7 und TLR-8. Endotoxin bindet dabei an den Toll-like Rezeptor 4 und fördert die suppressive Aktivität der Tregs. Im Gegensatz dazu greift IL-6 hemmend in die Immunmodulation der Tregs ein. Der Effekt der Immunsuppression ist maßgeblich vom Zeitpunkt der Aktivierung und dem Verhältnis der FOXP3<sup>+</sup> Zellen zu den Effektor-T-Zellen abhängig [23]. So zeigte sich im Sepsis-Mausmodell („cecal ligation and puncture“, CLP) eine signifikante Verbesserung des Überlebens in Abhängigkeit von der Menge an transferierten Tregs [20]. Darüber hinaus ändert sich die Anzahl der CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs nach schwerer Verletzung und Erkrankung sowohl bei der Maus als auch beim Menschen. Es wird vermutet, dass die Sensitivität der Tregs für proapoptische Stimuli in solchen Situationen herabgesetzt wird [20].

### **1.8. Endotoxin**

Das Endotoxin, oder Lipopolysaccharid (LPS) ist in der äußeren Zellmembran von gram-negativen Bakterien lokalisiert. Es besteht aus drei Hauptbestandteilen, welche je nach Bakterienart unterschiedlich aufgebaut sein können: dem O-Polysaccharid, dem „Core-Oligosaccharid“ und dem Lipid A. Letzteres ist für die toxische Wirkung verantwortlich [24] (Abb. 5).

Die Freisetzung des Endotoxins erfolgt durch den Zerfall der Mikroorganismen, der durch eine antibiotische Therapie, einer immunologischen Antwort oder durch Teilung der Bakterien hervorgerufen wird. Haupteffektorzelle des Endotoxins ist der Monozyt [24], aber auch die Wirkung auf Zellen des adaptiven Immunsystems wurden beschrieben [20]. Nach Bindung des LPS an das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP) erfolgt die Bindung dieses LPS/LBP-Komplexes an den Endotoxin-Rezeptor der T-Zelle (CD14). LBP ist ein Akute-Phase-Protein und wird in der Leber gebildet. Da CD14 keine intrazelluläre Domäne besitzt, erfolgt die Transduktion mit Hilfe des Toll-like-Rezeptors 4 (TLR4).

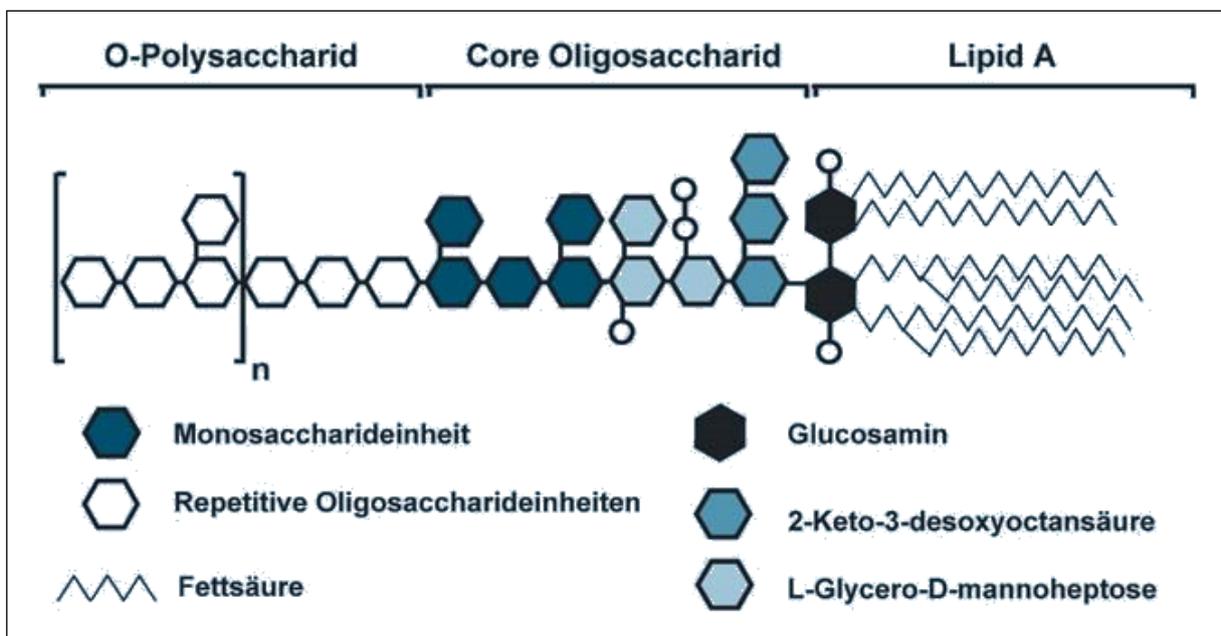


Abb. 5 Struktur des Endotoxins [24].

Über mehrere Schritte (Abb. 6) wird schließlich der Transkriptionsfaktor Nukleärer Faktor kappa B (NF- $\kappa$ B) aktiviert, der die Produktion und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 (IL-1) vorantreibt.

Diese Zytokine führen zu den üblichen Infektionssymptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Myalgien, Übelkeit, Leukozytose, Hypoglykämie, Dyspnoe und Hypotension bis zum Schock.

Die Messung des Endotoxins kann durch verschiedene Methoden erfolgen. Derzeit am häufigsten zur Anwendung kommt die Bestimmung des Endotoxins mittels Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL-)-Test. In dieser Studie wurde allerdings die Verwendung eines moderneren und innovativeren Nachweisverfahrens favorisiert: das Endotoxin Activity Assay (EAA<sup>TM</sup>).

Das Lipopolysaccharid wird relativ schnell an verschiedene Blutbestandteile gebunden, zum Beispiel LBP, High-Density-Lipoprotein (HDL) oder den Endotoxin-Rezeptor CD14. Im Gegensatz zum LAL-Test kann mittels des EAA<sup>TM</sup> sowohl das ungebundene, als auch das gebundene Endotoxin gemessen werden. Daher besitzt dieses Nachweisverfahren eine höhere Sensitivität und Spezifität. Durch die Zugabe verschiedener Reagenzien beim LAL-Test kann dieser Nachteil ausgeglichen werden. Da die zusätzlichen Manipulationen allerdings zu einem erhöhten Kontaminationsrisiko führen und die Durchführung von 90 bis 120 Minuten verlängern, kommt dieser Test nicht zur Anwendung. Beim EAA<sup>TM</sup> liegt schon etwa 30 min nach Probenasservierung das Ergebnis vor [25].

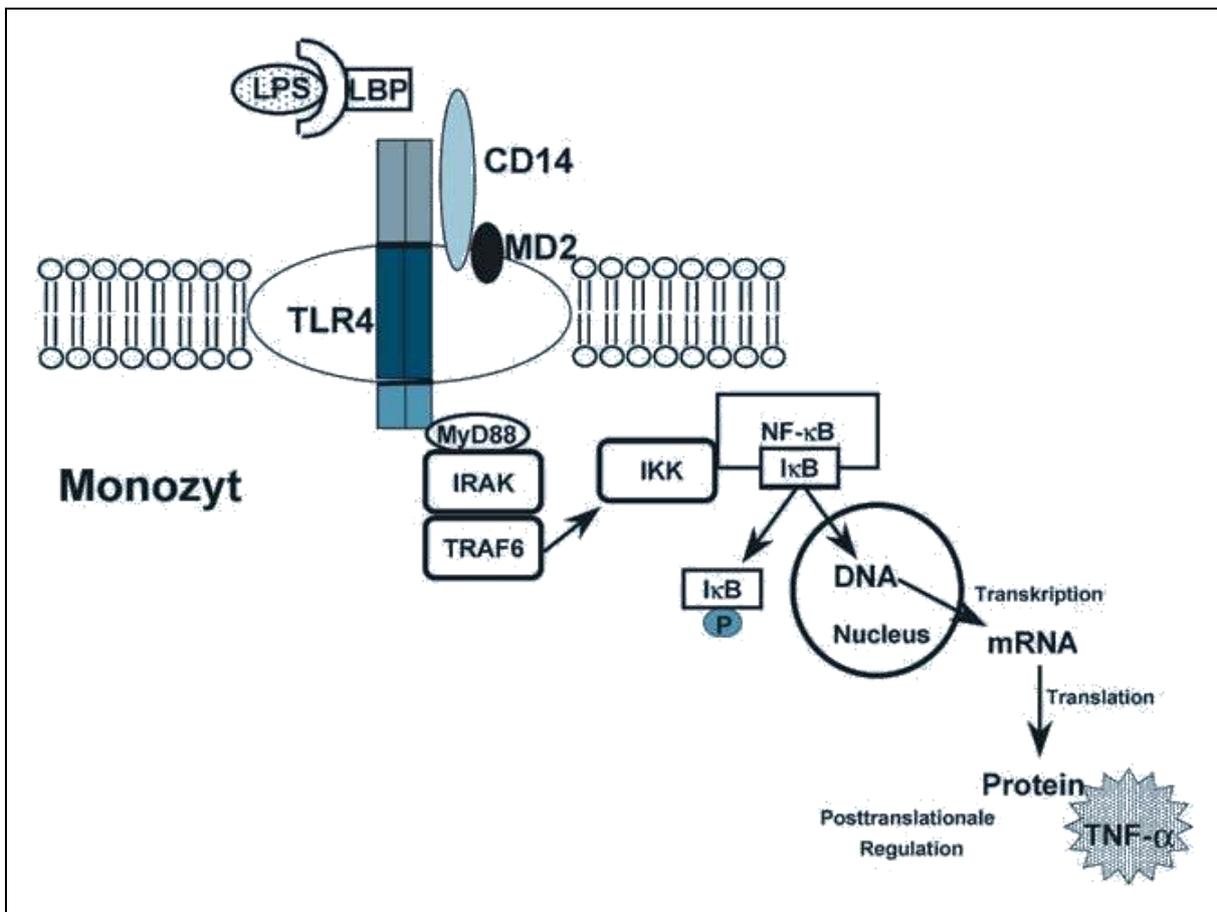


Abb. 6 Signalkaskade im Monozyten nach Endotoxin-Bindung [14].

### 1.9. Interleukin-6

Interleukin-6 wirkt innerhalb des Immunsystems zum einen als endogenes Pyrogen (Temperaturänderungen nach Verbrennung oder während einer akuten Infektion [26, 27]), zum anderen als eine Art Botenstoff, welcher aus beschädigtem Gewebe ausgeschüttet wird und die Leber zur Produktion von Akute-Phase-Proteinen anregt. Außerdem stellt IL-6 eine Art Schnittstelle zwischen erworbener und angeborener Abwehr dar. Dies wird deutlich wenn man die direkte Wirkung von Interleukin-6 auf Abwehrzellen genauer betrachtet. Zum Beispiel kommt es zu einer vermehrten Rekrutierung von Leukozyten, einer höheren Differenzierungsrate von Monozyten zu Makrophagen und auch zu einer verringerten Apoptose von T- und B-Lymphozyten [28]. Fibroblasten und Endothelzellen, sowie Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems produzieren IL-6 nach Stimulation durch IL-1 $\beta$  oder TNF- $\alpha$ . Besonders bei bakteriellen Infektionen kommt es zu erhöhten Plasmaspiegeln, unabhängig davon ob die Entzündung von gram-negativen oder gram-positiven Erregern ausgelöst wurde.

Des Weiteren scheint das Zytokin einen Einfluss auf die Hämodynamik zu haben. Dies wird aus der signifikant erhöhten Konzentration bei Patienten mit septischem Schock im Gegensatz zu normotonen Patienten ersichtlich [27]. Auch der direkte Zusammenhang zwischen der IL-6 und CRP wurde schon beschrieben [26].

### **1.10. C-reaktives Protein**

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein von der Leber synthetisiertes, unspezifisches Akute-Phase-Protein. Zu seinen Hauptaufgaben gehören die Opsonierung von Bakterien und die Aktivierung von Komplement. Einer der Hauptstimulatoren der CRP-Produktion ist Interleukin-6. Im klinischen Alltag wird CRP routinemäßig als laborchemischer Entzündungsmarker herangezogen. Innerhalb der akuten Entzündungsphase (12-24 Stunden nach Infektion) kann die Konzentration bis zum 1000-fachen Wert ansteigen [12]. Daher wird in der Diagnostik des akuten Abdomens CRP als Marker für den Grad der Entzündung eingesetzt. Allerdings wiesen Meyer et. al. auf die Tatsache hin, dass CRP alleine nicht zur Unterscheidung einer selbstlimitierenden Ursache und einer Interventionsbedürftigkeit ausreichte [29]. Auch bei der akuten Appendizitis wird die Bestimmung von CRP als diagnostisches Werkzeug eingesetzt. Dies geschieht hauptsächlich wegen der Praktikabilität, der leichten Durchführbarkeit und der geringen Kosten. Aber auch bei diesem Krankheitsbild kann alleine durch die Konzentration von CRP im Plasma keine Entscheidung für oder gegen die Notwendigkeit einer Operation getroffen werden [30].

### **1.11. Procalcitonin**

Procalcitonin (PCT) ist die Vorstufe des Hormons Calcitonin welches von C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. In anderen Organen (zum Beispiel in der Leber) ist die Produktion unter physiologischen Bedingungen unterdrückt. Innerhalb einer akuten Infektion wird PCT dann auch von diesen Geweben synthetisiert. Es wird bei schweren systemischen Infektionen durch Bakterien, Pilze und Protozoen sezerniert und dient darüber hinaus als prognostischer Marker bei der SIRS, Sepsis und Multiorgan-Dysfunktionen. Bei nicht-infektiösen, viralen und autoimmun-bedingten Entzündungen ist kein Anstieg festzustellen [12]. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass durch den schnellen Anstieg (Peak nach 2-4 Stunden) und den ebenso schnellen Abfall bei Besserung der Symptomatik bei unter Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock leidenden Intensivpatienten, Procalcitonin ein geeigneter Prognosemarker ist. Genau wie CRP lässt die PCT-Konzentration allerdings keine

Rückschlüsse auf die genaue Ursache der Inflammation zu [31]. Allerdings kann anhand des CRP- und PCT-Wertes eine weitgehende Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Genese getroffen werden [32].

### **1.12. Humanes Leukozyten Antigen-antigen D related**

Humanes Leukozyten Antigen-antigen D related (HLA-DR) gehört zur Gruppe der MHC-II-Moleküle und wird auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert. Auf Monozyten ist es das am meisten exprimierte HLA-Molekül und damit ein wichtiger Faktor der immunologischen Aktivität. Bei einer Reduktion der monozytären HLA-DR-Expression auf unter 60 % wird von einer Immunsuppression, bei Werten unter 30 % von einer Immunparalyse gesprochen [33, 34]. Somit scheint HLA-DR ein gutes Werkzeug zur Evaluierung des Immunstatus zu sein. In einer Studie über Sepsis und schwere Sepsis unterschieden sich die HLA-DR-Konzentrationen zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden. Außerdem neigen Patienten mit niedriger HLA-DR-Expression zu einem höheren Risiko für sekundäre Infektionen [35]. Schon 1990 fanden Hershman et. al. heraus, dass Patienten welche nach schwerem Trauma verstarben eine geringere HLA-DR-Expression aufwiesen als Überlebende. Ebenso war der Anstieg der HLA-DR-Expression bei den Verstorbenen vermindert [36].

### **1.13. Transforming Growth Factor $\beta$**

Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gehört zu einer Gruppe von Zytokinen welche in vielen Gewebe- und Zellarten exprimiert werden. TGF- $\beta$  wird unterteilt in TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, und TGF- $\beta$ 3. Schon *Palladino et. al.* zeigten 1990, dass TGF- $\beta$  in vitro die HLA-DR-Expression, die Zytokin-Produktion von IL-6, die T-Zell-Proliferation sowie die Produktion proinflammatorischer Zytokine herunter reguliert. In vivo konnte eine Hemmung der TNF- $\alpha$ -Sekretion aber auch der T-Zell-Antwort bestätigt werden [37]. Daraus ergibt sich die Annahme, dass es sich bei dem Transforming Growth Factor  $\beta$  nicht um ein rein antiinflammatorisches Zytokin handelt. Auch Letterio und Roberts konnten 1998 diese Aussage unterstreichen und postulierten, dass sich die Funktion von TGF- $\beta$  aus dem Kontext mit den weiteren sezernierten Biomarkern ergibt. Sie fanden auch heraus, dass TGF- $\beta$  im Zusammenspiel mit anderen immunmodulatorischen Proteinen wirkt und die pro- und antiinflammatorischen Einflüsse ausgleicht [38]. Die immunsupprimierende Wirkung konnte untermauert werden als man herausfand, dass TGF- $\beta$ 1-defiziente Mäuse vermehrt an Herz-,

Lungen- und intraabdominellen Infektionen verstarben [39]. Die genauen Mechanismen der Aktivierung und des Effekts von TGF- $\beta$  sind allerdings in weiten Teilen noch nicht verstanden. Jedoch kann die Funktion auf wesentliche Aspekte fokussiert werden: Zellwachstum, -differenzierung und –überleben [40].

### **1.14. Interleukin-10**

Interleukin-10 (IL-10) ist zusammen mit TGF- $\beta$  eines der wichtigsten inhibitorischen Zytokine des Immunsystems. Es hemmt die Reifung von dendritischen Zellen und die Expression von MHC-II-Molekülen. Vor der Integration in die Familie der Interleukine wurde IL-10 als Zytokin-Synthese-inhibierender Faktor (Cytokine synthesis inhibitory factor, CSIF) beschrieben. Dieser Name impliziert die zweite wichtige Funktion des Proteins, die Drosselung der Synthese der proinflammatorischen Faktoren IL-1, IL-6, IL-12 und TNF- $\alpha$ . Darüber hinaus ist IL-10 ein Co-Stimulator für die B-Zell-Reifung und beeinflusst ebenso deren Überlebensdauer [41].

IL-10, genau wie TGF- $\beta$ , sind darüber hinaus verantwortlich für eine gewisse Toleranz gegenüber Endotoxin. Mit IL-10 vorbehandelte myeloide Zellen zeigen eine verminderte Antwort gegenüber LPS und IL-10-Injektionen können vor einem Endotoxinschock schützen [42]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumkonzentration von Interleukin-10 und der Intensität der Inflammationsantwort, der Krankheitsschwere und dem Outcome bei Patienten mit Septikämie oder septischem Schock. Darüber hinaus ist es an der Ausbildung von Autoimmunität und allergischer Reaktionen beteiligt [43].

## 2. Methoden und Material

### 2.1. Geräte und Materialien

- S-Monovette® 9 ml K3E, SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
- S-Monovette® 9 ml Z, SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
- S-Monovette® 3 ml 9NC, SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
- Safety-Multifly®-Kanüle, SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
- Multi-Adapter, SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
- Membran-Adapter, SARSTEDT AG & Co., Nümbrecht, Deutschland
- BD Vacutainer® CPT™, BD, Franklin Lakes, NJ, USA
- BD Vacutainer® Luer-Adapter, BD, Franklin Lakes, NJ, USA
- BD Vacutainer® Einmalhalter, BD, Franklin Lakes, NJ, USA
- Pipetten, Eppendorf Research 10 µl-1000 µl, Eppendorf AG, Hamburg, Germany
- Tischzentrifuge, Hettlich Rotanta/S, Hettlich AG, Bäch, Schweiz
- Tischzentrifuge, Hettlich Rotanta 460R, Hettlich AG, Bäch, Schweiz
- CryoTubes™ Vials 1ml, Nunc A/S, Roskilde, Dänemark
- Incubating Mini Shaker, VWR International LLC, West Chester, PA, USA
- Smartline EAA Luminometer, Berthold Detection Systems GmbH, Pforzheim, Deutschland
- Vortex VX-100, Labnet International Inc., Edison, NJ, USA
- Vibrofix VN1®, Janke & Kunkel, Staufen im Breisgau, Deutschland
- Mehrfachdispenser, Handy Step, BRAND GmbH & Co. KG, Wertheim, Deutschland
- Pipettenspitzen, epTIPS 0,5-1000 µl, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
- Pipettenspitzen, TipONE 100-1000 µl, Filter Tips, Starlab GmbH, Ahrensburg, Deutschland
- Endotoxin Activity Assay® Kit, Spectral Diagnostics Inc., Toronto, Kanada
- Endotoxin Activity Assay Pufferlösung, Spectral Diagnostics Inc., Toronto, Kanada
- Sicherheitssterilwerkbank Klasse II, BSB 6, Flow Laboratories, Meckenheim, Deutschland
- Thermostat, MGW Lauda MS, MGW Lauda, Lauda-Königshofen, Deutschland
- Durchflusszytometer, COULTER® EPICS XL™ with ADC, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
- Durchflusszytometer, BD FACSCalibur™, BD Biosciences, San Jose, CA, USA
- BD Falcon™ 5ml Round Bottom Tubes, BD Biosciences, San Jose, CA, USA

- OptiLyse C Lysing Solution, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
- Phosphate-buffered-saline (PBS), PAN™ Biotech GmbH, Aidenbach, Deutschland
- Wasserbad, Lauda Dr. R. Wobser GmbH & CO. KG, Lauda-Königshofen, Deutschland
- Cell Staining Buffer, BioLegend®, San Diego, CA, USA
- FOXP3 Fix/Perm Buffer Set, BioLegend®, San Diego, CA, USA
- Microplate Shaker, IKA®-Werke GmbH & CO. KG, Staufen, Deutschland
- BioPlex® 200, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA
- Bio-Plex Pro™ Human 6-Plex-Assay:
  - BioPlex® Sample Diluent,
  - BioPlex® Standard Diluent,
  - Bio-Plex Pro™ Human Detection AB,
  - Bio-Plex Pro™ Conjugated Magnetic Beads (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-17A, IL-22, IFN $\gamma$ ),
  - Bio-Plex Pro™ Standard/Control,
  - Bio-Plex Pro™ QC Control,
  - BioPlex® Assay Buffer,
  - Bio-Plex™ Wash Buffer,
  - Bio-Plex™ Detection Ab Diluent
  - Streptavidin PE,
  - Sterile Filter Plate,
  - Sealing Tape,
  - Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA
- Bio-Plex Pro™ TGF- $\beta$  Assay 3-Plex:
  - BioPlex® Sample Diluent,
  - BioPlex® Standard Diluent,
  - Bio-Plex Pro™ Conjugated Magnetic Beads (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3),
  - Bio-Plex Pro™ TGF- $\beta$  Detection Antibodies,
  - Bio-Plex Pro™ TGF- $\beta$  Standard 3-Plex,
  - BioPlex® Assay Buffer,
  - Bio-Plex™ Wash Buffer,
  - Bio-Plex™ Detection Ab Diluent,
  - Streptavidin-PE,
  - Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA

- Antikörperkonjugate,
  - IgG1(Mouse)-PC5, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - IgG1(Mouse)-PE, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - IgG1(Mouse)-FITC, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - IgG2a(Mouse)-ECD, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - anti-HLA-DR-PC5, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - anti-CD14-ECD, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - anti-CD45-PC5, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - anti-CD14-FITC, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA
  - IgG1(Mouse)-APC, BioLegend®, San Diego, CA, USA
  - IgG2b(Mouse)-PerCP/Cy5.5, BioLegend®, San Diego, CA, USA
  - IgG1(Mouse)-PE, BioLegend®, San Diego, CA, USA
  - IgG1(Mouse)-Alexa Flour® 488, BioLegend®, San Diego, CA, USA
  - anti-CD127-APC, BioLegend®, San Diego, CA, USA
  - anti-CD4-PerCP/Cy5.5, BioLegend®, San Diego, CA, USA
  - anti-CD25-PE, BioLegend®, San Diego, CA, USA
  - anti-FOXP3-Alexa Fluor® 488, BioLegend®, San Diego, CA, USA

## **2.2. Studienablauf**

Zur Untersuchung des Sachverhaltes wurde eine monozentrische, prospektive Studie durchgeführt. Nach Erhalt der Unbedenklichkeitsbescheinigung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität wurde mit der Patientenrekrutierung begonnen.

Die Auswahl der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit Fachärzten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern, unter Berücksichtigung der in Tab. 8 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

**Tab. 8 Ein- und Ausschlusskriterien.**

<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vorliegen eines operationspflichtigen akuten Abdomens</li> <li>○ Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>○ Gültige Einverständniserklärung</li> </ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>○ Schwangerschaft</li> <li>○ Teilnahme an einer anderen Studie</li> <li>○ Verweigerung oder Rücknahme der Zustimmung durch den Patienten oder dessen Angehörige</li> <li>○ Fehlende oder mangelnde Deutschkenntnisse, wodurch das Verständnis der Patientenaufklärung und deren Einverständnis nicht gewährleistet ist</li> <li>○ Unterbringung in einer Anstalt aufgrund behördlicher oder gerichtlicher Anordnung</li> </ul>

Die Aufklärung erfolgte stets durch einen erfahrenen Facharzt unter Einholung der schriftlichen Einwilligung des Patienten.

Die Daten der eingeschlossenen Probanden wurden pseudonymisiert und unter fortlaufender Nummer archiviert. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich jeweils von Aufnahme- bzw. OP-Tag (Tag 0) bis zum fünften postoperativen Tag. Zur strukturierten Datenerhebung wurde die Case-Report-Form der „Endotoxin-Studie“ („Perioperatives Immuno-Monitoring von Patienten mit operationspflichtiger intraabdomineller Infektion mit dem EAA-Endotoxin-Test“) zu Hilfe genommen. Darin wurden die Angaben zur Demographie, der einzelnen Scores zur Klassifizierung der Krankheitsschwere und des Risikoprofils (Tab. 9), Vitalparameter, die Inflammationsparameter Endotoxin, Interleukin-6, Procalcitonin, C-reaktives Protein, Leukozyten, Lactat und die klinisch-chemischen Parameter Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Glucose, Hämatokrit, Thrombozyten dokumentiert. Ferner wurden die Blutgaswerte erfasst, außerdem die mikrobiologischen Befunde, Informationen über supportive Therapien (Tab. 10) und antibiotische Behandlung sowie Einteilung der Infektionsschwere in SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischen Schock.

**Tab. 9 Verwendete Scores zur Patienten- bzw. Krankheitsevaluation.**

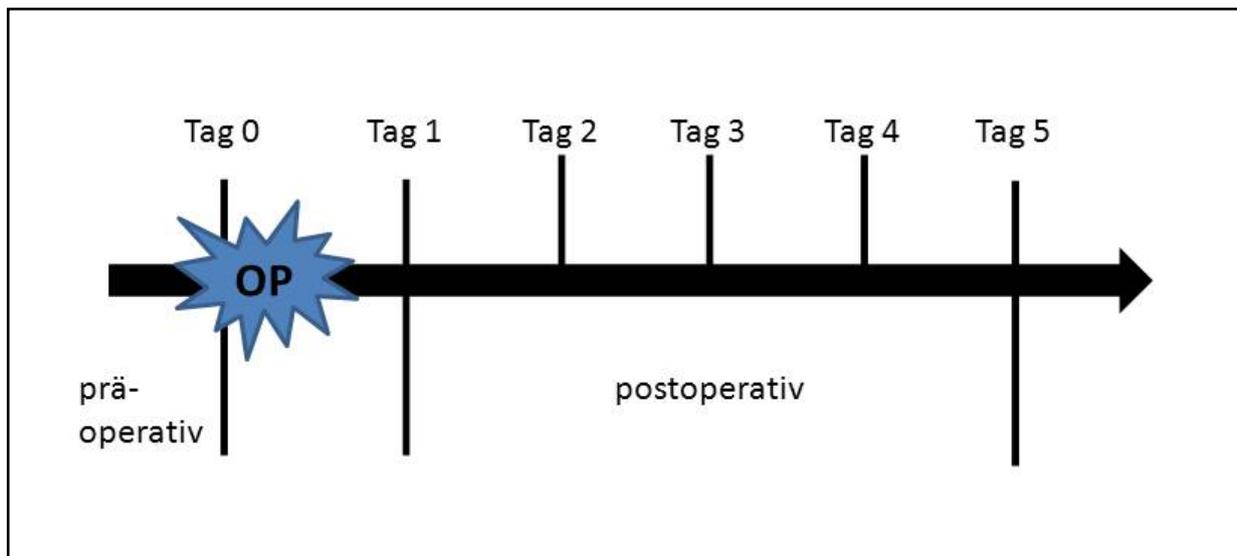
<b>Scores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Charlson Score</li> <li>○ Mannheimer Peritonitis Index (MPI)</li> <li>○ Glasgow Coma Scale (GCS)</li> <li>○ APACHE II</li> <li>○ SOFA</li> </ul>

**Tab. 10 Übersicht über dokumentierte supportive Therapie.**

<b>Supportive Therapie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Nierenersatz-Therapie</li><li>○ Katecholamin-Therapie</li><li>○ Applikation von Blutkonserven</li><li>○ Beatmung</li></ul>

### **2.3. Blutentnahme und Datenerhebung**

Die Blutentnahme erfolgte von Tag 1 bis Tag 5 (Abb. 7) jeweils zwischen 6.30 Uhr und 9.00 Uhr um etwaige Schwankungen durch zirkadiane Rhythmik weitgehend auszuschließen. Die Blutentnahme an Tag 0 erfolgte direkt nach Einwilligung in die Teilnahme, jedoch stets vor Therapiebeginn.



**Abb. 7 Schema zur Blutentnahme und Datenerhebung.**

Die Entnahme erfolgte aus einem etablierten zentralvenösen Zugang, bzw. aus einer arteriellen Kanüle oder durch Punktion einer peripheren Vene. An jedem Untersuchungstag wurden ca. 75 ml Blut zusätzlich zur Routineblutentnahme mittels Monovetten und Vacutainern zur Analyse abgenommen.

Die Bestimmung des Endotoxins und der Monozyten erfolgte direkt nach der Blutentnahme. Zur Analyse der Treg-Population wurden zunächst die mononukleären Zellen des peripheren Blutes („Peripheral Blood Mononuclear Cells“, PBMCs) isoliert und bei -80° C eingefroren um die Tests zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen. Zusätzlich wurden Plasma, Ethylendiamintetraacetat(EDTA)- und Citrat-Serum eingefroren um diese Proben einer späteren Analyse zuzuführen.

Die klinischen Daten wurden direkt vor oder nach der Blutentnahme erhoben oder nachträglich aus der Patientenakte entnommen.

## **2.4. Endotoxin-Bestimmung**

Die Endotoxinbestimmung (EAA<sup>®</sup>) basiert auf dem Prinzip der Chemolumineszenz. Dabei wird das LPS an einen Antikörper (AK) vom Typ Immunglobulin M (IgM) gebunden, welcher vom patienteneigenen Komplementsystem (Komplementfaktor C3b) opsoniert wird. Dieser LPS-AK-C3b-Komplex wird von den im Blut befindlichen neutrophilen Granulozyten erkannt, woraufhin im sogenannten „respiratory burst“ freie Sauerstoffradikale ausgeschüttet werden. Es kommt zur Abstrahlung von Lichtenergie welche durch ein Luminometer in relativen Lichteinheiten gemessen („Relative Light Units“, RLU) gemessen wird.

Jeweils 0,5 ml EDTA-Vollblut werden nach einem festen Pipettierschema (Abb. 8) in ein Aliquot-Röhrchen und ein Röhrchen mit maximaler LPS-Konzentration (LPS MAX) pipettiert. Diese werden nach Durchmischung mittels Vortex 10 min inkubiert. Währenddessen wird in zweimal drei Röhrchen (Röhrchen 1,2 und 3) jeweils 1 ml EAA<sup>®</sup>-Pufferlösung gegeben. Nach der Inkubation und erneuter Durchmischung werden 40 µl Blut aus dem Aliquot-Röhrchen in jeweils zwei Röhrchen mit Pufferlösung (Röhrchen 1 und 2) und nochmals 40 µl Blut aus dem LPS MAX Röhrchen in jeweils ein Röhrchen mit Pufferlösung (Röhrchen 3) pipettiert. Nach Durchmischung und nochmaliger Inkubationszeit von 14 bis 16 min werden die einzelnen Röhrchen nach abermaliger Durchmischung in einem Luminometer analysiert.

Da es sich bei Endotoxin um ein Bakterienbestandteil handelt, wurden um die Kontaminationswahrscheinlichkeit zu verringern sterile Filterpipettenspitzen verwendet.

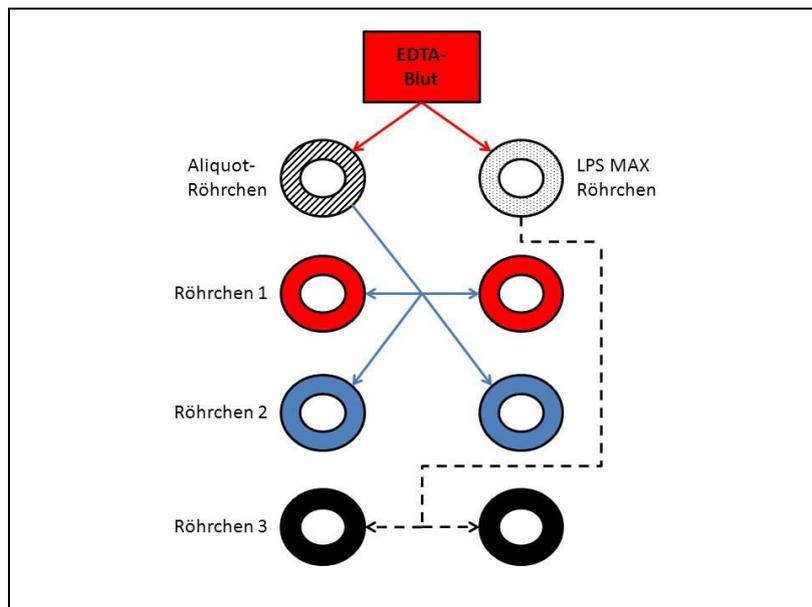


Abb. 8 Pipettierschema Endotoxinmessung.

## 2.5. Isolieren und Einfrieren der PBMCs

Zur Isolierung der PBMCs wird das Blut mit speziellen Vakuum-Röhrchen abgenommen. Nach Invertieren der Vacutainer<sup>®</sup> werden diese für 20 min zentrifugiert. Dabei werden Erythrozyten und Thrombozyten durch eine Geltrennschicht gedrückt und so das Plasma und die weißen Blutzellen separiert (Abb. 9). Anschließend wird der gesamte Inhalt in 50 ml Falcon Tubes überführt, mit Phosphatpufferlösung („phosphate buffered saline“, PBS) auf 50 ml aufgefüllt und durchmischt. Nach Zentrifugieren wird dieser Schritt nochmals wiederholt. Danach wird der Überstand mit einer Pipette verworfen und die abgesetzten PBMCs in 1 ml Einfriermedium, bestehend aus fetalem Kälberserum (FKS) und Dimethylsulfoxid (DMSO) (im Verhältnis 1:9), aufgenommen. Dieses Gemisch wird schließlich in Kryoröhrchen überführt und bei -80° C eingefroren.

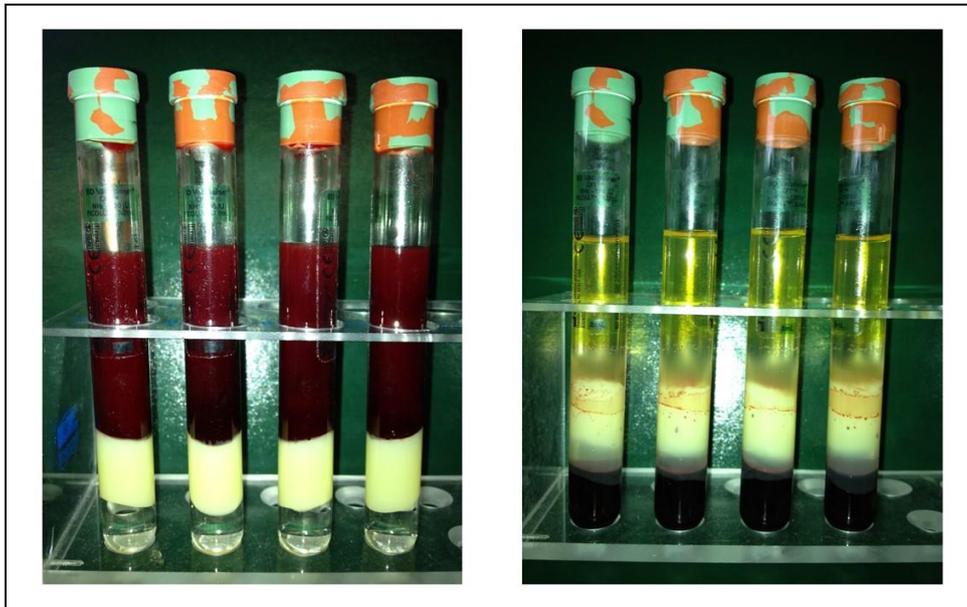


Abb. 9 Blutprobe eines Probanden im Vacutainer® vor (links) und nach (rechts) Zentrifugation.

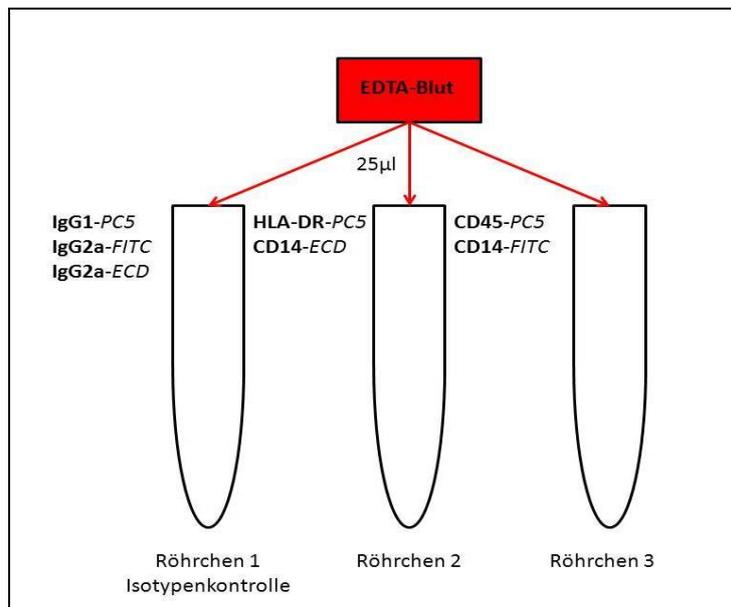
## 2.6. Durchflusszytometrie

Die Durchflusszytometrie („Fluorescence Activated Cell Sorting“, FACS) ist eine Methode zur Identifizierung und Quantifizierung verschiedener Zellpopulationen in einem flüssigen Medium. Durch die Reflexion von Laserlicht verschiedener Wellenlänge und dessen Detektion, werden Größe und Granularität der Zellen gemessen. Des Weiteren können durch Konjugation von Zellen mit fluoreszierenden Antikörpern einzelne Zellpopulationen differenziert werden.

### 2.6.1. Bestimmung der monozytären HLA-DR-Expression

Zur Bestimmung der Monozyten und deren immunmodulatorischer Aktivität werden die Oberflächen Antigene CD14, CD45 und HLA-DR markiert und analysiert.

In drei 5 ml BD Falcon™ Rörchen werden jeweils 25 µl EDTA-Blut pipettiert (Abb. 10). Nach Zugabe der Isotypenkontrollen und der einzelnen Antikörper werden die Proben mittels Vortex durchmischt und anschließend bei 4° C 15 bis 20 min inkubiert.



**Abb. 10** Pipettierschema der FACS-Messung der HLA-DR-Expression.

Nach der Inkubation und kurzem Erwärmen auf 37° C im Wasserbad werden zu jedem Röhren einzeln 250 µl Optilyse® zugegeben und abermals 20 sec durchmischt. Dieser Schritt soll eine homogene Lyse der Erythrozyten gewährleisten. Danach folgt eine 20 min Inkubation der Proben bei 37° C im Wasserbad und eine 20 min Ruhephase bei Raumtemperatur im Dunkeln. Vor der Analyse werden in jedes Röhren 250 µl PBS zugegeben.

Die Monozytenpopulation wird im Forward Scatter Channel (FSC) gegen das Side Scatter Channel (SSC) differenziert. Aus dieser Zellgruppe erfolgt die weitere Analyse der Oberflächenantigene.

### 2.6.2. Bestimmung der T-Zell-Populationen

Zur phänotypischen Charakterisierung der regulatorischen T-Lymphozyten wurde, neben dem T-Zell-Marker CD4 und dem auf aktivierten T-Zellen vorkommende Interleukin-2-Rezeptor (IL-2R, CD25), der spezifische Treg-Marker FOXP3 und der Interleukin-7-Rezeptor (IL-7R, CD127) zu Hilfe genommen. Letzterer wird nur auf T-Effektor-Zellen exprimiert und erleichtert daher deren Unterscheidung.

Zur Quantifizierung der CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>- und der Tregs werden die vorher eingefrorenen PBMCs langsam nach einem standardisierten Schema aufgetaut. Dabei wurden die in Kryoröhren eingefrorenen Proben in der Hand erwärmt und durch mehrmaliges Zugeben und Abziehen von zimmerwarmen PBS in 15 ml des Selbigen überführt. Die Zellen werden 10 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert um sie von der Konservierungsflüssigkeit zu

trennen. Nach entfernen der Flüssigkeit werden sie in 1 ml PBS aufgenommen, resuspendiert und zur Zellzählung 20 µl Zellsuspension mit 3 %iger Essigsäure im Verhältnis 1:6 gemischt. Die Zählung erfolgt unter dem Lichtmikroskop unter Verwendung einer Neubauer-Zählkammer. Die restlichen Zellen werden nach nochmaliger Zentrifugation und Abkippen des Überstands mit humanem 10 %igem AB-Serum (im Vorfeld einmal eingefroren und wieder aufgetaut) 20 min bei Raumtemperatur inkubiert, um unspezifische Bindungen der später zugegebenen Antikörper zu minimieren.

Danach werden die Zellen mit 2 ml Cell Staining Buffer (CSB) verdünnt und abzentrifugiert, um sie von restlichem AB-Serum zu trennen. Nach abermaligem Resuspendieren in 1 ml CSB werden die Zellen, je nach Ergebnis der Zellzählung, mit CSB auf  $1 \times 10^6$  Zellen pro 100 ml verdünnt. Um Pipettierverluste zu minimieren wird eine benötigte Gesamtzahl von  $1,1 \times 10^7$  Zellen angenommen. Diese werden auf zehn 5 ml BD Falcon™ Röhren verteilt.

**Tab. 11 Pipettierschema Oberflächenfärbung.**

		<b>1.Schritt: Oberflächenfärbung</b>			
<b>Röhren</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>AK1 (CD4)</b>	<b>AK2 (CD25)</b>	<b>AK3 (CD127)</b>	<b>AK4 (CD8)</b>
<b>1</b>	<b>ISO+CD4</b>	CD4	ISO-PE	ISO-APC	-
<b>2</b>	<b>ISO+CD25</b>	ISO-PerCP/Cy5.5	CD25	ISO-APC	-
<b>3</b>	<b>ISO+CD127</b>	ISO-PerCP/Cy5.5	ISO-PE	CD127	-
<b>4</b>	<b>ISO+FoxP3</b>	ISO-PerCP/Cy5.5	ISO-PE	ISO-APC	-
<b>5</b>	<b>ALLE AK</b>	CD4	CD25	CD127	-
<b>6</b>	<b>CD4+CD8</b>	CD4	-	-	CD8
<b>7</b>	<b>FMO CD4</b>	-	CD25	CD127	-
<b>8</b>	<b>FMO CD25</b>	CD4	-	CD127	-
<b>9</b>	<b>FMO CD127</b>	CD4	CD25	-	-
<b>10</b>	<b>FMO FoxP3</b>	CD4	CD25	CD127	-

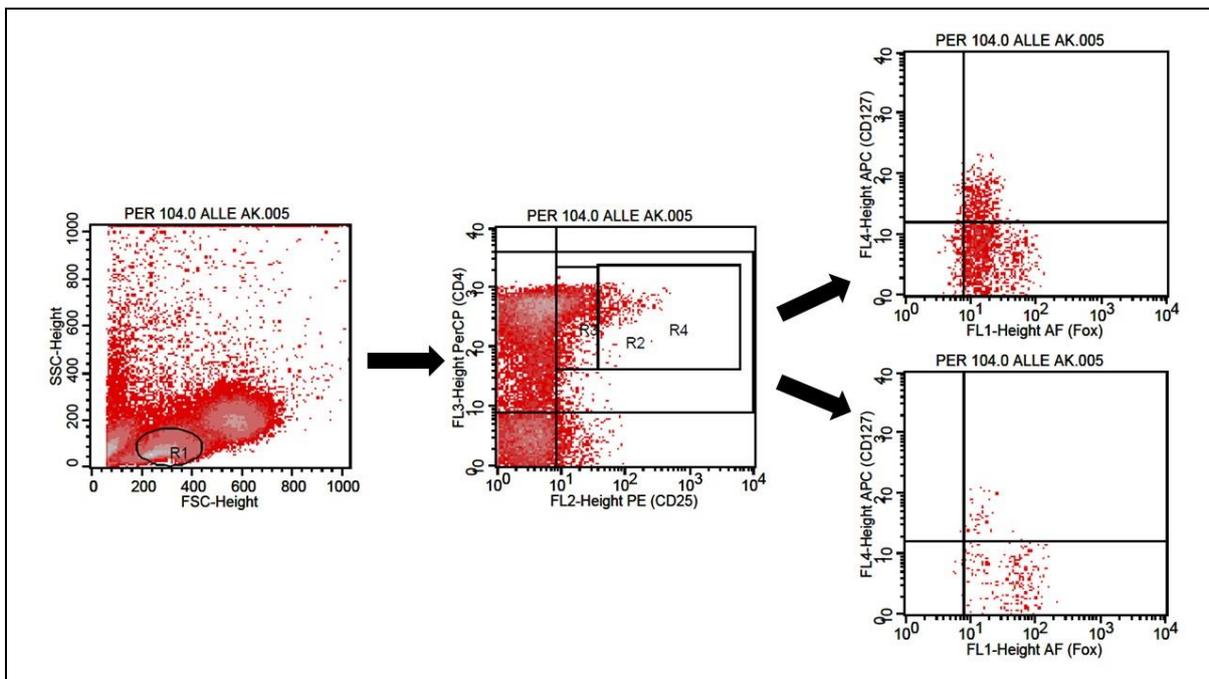
Nun werden jeweils 2,5 µl der Oberflächenantikörper Anti-CD4, Anti-CD25, Anti-CD127 und Anti-CD8 sowie deren Isotypenkontrollen nach Standard-Pipettierschema zugegeben. Nach Durchmischen mittels Vortex, folgt die Inkubation bei 4° C für 20 min in Dunkelheit. Nach zweimaliger Zugabe von je 1 ml CSB pro Röhren Zentrifugation und Abkippen des Überstandes werde zur Fixierung der Zellen je Röhren 1 ml FoxP3 Fix/Perm Buffer

zugegeben und 20 min bei Raumtemperatur inkubiert. Nach zwei weiteren Waschschrinen werden die Zellen zur Permeabilisation in FoxP3 Perm Buffer aufgenommen und 15 min bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Nach diesem Schritt folgt nach abermaliger Zentrifugation die intrazelluläre Färbung mit je 2,5 µl Anti-FoxP3 und der zugehörigen Isotypenkontrolle nach Pipettierschema.

**Tab. 12 Pipettierschema intrazelluläre Färbung.**

		<b>2.Schritt: intrazelluläre Färbung</b>
<b>Röhrchen</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>AK5 (FoxP3)</b>
<b>1</b>	<b>ISO+CD4</b>	ISO-AF488
<b>2</b>	<b>ISO+CD25</b>	ISO-AF488
<b>3</b>	<b>ISO+CD127</b>	ISO-AF488
<b>4</b>	<b>ISO+FoxP3</b>	FoxP3
<b>5</b>	<b>ALLE AK</b>	FoxP3
<b>6</b>	<b>CD4+CD8</b>	-
<b>7</b>	<b>FMO CD4</b>	FoxP3
<b>8</b>	<b>FMO CD25</b>	FoxP3
<b>9</b>	<b>FMO CD127</b>	FoxP3
<b>10</b>	<b>FMO FoxP3</b>	-

Es folgt eine 30 min Inkubation bei 4° C im Dunkeln. Nach mehrmaligen Waschschrinen werden in jedes Röhrchen 500 µl CSB gegeben und die Zellen der FACS-Analyse zugeführt. Diese werden mit dem Vier-Farben-FACS-Gerät BD FACSCalibur™ der Firma BD Biosciences durchgeführt.



**Abb. 11** Beispiel eines Scatterplots zur Quantifizierung der Tregs (Links: Detektion der Lymphozytenpopulation; Mitte: Detektion der CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Zellen; Rechts oben: Detektion der Tregs mit CD25<sup>lo</sup>; Rechts unten: Detektion der Tregs mit CD25<sup>hi</sup>)

## 2.7. Zytokin-Bestimmung

### 2.7.1. BioPlex®

Das BioPlex®-System basiert auf der Kombination zweier verschiedener Messmethoden: Magnetische Mikrosphären (Beads), an welche Biomoleküle gebunden sind, und die Durchflusszytometrie.

Spezifische Antikörper, welche gegen das zu messende Zytokin gerichtet sind, sind an farbkodierte 5,6 µm große Polystrol-Kügelchen (Beads) gebunden. Diese reagieren mit den in der Probe vorhandenen Zytokinen unbekannter Anzahl. Wenn diese durch eine Säule geschickt werden, um die ein starkes Magnetfeld angelegt ist, werden die gebundenen Proteine zurückgehalten. Nach entfernen des Magnetfeldes, können diese separat und spezifisch gemessen werden. Mehrmaliges Waschen entfernt ungebundene Zytokine aus der Probe.

Die Identifizierung und Quantifizierung jeder einzelnen Reaktion basiert nun auf der Kombination aus Farbe des Beads und der Fluoreszenz. Die Konzentration wird anhand vorher für jedes Zytokin gemessener Standards bestimmt.

## 2.7.2. Bestimmung der Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$

Zunächst werden laut Herstellerangaben Stocklösungen (Tab. 13 bis Tab. 15) und Standardverdünnungsreihen (Abb. 12) hergestellt. Dabei ist es wichtig die Standardverdünnungsreihe mit dem gleichen Medium durchzuführen, in welchem sich später auch die Proben befinden.

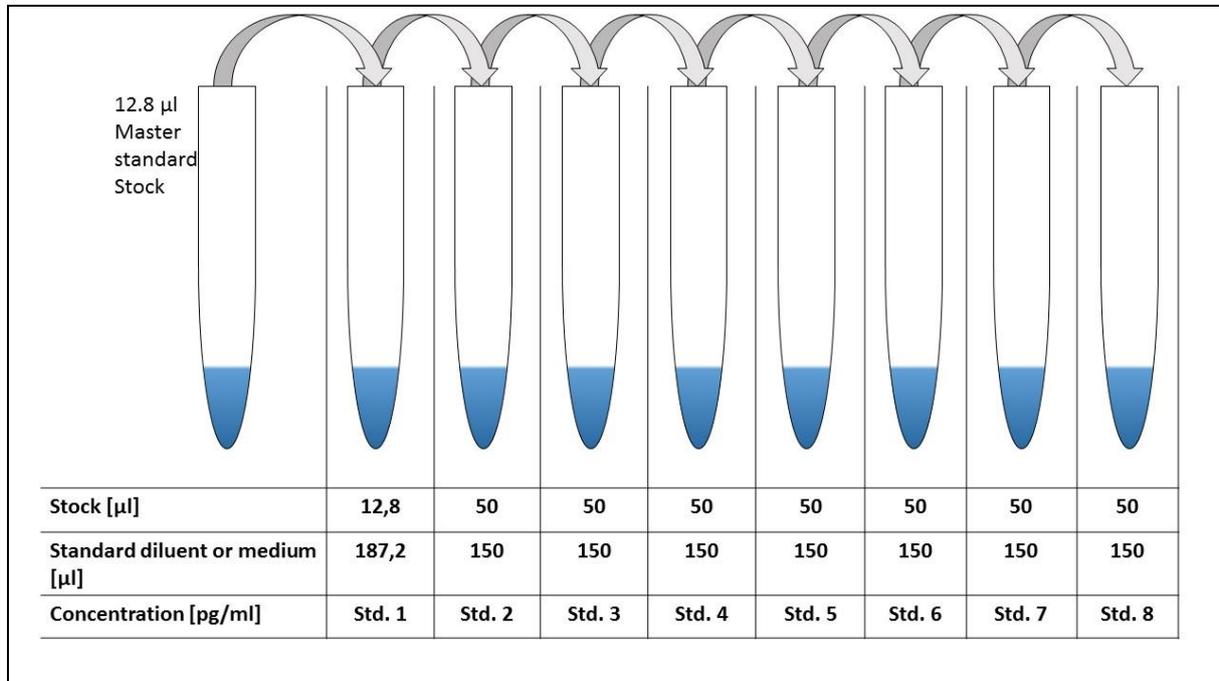


Abb. 12 Standardverdünnungsreihe für BioPlex®. Jeder Standard stellt eine 4-fache Verdünnung des vorherigen Standards dar.

Tab. 13 Volumen der Stocklösung der Magnetic Beads.

	25x Stock Beads [µl]	Assay Buffer [µl]	Totales Volumen [µl]
<b>3-Plex</b>	720	5280	6000
<b>6-Plex</b>	1440	4560	6000

Tab. 14 Volumen der Stocklösung des Detection Antibody.

	Stock Detection Antibody [µl]	Diluent [µl]	Totales Volumen [µl]
<b>25x</b>	120	2880	3000

Tab. 15 Volumen der Stocklösung von Streptavidin-PE.

	Streptavidin-PE [µl]	Assay Buffer [µl]	Totales Volumen [µl]
<b>10x</b>	60	5940	6000

Als nächstes wird die 96-well-Platte befeuchtet. Dazu werden 100 µl des Assay Buffers in jedes Well gegeben und schließlich wieder abgesaugt. Durch Ausklopfen der Platte sollen auch letzte Reste entfernt werden, damit jedes Well nur oberflächlich benetzt ist.

Danach werden die Beads aufgetragen und die Proben mit je 100 µl Wash Buffer zweimal gewaschen. Diese Waschschriffe sollen ungebundene Zytokine aus der Probe entfernen. Nach Auftragen der Standards, Proben und Kontrollen wird die Platte 60 min auf dem Microplate Shaker inkubiert. Nach weiteren drei Waschschriffen wird der biotinylierte Detection Antibody aufgetragen und weitere 30 min auf dem Shaker inkubiert. Dieser bindet an ein spezifisches Epitop des zu untersuchenden Zytokins. Das Resultat ist ein „Sandwich“ welches das zu untersuchende Zytokin einschließt. Schließlich wird nach abermaligem Waschen Streptavidin, welches an den Fluoreszenzfarbstoff Phycoerythrin (PE) gebunden ist, zugegeben. Dieses Streptavidin-PE geht eine Verbindung mit dem biotinylierten Antikörper ein, um diesen im Gerät messbar zu machen. Nach weiteren Waschschriffen kann die 96-well-Platte nach zugeben von 125 µl Assay Buffer im BioPlex®-Gerät gemessen werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeines

Bei Sichtung der Daten hat sich ergeben, dass die untersuchten Parameter als nicht-normalverteilt anzunehmen sind. Exemplarisch sei hierfür die Verteilung der Parameter an Tag 0 gezeigt (Abb. 13 bis Abb. 17). Aus diesem Grund wurden ausschließlich nichtparametrische Tests für die statistische Datenanalyse verwendet. Im Genaueren der Korrelationskoeffizient nach Spearman, der Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben und der Testung gegen einen Median, und der Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben. Wird von Tregs gesprochen bedeutet dies kurz den Anteil der regulatorische Zellen an der Zahl der CD4<sup>+</sup> T-Zellen.

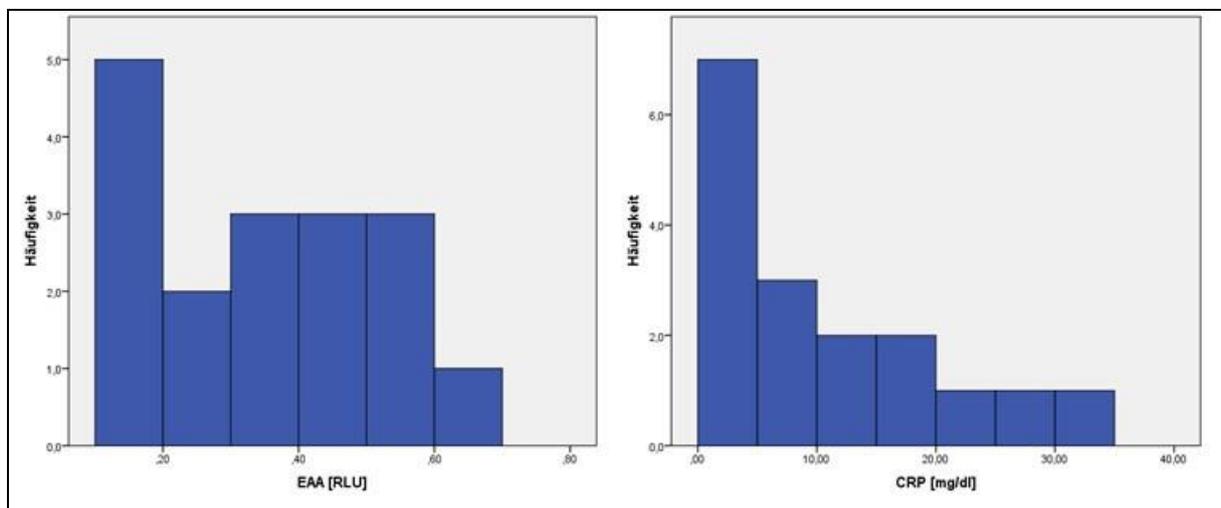


Abb. 13 Häufigkeitsverteilung der Werte von Endotoxin (links) und CRP (rechts) an Tag 0.

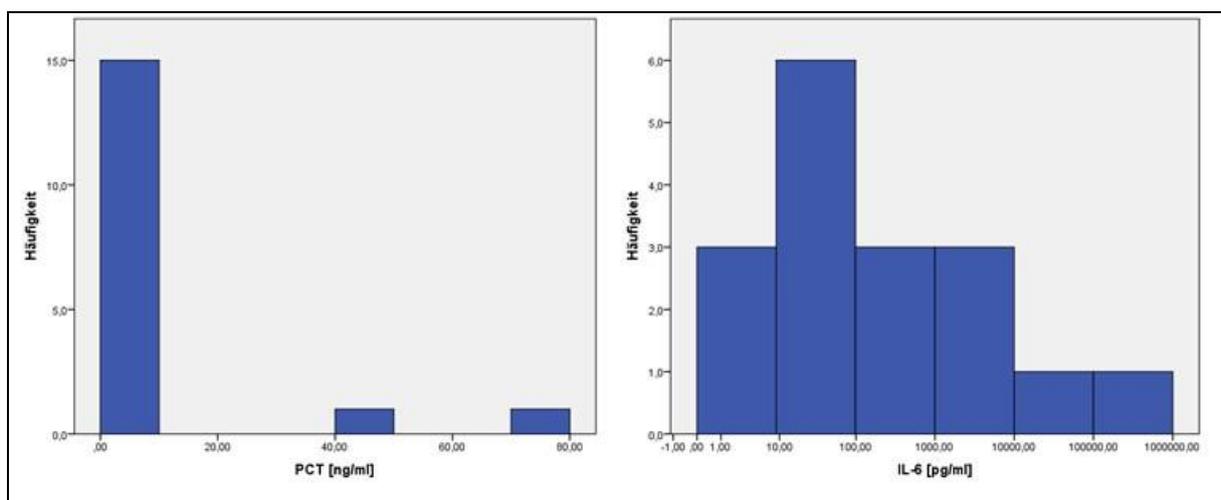


Abb. 14 Häufigkeitsverteilung der Werte von PCT (links) und IL-6 (rechts) an Tag 0.

## Ergebnisse

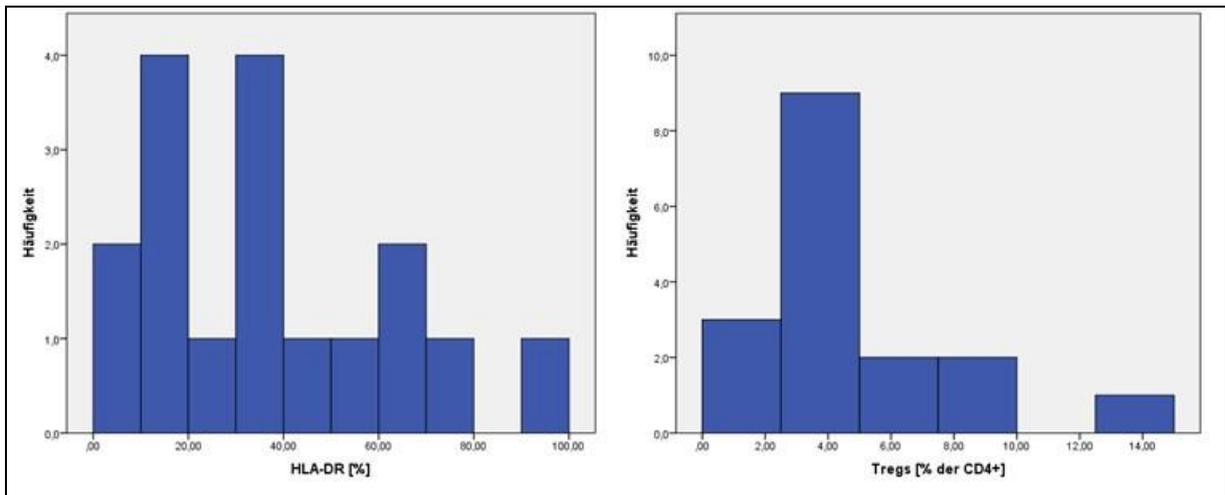


Abb. 15 Häufigkeitsverteilung der Werte von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) an Tag 0.

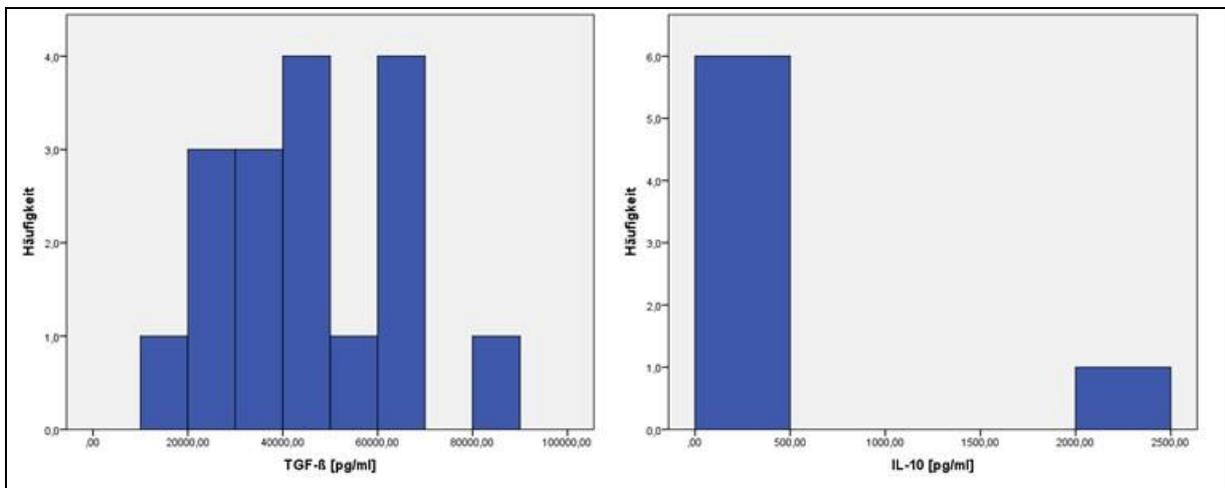


Abb. 16 Häufigkeitsverteilung der Werte von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) an Tag 0.

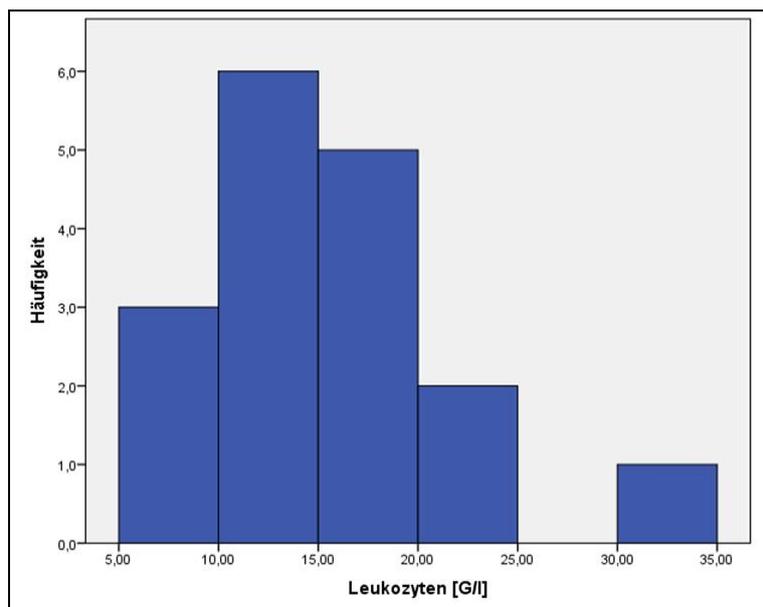


Abb. 17 Häufigkeitsverteilung der Werte für Leukozyten an Tag 0.

## Ergebnisse

Die Normwerte der untersuchten Routineparameter sind in Tab. 16 dargestellt. Da es sich bei den Referenzwerten nicht um exakte Minimalwerte handelt, wurden diese, um eine mathematisch-statistische Auswertung zu ermöglichen, je um 0,01 Wertepunkt reduziert. Daraus ergibt sich für CRP ein Normwert von 0,49 mg/dl, für PCT 0,09 ng/ml und für IL-6 5,89 pg/ml. Bei der statistischen Auswertung der Leukozytenzahl wurde bei Ergebnissen >11,0 G/l der Maximalwert, bei Ergebnissen <4,0 G/l der Minimalwert zur Berechnung herangezogen.

**Tab. 16 Normwerte für die bestimmten Routineparameter.**

	<b>CRP [mg/dl]</b>	<b>PCT [ng/ml]</b>	<b>IL-6 [pg/ml]</b>	<b>Leukos [G/l]</b>
<b>Normwert</b>	<0,5	<0,1	<5,9	4,0-11,0

In Tab. 17 sind die Normwerte für die im eigenen Forschungslabor erhobenen Parameter dargestellt. Die Einzelwerte sind aus einer Kontrollgruppe aus 10 gesunden Probanden bestimmt worden. Angegeben ist (da nicht von einer Normalverteilung ausgegangen wird) der Median der Summen der Einzelwerte.

Für HLA-DR ist kein Normwert bestimmt worden. Da es sich um eine relative Größe handelt wird bei Gesunden von 100% ausgegangen.

**Tab. 17 Normwerte für die bestimmten pro- und antiinflammatorischen Parameter.**

	<b>EAA [RLU]</b>	<b>Tregs [% der CD4+]</b>	<b>TGF-<math>\beta</math> [pg/ml]</b>	<b>IL-10 [pg/ml]</b>
<b>Normwert</b>	0,15	5,76	70517,45	38,59

Des Weiteren werden für PCT Werte größer 100,00 ng/ml in der Routinediagnostik nicht exakt angegeben. Um eine mathematische Berechnung auch hier möglich zu machen wurde Dieser um 0,01 erhöht. Daraus ergibt sich schließlich ein für alle Daten >100,00 ng/ml ein Wert von 100,01 ng/ml.

## **3.2. Deskriptive Datenanalyse**

### **3.2.1. Demographie**

Insgesamt wurden 17 Patienten in die Studie eingeschlossen, 12 Männer (70,6 %) und 5 Frauen (29,4 %). Die Probanden litten unter folgenden Erkrankungen: akute nekrotisierende Pankreatitis mit Kolonperforation (1; 5,9 %), akute Appendizitis (10; 58,8%), akute Cholezystitis (3; 17,6 %), iatrogene Rektumperforation (1; 5,9 %), intraabdomineller Abszess

## Ergebnisse

mit Perforation des terminalen Ileums (1; 5,9 %), ischämische Nekrose des Neosigmas (1; 5,9 %). Bei 15 Erkrankungen (88,2 %) war kein Zusammenhang mit medizinischen Behandlung erkennbar (Community Acquired), bei 2 Erkrankungen (11,8 %) war Dieser vorhanden (Healthcare Associated). Es kam in 7 Fällen zu Perforation (41,2 %; keine Perforation in 10 Fällen; 58,8 %).

**Tab. 18 Anzahl der Geschlechter, der einzelnen Erkrankungen, der Klassifikation und der Perforationen (gesamt n=17).**

		<b>n</b>	<b>Prozent</b>
<b>Geschlecht</b>	<b>männlich</b>	12	70,6
	<b>weiblich</b>	5	29,4
<b>Erkrankung</b>	<b>akute nekrotisierende Pankreatitis mit Kolonperforation</b>	1	5,9
	<b>Appendizitis</b>	10	58,8
	<b>Cholezystitis</b>	3	17,6
	<b>iatrogene Rektumperforation</b>	1	5,9
	<b>Intraabdomineller Abszess mit Perforation des terminalen Ileums</b>	1	5,9
	<b>Ischämische Nekrose Neosigma</b>	1	5,9
	<b>Klassifikation der Infektion</b>	<b>Community Acquired</b>	15
	<b>Healthcare Associated</b>	2	11,8
<b>Perforation</b>	<b>nein</b>	10	58,8
	<b>ja</b>	7	41,2

Das Durchschnittsalter lag im gesamten Kollektiv bei 46 Jahren (21 – 85 Jahre). Die Männer waren im Mittel 44,83 Jahre alt (21 – 82 Jahre), die Frauen durchschnittlich 48,8 Jahre (24 – 85 Jahre).

**Tab. 19 Altersverteilung der Männer (n=12) und Frauen (n=5) (gesamt n=17).**

	<b>Alter bei Aufnahme [Jahre]</b>		
	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Mittelwert</b>	44,83	48,8	46
<b>Minimum</b>	21	24	21
<b>Maximum</b>	82	85	85

### 3.2.2. SIRS, Sepsis und Peritonitis

Von den gesamt 17 Patienten haben 7 (41,2 %) die Kriterien eines SIRS erfüllt. Von diesen konnte bei 6 Patienten (85,7 %) zusätzlich eine Sepsis diagnostiziert werden (gegenüber 1; 14,3 %). Das bedeutet, vom Gesamtkollektiv waren 6 Patienten (35,3 %) septisch (gegenüber 11; 34,7 %). Bei 10 Patienten (58,8 %) konnte weder eine SIRS noch eine Sepsis beobachtet werden.

Tab. 20 Anzahl der SIRS- (gesamt n=17) und Sepsis-Fälle (n=7).

		n	Prozent
<b>SIRS</b>	<b>ja</b>	7	41,2
	<b>nein</b>	10	58,8
<b>von diesen zusätzlich Sepsis</b>	<b>ja</b>	6	85,7
	<b>nein</b>	1	14,3
<b>Sepsis insgesamt</b>	<b>ja</b>	6	35,3
	<b>nein</b>	11	64,7

12 Patienten (70,6 %) litten unter einer Peritonitis (gegenüber 5; 29,4 %). Von diesen war bei 7 Patienten (58,3 %) die Bauchfellentzündung lokal ausgeprägt, bei 5 Patienten (41,7 %) generalisiert.

Tab. 21 Anzahl der Patienten mit Peritonitis (gesamt n=17) und deren Ausprägung (n=12).

		n	Prozent
<b>Peritonitis</b>	<b>ja</b>	12	70,6
	<b>nein</b>	5	29,4
<b>von Diesen Peritonitis</b>	<b>lokal</b>	7	58,3
	<b>generalisiert</b>	5	41,7

### 3.2.3. Verweildauer in der Klinik und auf der Intensivstation

Die durchschnittliche Verweildauer in der Klinik lag bei 15 Tagen (3–72 Tage). Männer waren im Mittel 17,67 Tage (3–72 Tage) in stationärer Behandlung, Frauen 8,6 Tage (3–18 Tage).

Tab. 22 Dauer der stationären Behandlung.

		n	Mittelwert [d]	Minimum [d]	Maximum [d]
Klinik	<b>gesamt</b>	17	15	3	72
	<b>männlich</b>	12	17,67	4	72
	<b>weiblich</b>	5	8,6	3	18

Patienten, welche unter einem SIRS litten waren durchschnittlich 28,86 Tage (5–72 Tage) in stationärer Behandlung, Patienten die die SIRS-Kriterien nicht erfüllten 5,3 Tage (3–14 Tage). Lag zusätzlich eine Sepsis vor, war die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer auf 32,83 Tage (10–72 Tage) verlängert. Lag der Erkrankung eine Perforation zu Grunde, waren die Patienten durchschnittlich 29,43 Tage (5–72 Tage) in der Klinik, wenn dies nicht der Fall war, konnten die Patienten nach im Mittel 4,9 Tagen (3–10 Tage) entlassen werden.

Tab. 23 Dauer der stationären Behandlung der Patienten mit SIRS, Sepsis, Perforation und Peritonitis.

		n	Mittelwert [d]	Minimum [d]	Maximum [d]	
SIRS	<b>ja</b>	7	28,86	5	72	
	<b>nein</b>	10	5,3	3	14	
Sepsis	<b>ja</b>	6	32,83	10	72	
	<b>nein</b>	11	5,27	3	14	
Perforation	<b>ja</b>	7	29,43	5	72	
	<b>nein</b>	10	4,9	3	10	
Peritonitis	<b>ja</b>	<b>gesamt</b>	12	19,5	4	72
		<b>lokal</b>	7	9,14	4	27
		<b>generalisiert</b>	5	34	10	72
	<b>nein</b>	5	4,2	3	6	

Wurde das Bild einer Peritonitis geboten, waren die Patienten durchschnittlich 19,5 Tage (4–72 Tage) stationär, bei lokaler Ausprägung der Peritonitis 9,14 Tage (4–27 Tage), bei generalisiertem Befund 34 Tage (10–72 Tage).

Von den 17 eingeschlossenen Patienten mussten 4 (23,5 %) auf der Intensivstation behandelt werden (gegenüber 13; 76,5 %), darunter 3 männliche und 1 weiblicher Patient. Die durchschnittliche Behandlungsdauer auf der Intensivstation lag bei 33,5 Tagen (3–70 Tage).

Tab. 24 Anzahl der Behandlungen auf der Intensivstation.

		n	Prozent
Intensiv- aufenthalt	<b>ja</b>	4	23,5
	<b>nein</b>	13	76,5

Tab. 25 Dauer der Behandlung auf der Intensivstation.

	Mittelwert [d]	Minimum [d]	Maximum [d]
Intensiv- aufenthalt	33,5	3	70

### 3.3. Beschreibung des Verlaufes der einzelnen Parameter über den untersuchten Zeitraum

#### 3.3.1. Ohne Subgruppenbildung

Die Abb. 18 bis Abb. 26 zeigen den Mittelwertverlauf der erhobenen Daten über den Beobachtungszeitraum von Tag 0 bis Tag 5 der Biomarker Endotoxin, Leukozyten, CRP, PCT, IL-6, HLA-DR, TGF- $\beta$  und IL-10, sowie der Tregs.

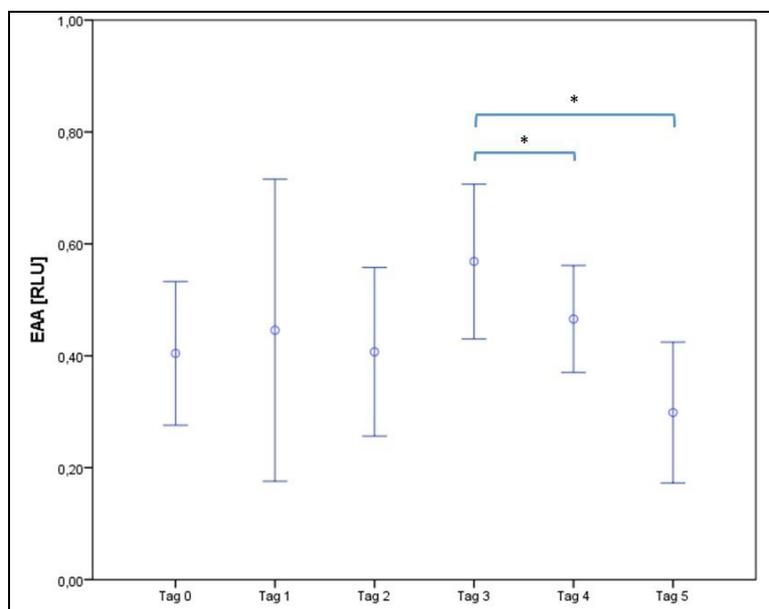


Abb. 18 Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum (\* $p < 0,05$ ,  $\pm 2$ SEM).

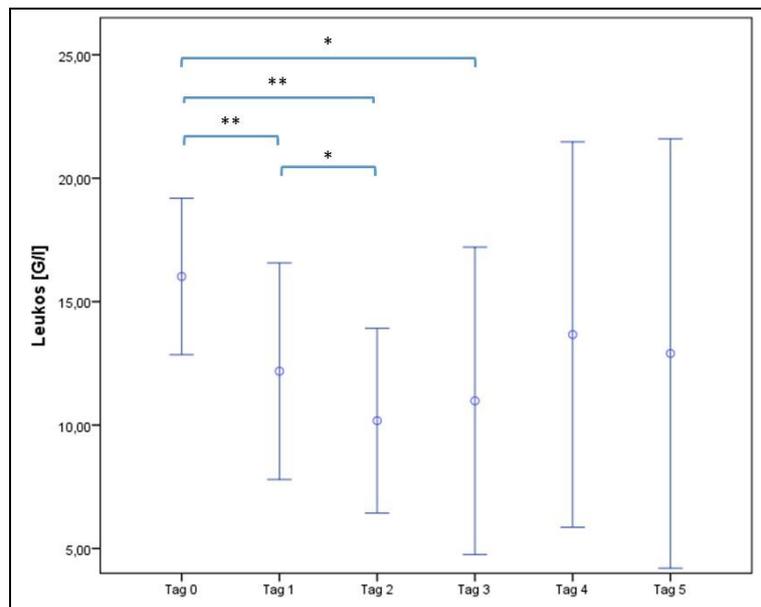


Abb. 19 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Bei Endotoxin zeigt sich ein stufiger Verlauf mit einem Maximum an Tag 3. Dabei konnte zwischen dem präoperativen Wert und dem an Tag 3 gemessenen Wert keine Signifikanz berechnet werden ( $p = 0,05$ ). Dieser Umstand und die Nähe des errechneten p-Wertes zum Signifikanzniveau, lassen als Ursache auf eine zu geringe Probandenzahl schließen. Auch zwischen den prä- und postinterventionellen Werten zeigt sich keine Signifikanz ( $p = 0,2$ ).

Für die Leukozytenzahl ergibt sich ein Abfall von Tag 0 bis Tag 2. Danach steigen die Werte wieder an, erreichen aber nicht wieder den Maximalwert von Tag 0. Die Ursachen hierfür können vielschichtig sein. Perioperativ ist ein signifikanter Abfall zu beobachten ( $p < 0,01$ ).

Bei CRP zeigt sich ein Anstieg von Tag 0 bis zum Maximum an Tag 2 ( $p < 0,05$ ). Danach nimmt die Konzentration im Serum bis Tag 5 wieder ab. Auch zwischen Tag 0 und Tag 1 besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ). Dabei ist als Ursache wohl die Intervention selbst anzunehmen.

Abb. 21 zeigt den Datenverlauf von PCT mit dem Maximum am postoperativen Tag 0. Ab diesem Tag zeigt sich ein abfallender Verlauf bis Tag 5, und zwar unter den präoperativ gemessenen Wert. Allerdings lässt sich weder zwischen Tag 0 und Tag 1 ( $p = 0,48$ ), noch zwischen Tag 0 und Tag 5 ( $p = 0,35$ ) eine statistische Signifikanz erkennen.

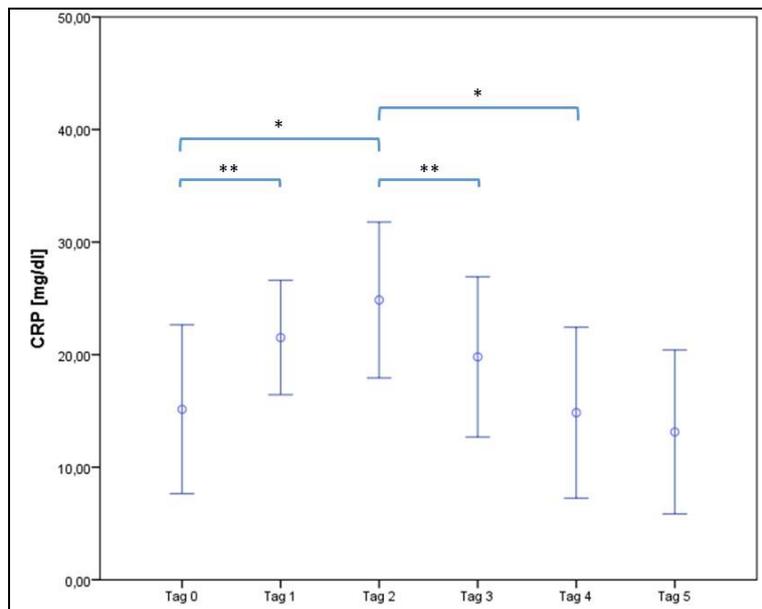


Abb. 20 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

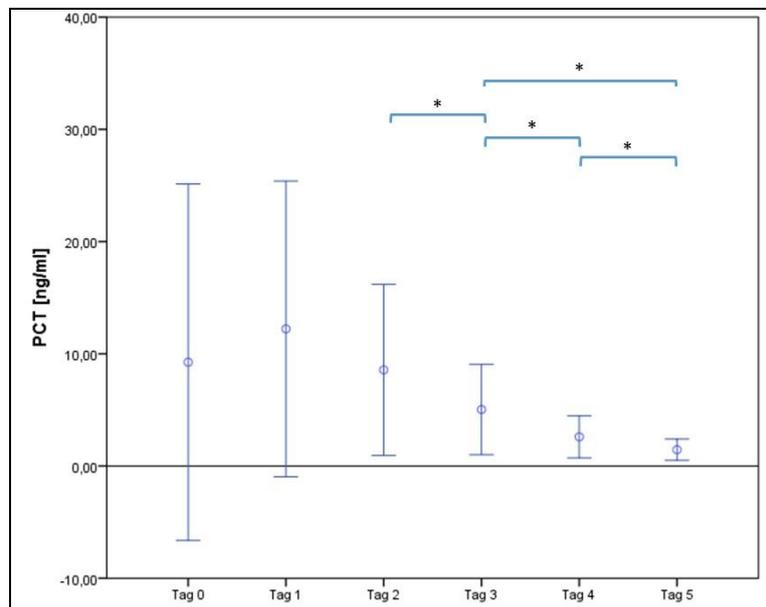


Abb. 21 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Der Verlauf von IL-6 ist von einem Maximum an Tag 0 über den Beobachtungszeitraum als abfallend zu beschreiben. Dabei zeigt sich zwischen Tag 0 und Tag 2-4 ( $p < 0,01$ ) sowie Tag 5 ( $p < 0,05$ ) ein signifikanter Unterschied. Zwischen dem prä- und postoperativen Wert besteht keine Signifikanz ( $p = 0,19$ ).

Der Verlauf von HLA-DR ist als wellenförmig zu beschreiben. Nach einem Minimum am postinterventionellen Tag 1 steigen die Werte im Mittel bis Tag 4 wieder an um an Tag 5 wieder abzufallen. Dabei besteht zwischen Tag 0 und Tag 1 ( $p < 0,05$ ) sowie zwischen Tag 1 und Tag 2 ( $p < 0,01$ ) jeweils ein signifikanter Mittelwerteunterschied.

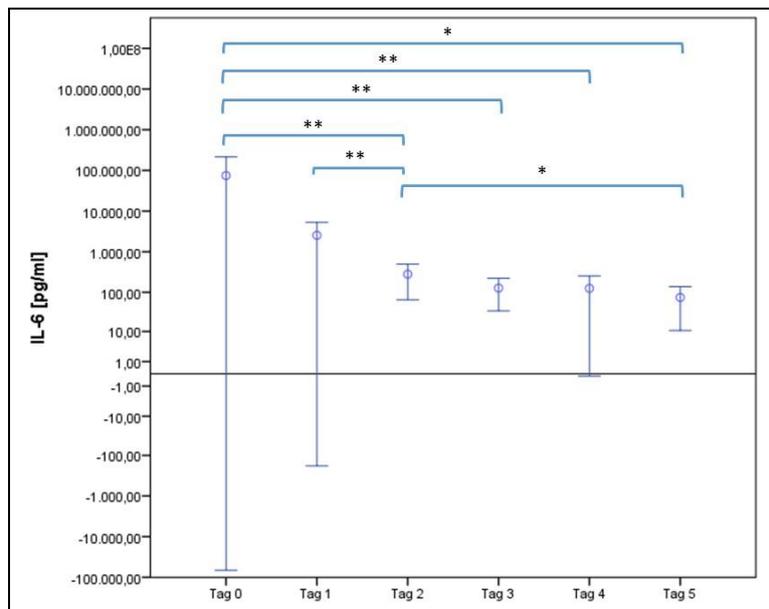


Abb. 22 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

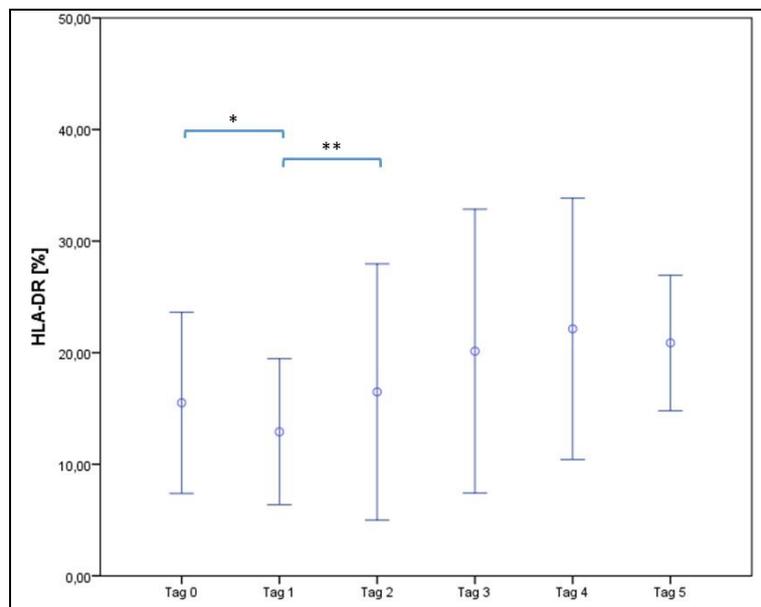


Abb. 23 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Der in Abb. 24 dargestellte Verlauf der Tregs zeigt einen Anstieg von Tag 0 zu Tag 4, danach fällt der Anteil der Tregs an den  $CD4^+$  T-Zellen zu Tag 5 unter das Ausgangsniveau von Tag 0 ab. Der Anstieg ist von Tag 0 zu Tag 1 ( $p=0,33$ ) am deutlichsten zu erkennen. Dabei zeigt sich allerdings zwischen keinem der untersuchten Tage eine statistische Signifikanz.

Bei TGF- $\beta$  zeigt sich ein wellenförmiger Verlauf. Nach einem periinterventionellen Abfall steigt die Konzentration im Serum bis Tag 4 kontinuierlich an um dann zu Tag 5 unter das Ausgangsniveau von Tag 0 abzufallen. Auch hier konnte weder zwischen Tag 0 und Tag 1 ( $p=0,55$ ), Tag 0 und Tag 4 ( $p=0,59$ ), Tag 0 und Tag 5 ( $p=0,31$ ), noch zwischen Tag 4 und Tag 5 ( $p=0,18$ ) eine statistische Signifikanz beobachtet werden.

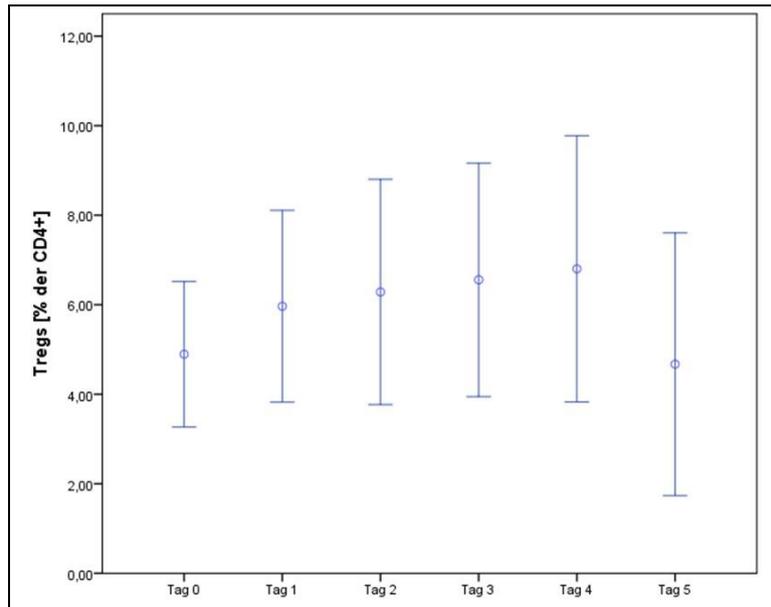


Abb. 24 Datenverlauf der Tregs über den Beobachtungszeitraum (+/- 2SEM).

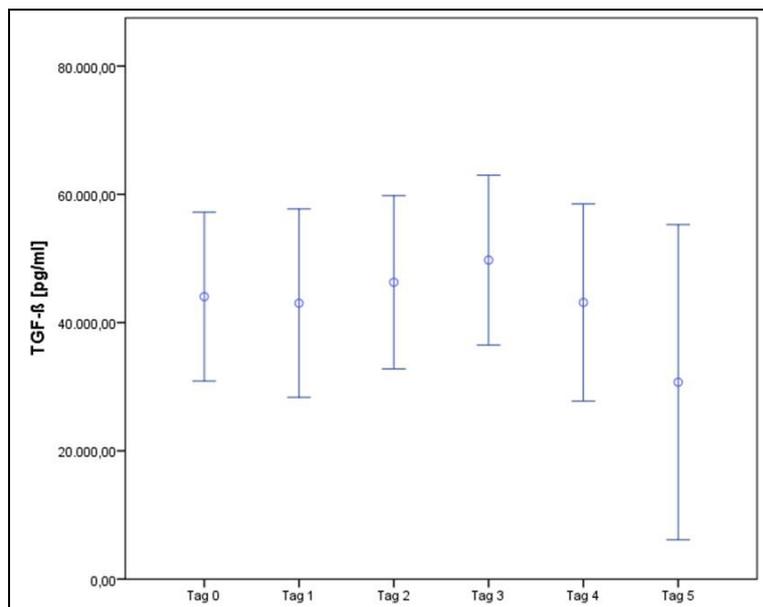
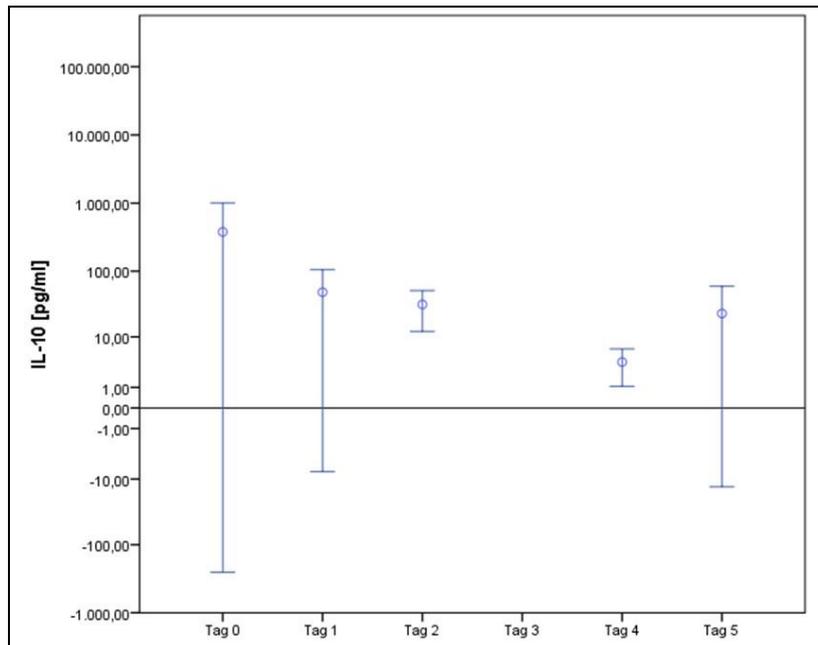


Abb. 25 Datenverlauf von TGF- $\beta$  über den Beobachtungszeitraum (+/- 2SEM).

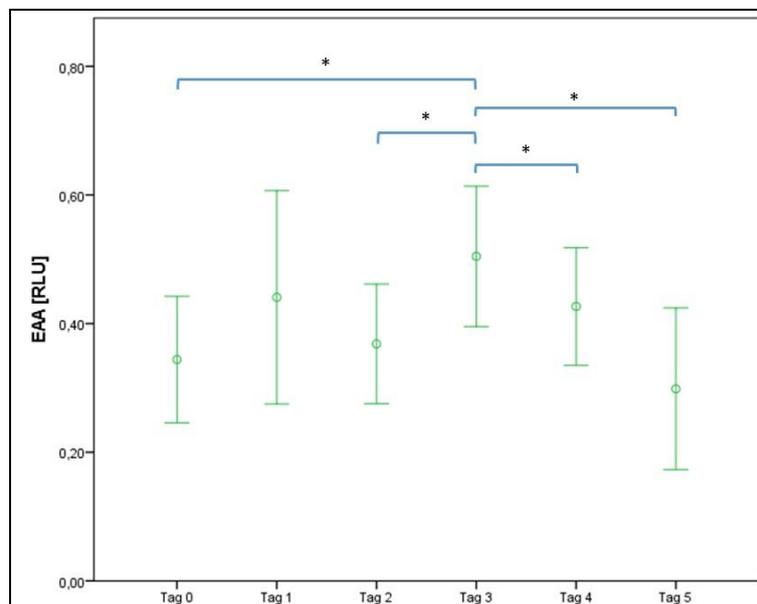
Abb. 26 zeigt den Datenverlauf des Zytokins IL-10 von Tag 0 bis Tag 5. An Tag 3 konnten keine Daten erhoben werden. Die Grafik zeigt von Tag 0 bis Tag 4 abfallende und zwischen Tag 4 und Tag 5 wieder ansteigende Werte. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl und unter der Nachweisgrenze befindlicher Werte bei der Mehrzahl der Messzeitpunkte, konnte jedoch keine Signifikanz errechnet werden.



**Abb. 26** Datenverlauf von IL-10 über den Beobachtungszeitraum (+/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

### 3.3.2. Vorhandenseins einer Peritonitis

Abb. 27 bis Abb. 36 zeigen den Datenverlauf über den Beobachtungszeitraum. Es sind nur Verläufe mit signifikanten statistischen Ergebnissen dargestellt. Die Verläufe der nicht dargestellten Werte sind aus Abb. 37 bis Abb. 45 zu entnehmen.



**Abb. 27** Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Endotoxin (Abb. 27) zeigt bei Patienten mit Peritonitis einen wellenförmigen Verlauf. Dabei ist der Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 3, zwischen Tag 2 und Tag 3, zwischen Tag 3

## Ergebnisse

und Tag 4, sowie Tag 3 und Tag 5 statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Für die gleiche Subgruppe gilt für den Verlauf der Leukozyten (Abb. 28) ein Abfall von Tag 0 bis Tag 5. Dies ist auch bei Patienten ohne Peritonitis der Fall (Abb. 29).

Abb. 30 und Abb. 31 zeigen den Datenverlauf für CRP bei Patienten mit und ohne Peritonitis. In beiden Fällen steigt der Wert postoperativ an, um danach wieder abzufallen.

Procalcitonin (Abb. 32) zeigt bei Peritonitis-Patienten eine am ehesten gleichbleibend hohen Wert über den Beobachtungszeitraum.

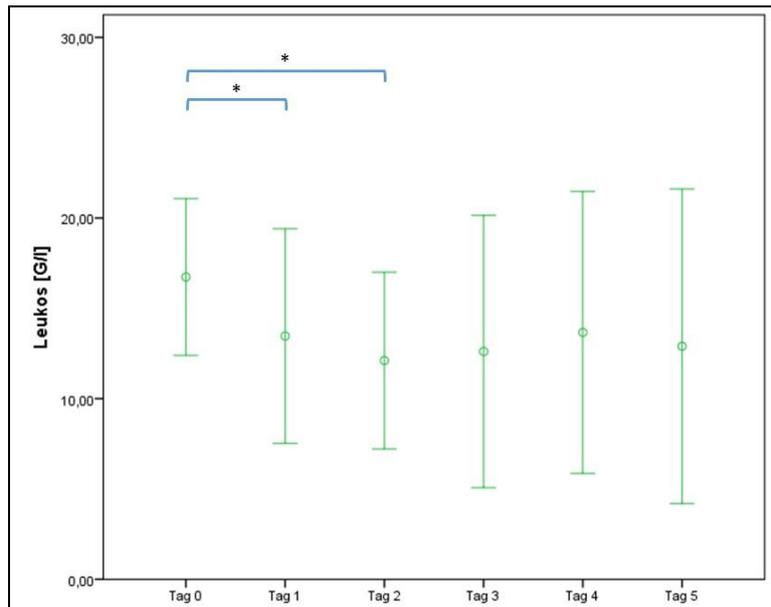


Abb. 28 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

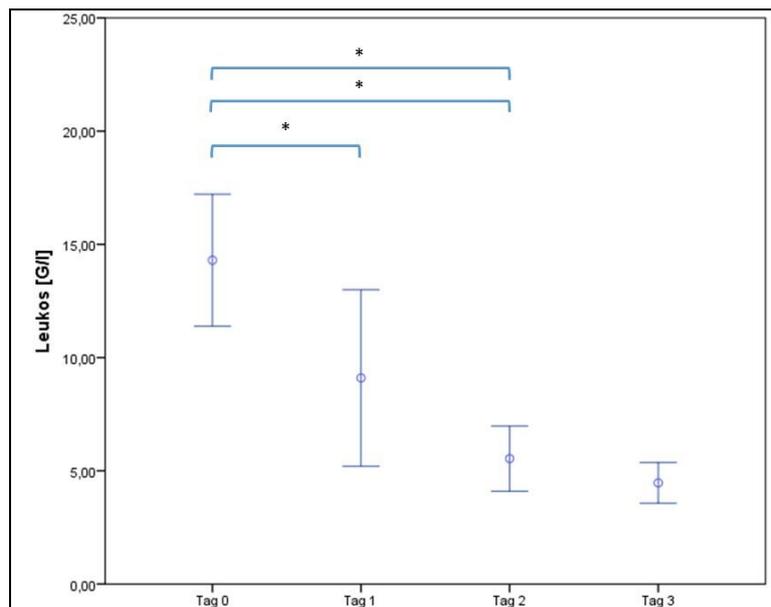


Abb. 29 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

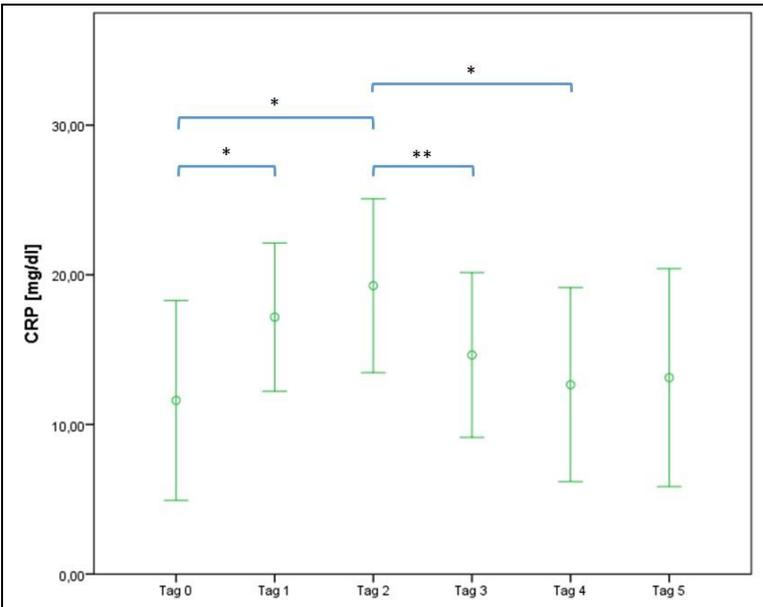


Abb. 30 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (\*p<0,05, \*\*p<0,01, +/- 2SEM).

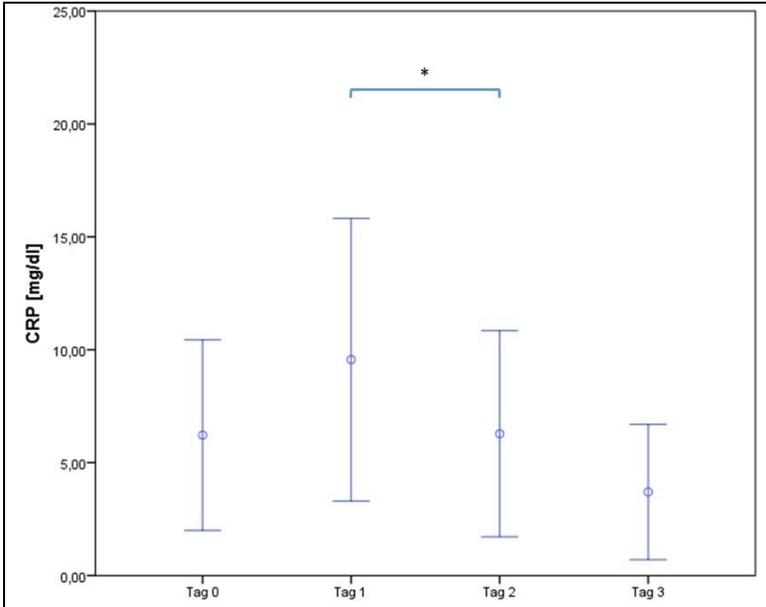


Abb. 31 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (\*p<0,05, +/- 2SEM).

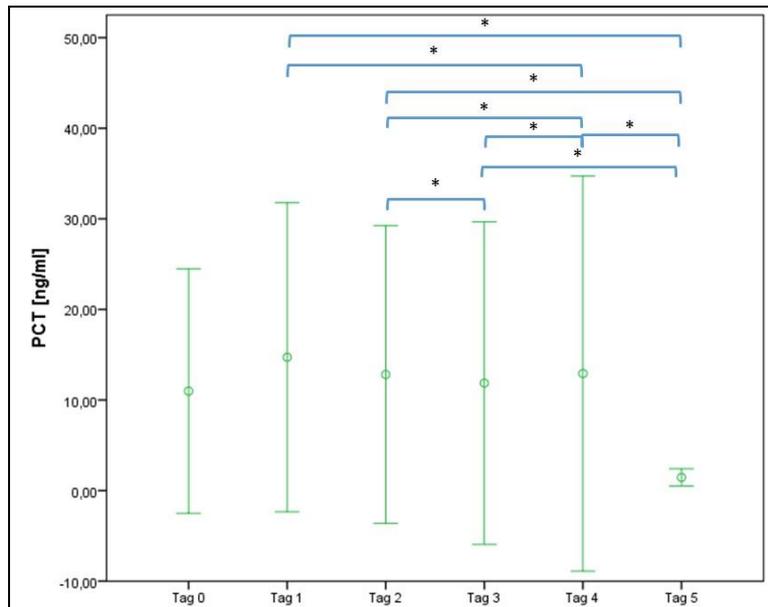


Abb. 32 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

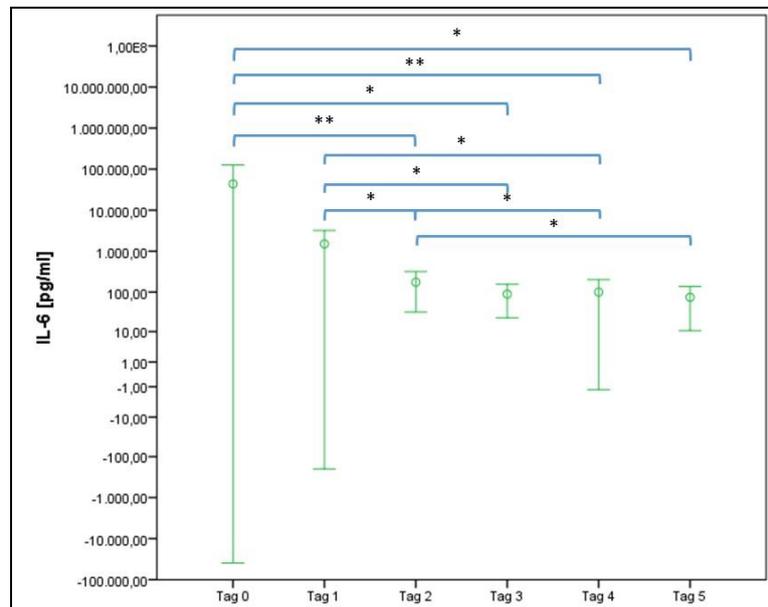


Abb. 33 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

In Abb. 33 und Abb. 34 ist der Datenverlauf von IL-6 bei Peritonitis- und Nicht-Peritonitis-Patienten dargestellt. In beiden Fällen ist ein Peak an Tag 0 zu erkennen. Danach fallen die Werte kontinuierlich ab.

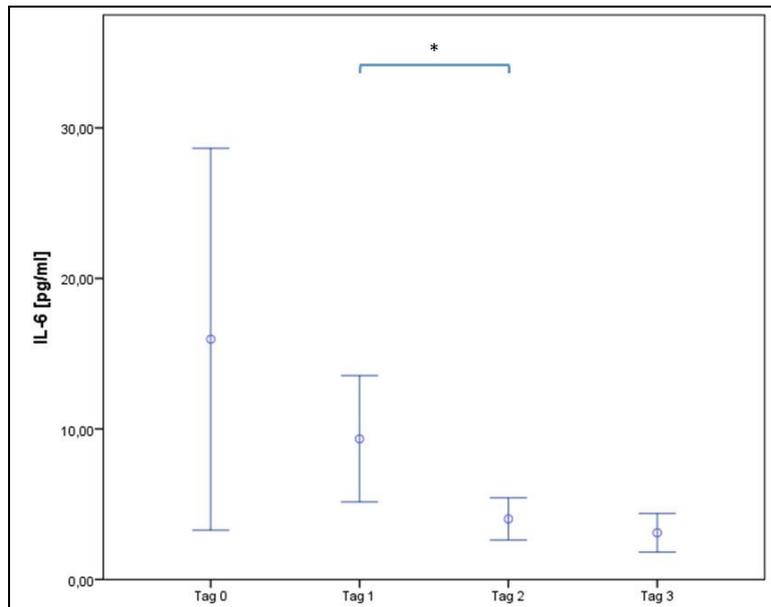


Abb. 34 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (\* $p < 0,05$ ,  $\pm 2\text{SEM}$ ).

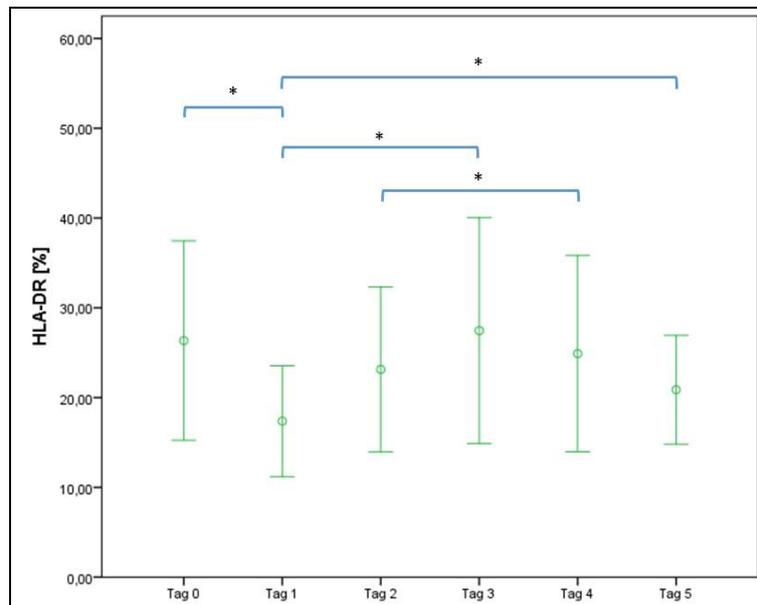


Abb. 35 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ ,  $\pm 2\text{SEM}$ ).

Auch für HLA-DR (Abb. 35 und Abb. 36) konnten sich signifikante Werte im Datenverlauf ermitteln lassen. Dabei bleibt bei Vorhandensein einer Peritonitis die Expression nahezu auf dem gleichen Niveau. Ohne Peritonitis steigt diese über den Beobachtungszeitraum an.

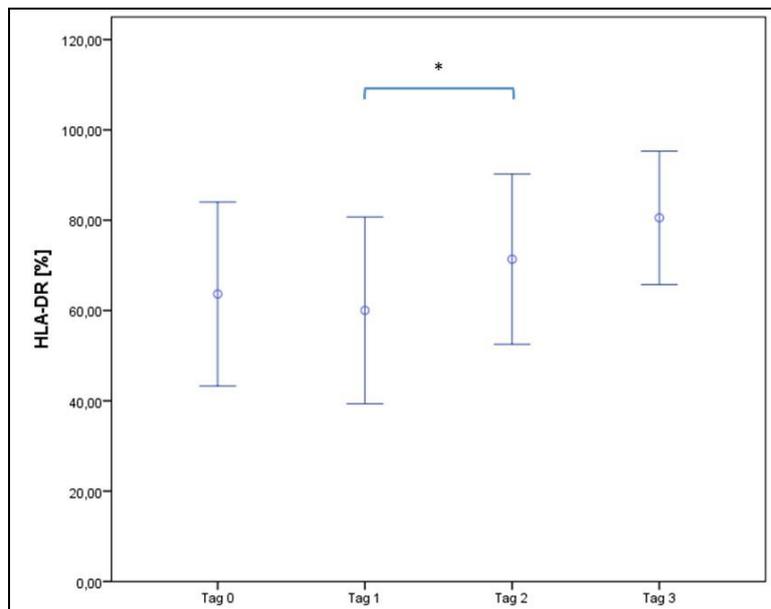


Abb. 36 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

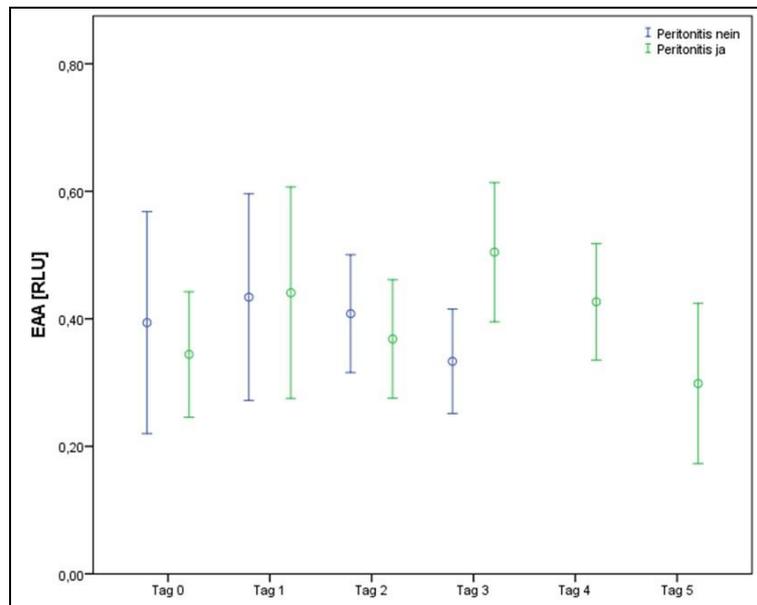


Abb. 37 Vergleich der Werte von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM).

In Abb. 37 bis Abb. 45 sind die Datenverläufe beider Subgruppen im Vergleich dargestellt. Für Endotoxin konnte kein Signifikanter Unterschied der Gruppen errechnet werden.

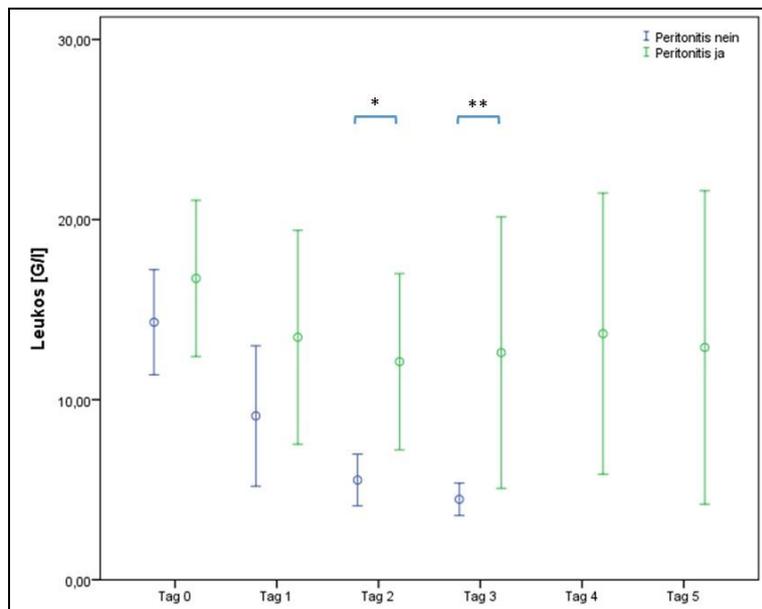


Abb. 38 Vergleich der Werte der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Die gemessenen Werte für Leukozyten, CRP, PCT und IL-6 sind bei Patienten mit Peritonitis höher als ohne Bauchfellentzündung.

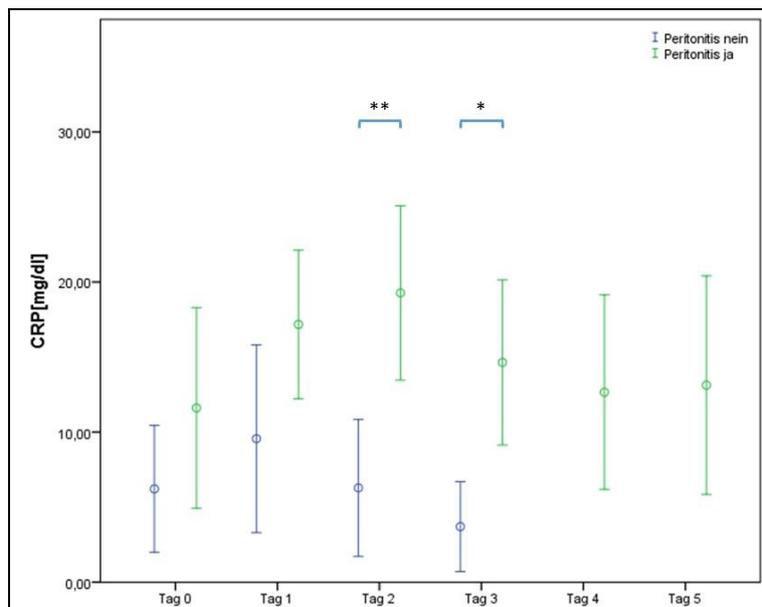


Abb. 39 Vergleich der Werte von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

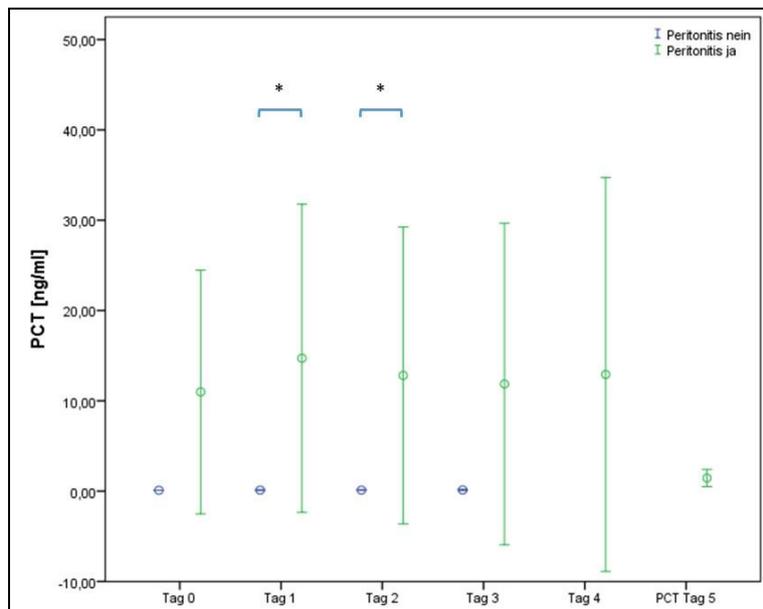


Abb. 40 Vergleich der Werte von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

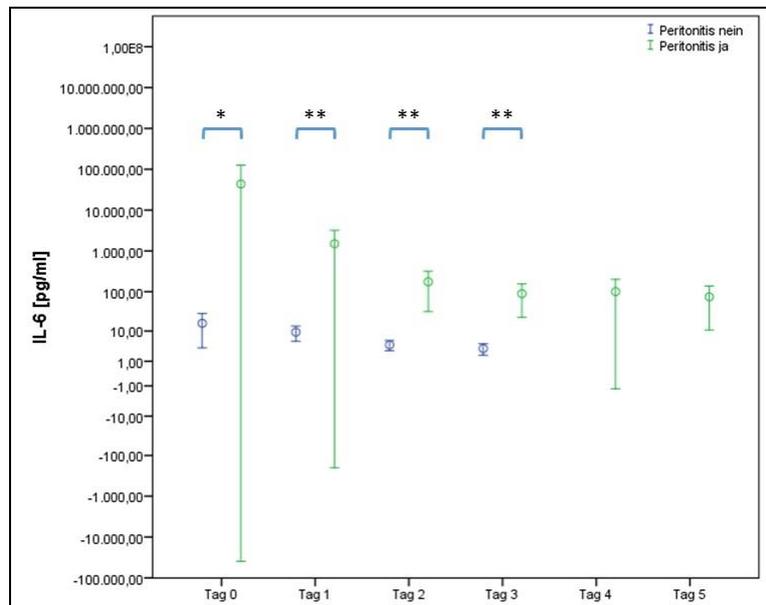


Abb. 41 Vergleich der Werte von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

Die HLA-DR-Expression ist ohne Peritonitis höher als mit Peritonitis (Abb. 42). Dieser Unterschied ist an Tag 0, Tag 1, und Tag 2 hoch signifikant ( $p < 0,01$ ).

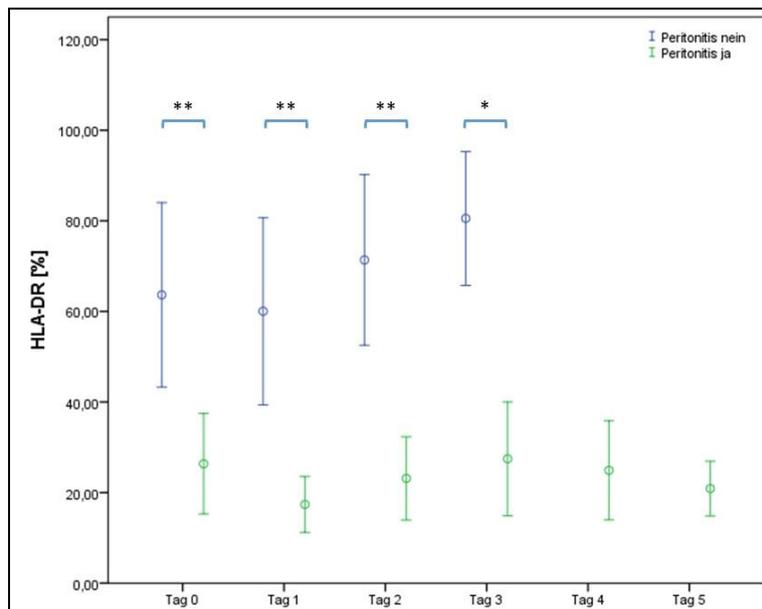


Abb. 42 Vergleich der Werte von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Auch die Zahl der regulatorischen T-Zellen ist mit Peritonitis größer. Dabei steigt diese postoperativ an, um im weiteren Verlauf wieder abzufallen. Es konnte keine Signifikanz errechnet werden.

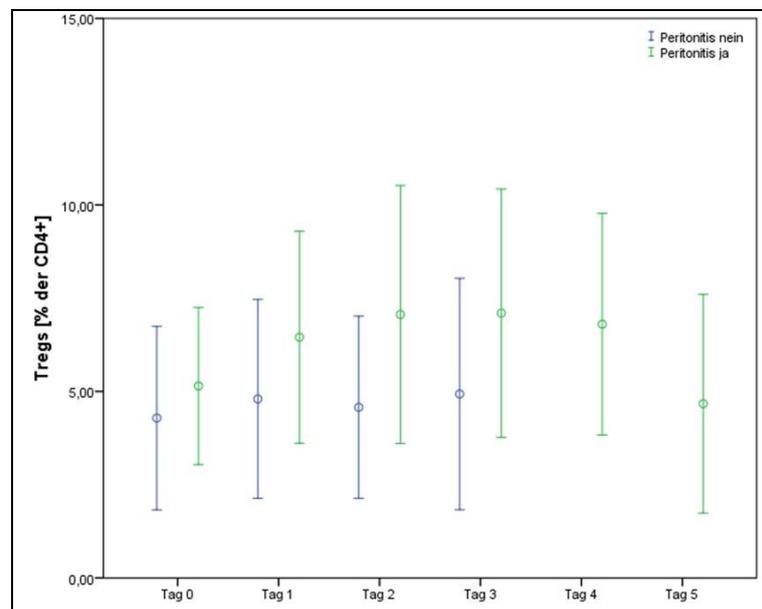


Abb. 43 Vergleich der Werte der Tregs über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM).

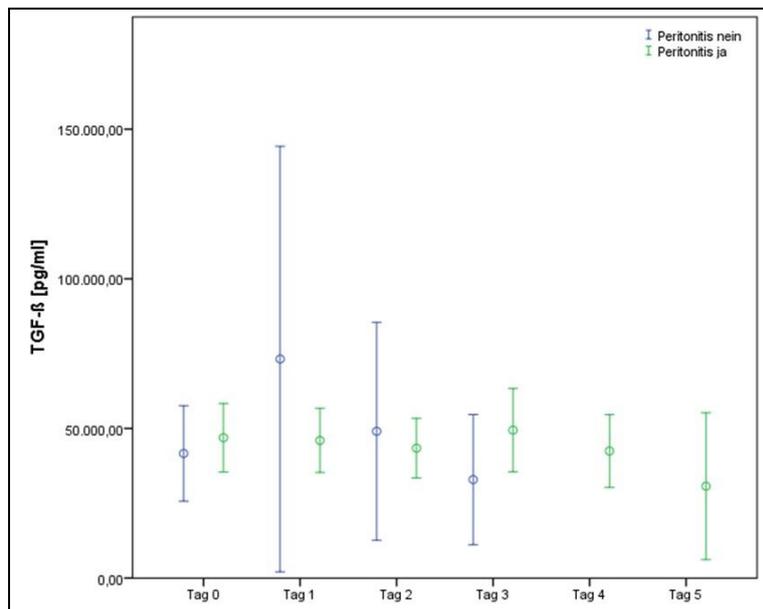


Abb. 44 Vergleich der Werte von TGF- $\beta$  über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM).

Weder für TGF- $\beta$  noch für IL-10 konnten signifikante Werte errechnet werden. Dabei scheint der präoperative gemessene IL-10-Wert bei Patienten mit Peritonitis höher zu sein als bei Patienten ohne Peritonitis.

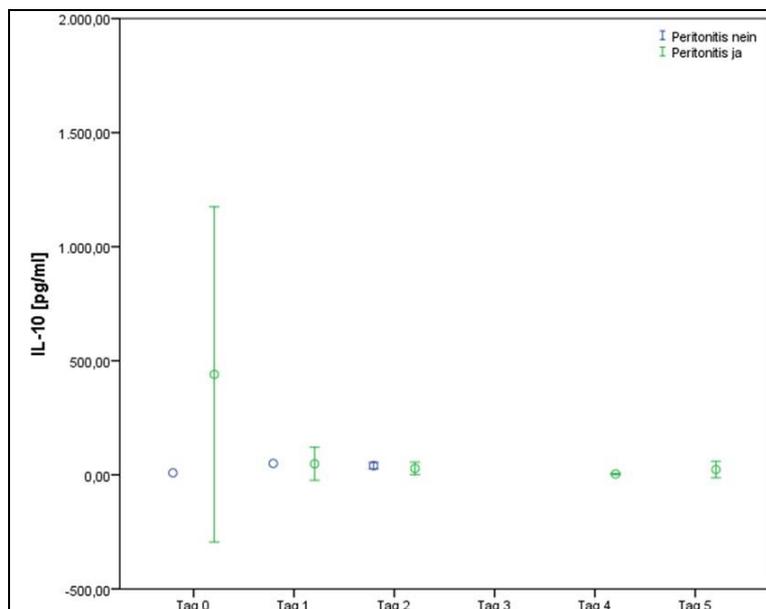
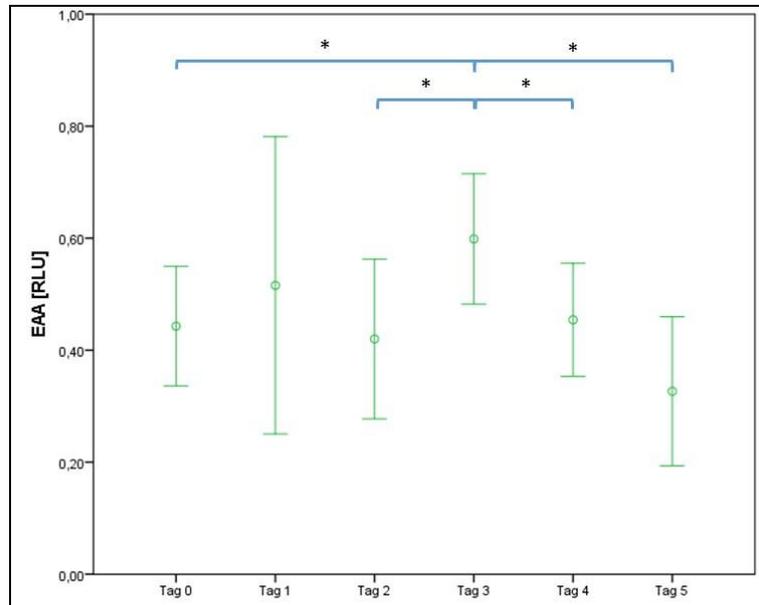


Abb. 45 Vergleich der Werte von IL-10 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM).

### 3.3.3. Vorhandenseins einer Perforation

Abb. 46 bis Abb. 54 zeigen den Datenverlauf über den Beobachtungszeitraum. Es sind nur Verläufe mit signifikanten statistischen Ergebnissen dargestellt. Die Verläufe der nicht dargestellten Werte sind aus Abb. 55 bis Abb. 63 zu entnehmen.



**Abb. 46 Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).**

In Abb. 46 ist der Datenverlauf für Endotoxin bei Patienten mit Perforation dargestellt. Man erkennt einen wellenförmigen Verlauf mit einem Maximum am dritten postoperativen Tag. Dabei sind die Unterschiede zwischen Tag 0 und Tag 3, Tag 2 und Tag 3, Tag 3 und Tag 4, sowie Tag 3 und Tag 5 statistisch signifikant.

Für die Leukozyten (Abb. 47) konnte nur bei Patienten ohne Perforation signifikante Werte errechnet werden. Dabei fällt Dieser von Tag 0 an kontinuierlich ab. Die Werte für CRP (Abb. 48) steigen bei vorhandener Perforation postoperativ bis Tag 2 an und fallen danach wieder ab. Procalcitonin (Abb. 49) zeigt bei Perforation annähernd gleichbleibend hohe Werte während des Beobachtungszeitraums.

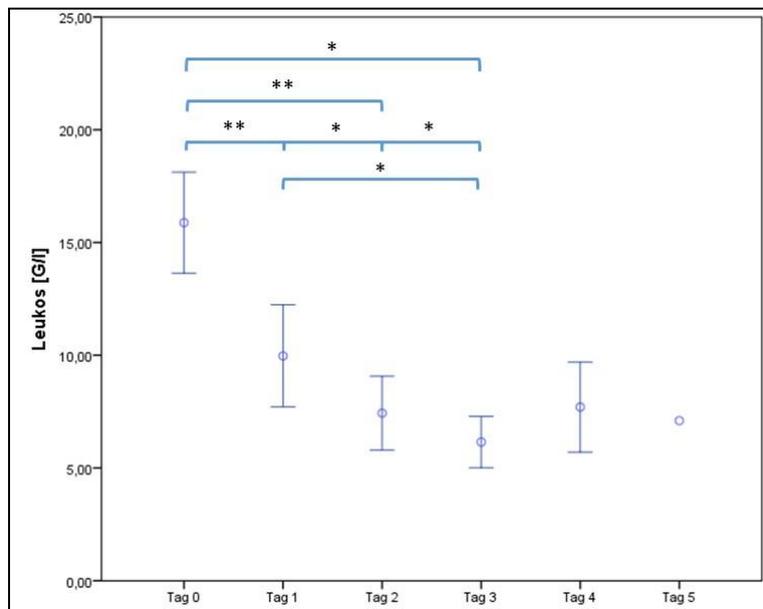


Abb. 47 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Perforation (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

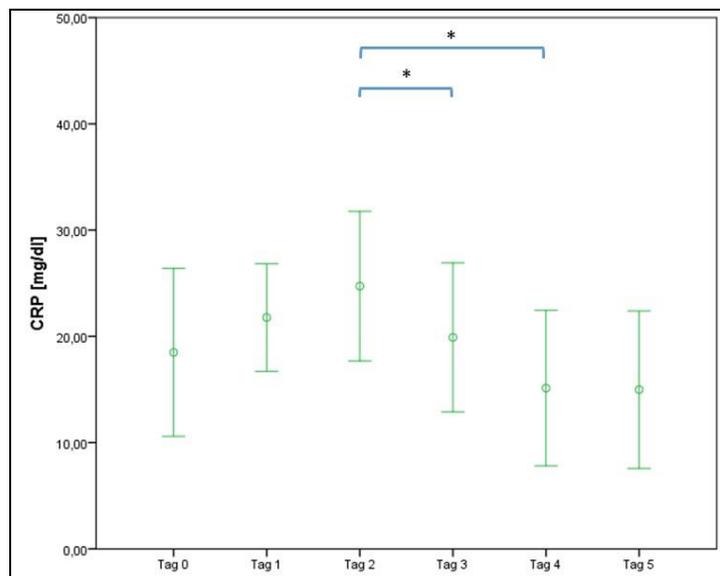


Abb. 48 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Abb. 50 und Abb. 51 zeigen die Datenverläufe von Interleukin-6 über bei Patienten mit und ohne Perforation. In beiden Fällen besteht ein Maximum präoperativ. Die Werte fallen im Verlauf stetig ab.

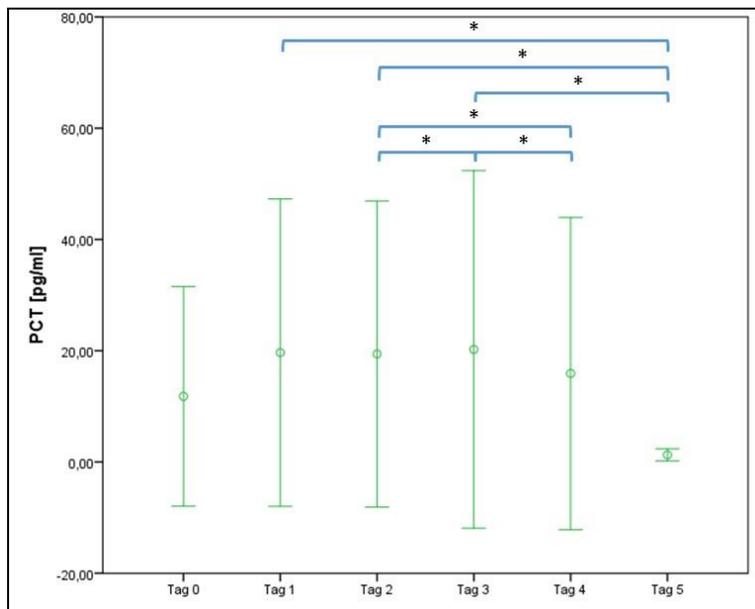


Abb. 49 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

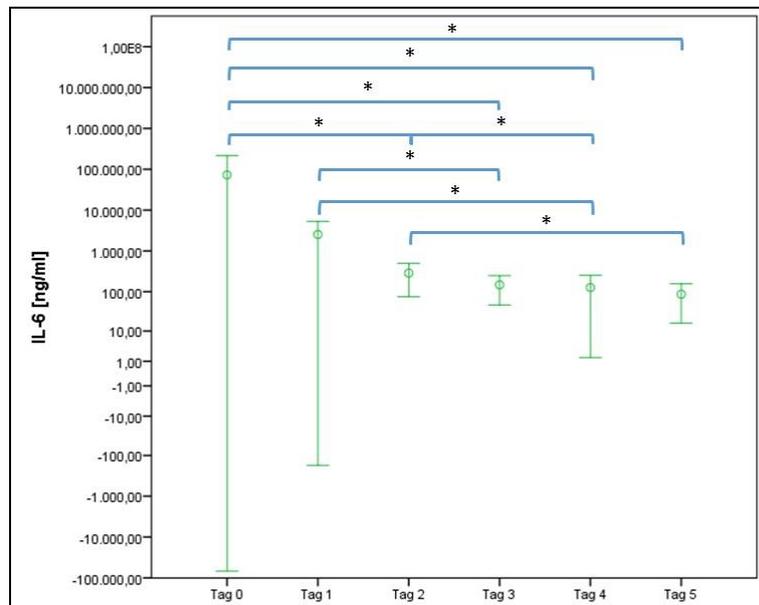


Abb. 50 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

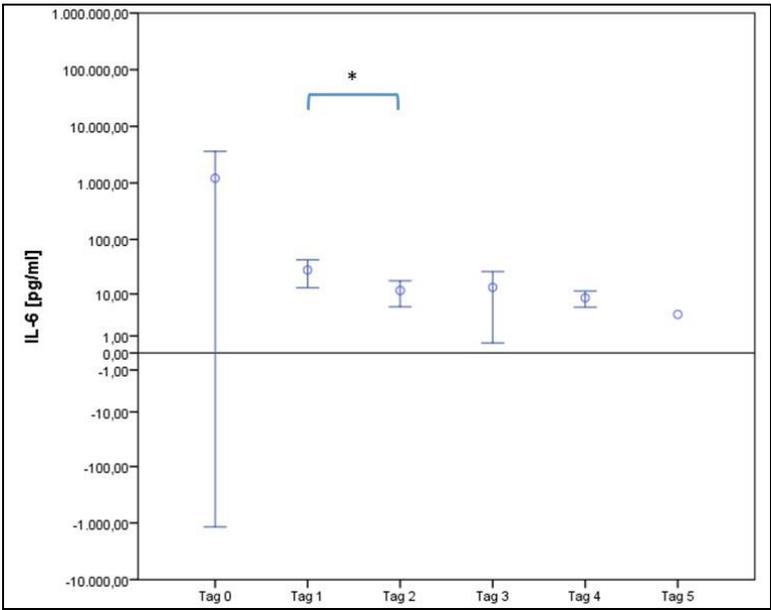


Abb. 51 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Perforation (\*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

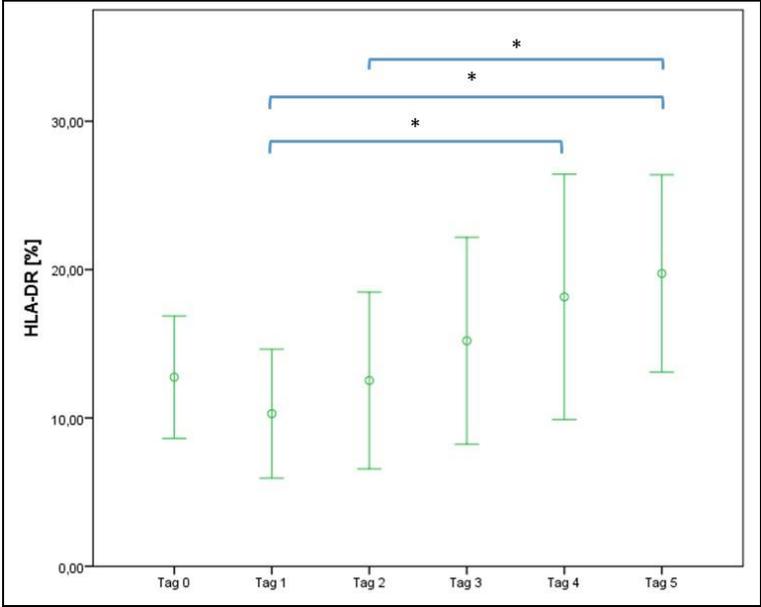
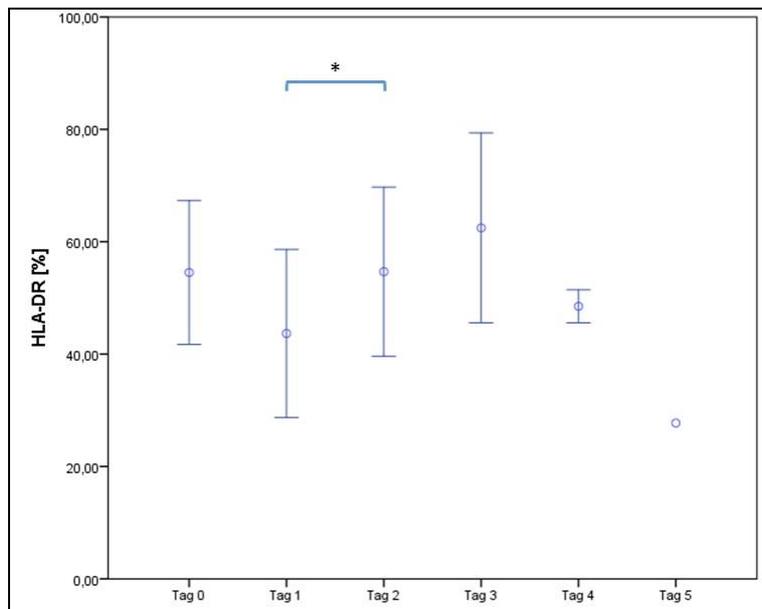
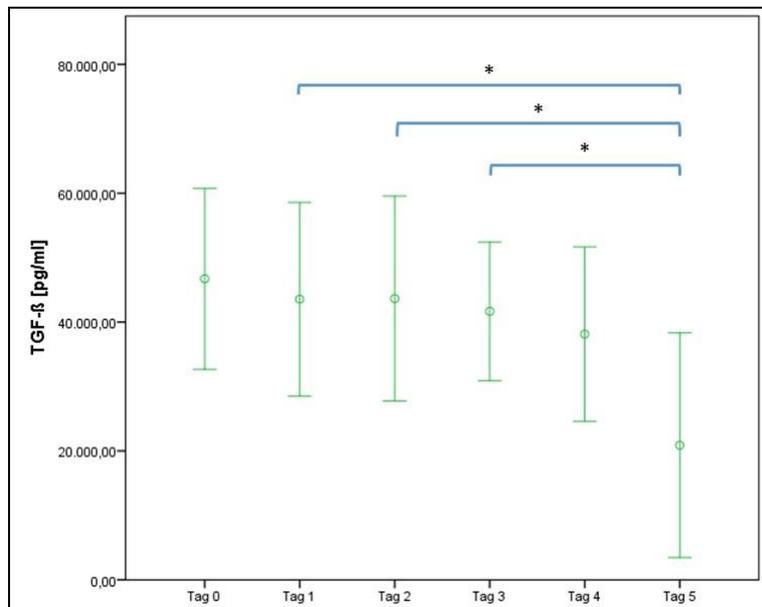


Abb. 52 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (\*p<0,05, +/- 2SEM).



**Abb. 53 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).**



**Abb. 54 Datenverlauf von TGF-β über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).**

In Abb. 55 bis Abb. 63 ist der Datenverlauf bei Patienten mit und ohne Perforation im Vergleich dargestellt. Endotoxin (Abb. 55), Leukozyten (Abb. 56), CRP (Abb. 57), PCT (Abb. 58) und IL-6 (Abb. 59) zeigen bei Vorhandensein einer Perforation jeweils höhere Werte als bei Patienten ohne Perforation.

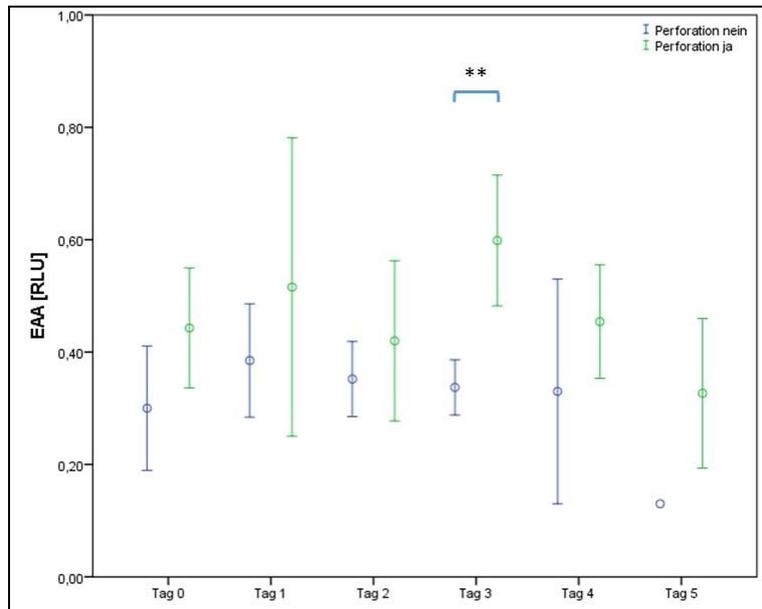


Abb. 55 Vergleich der Werte von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

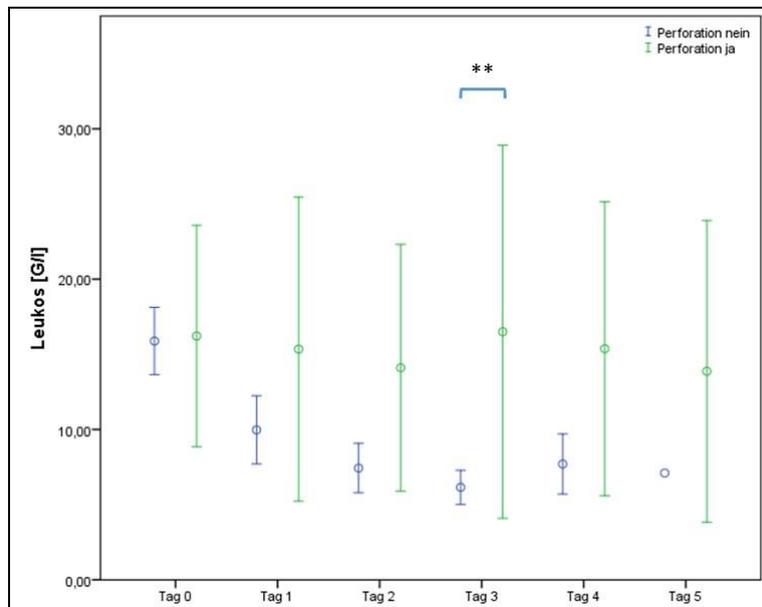


Abb. 56 Vergleich der Werte der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

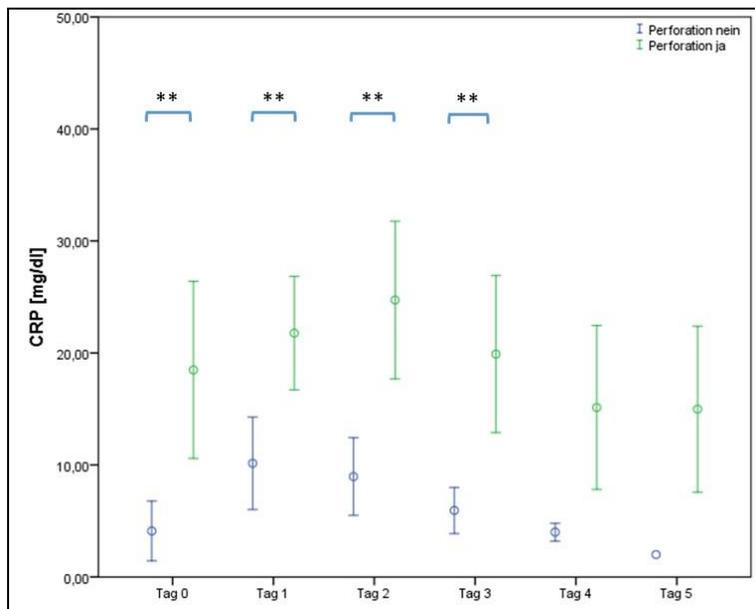


Abb. 57 Vergleich der Werte von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

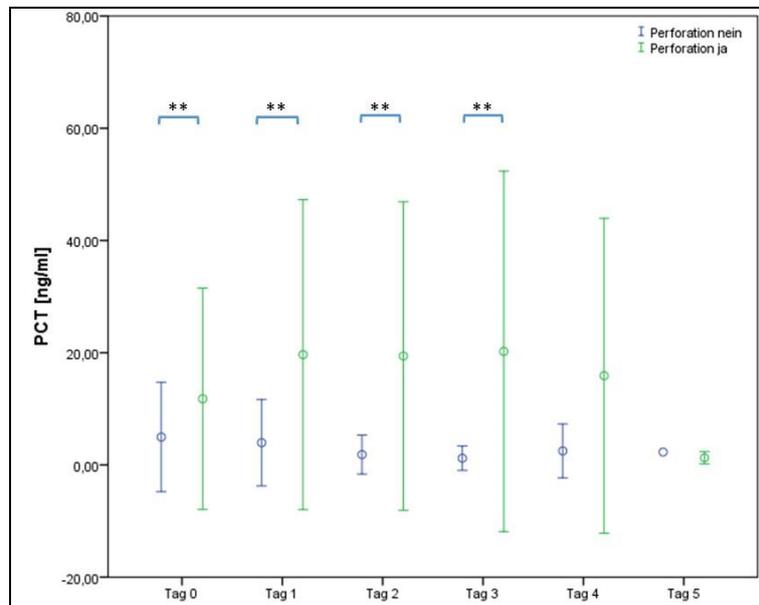


Abb. 58 Vergleich der Werte von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

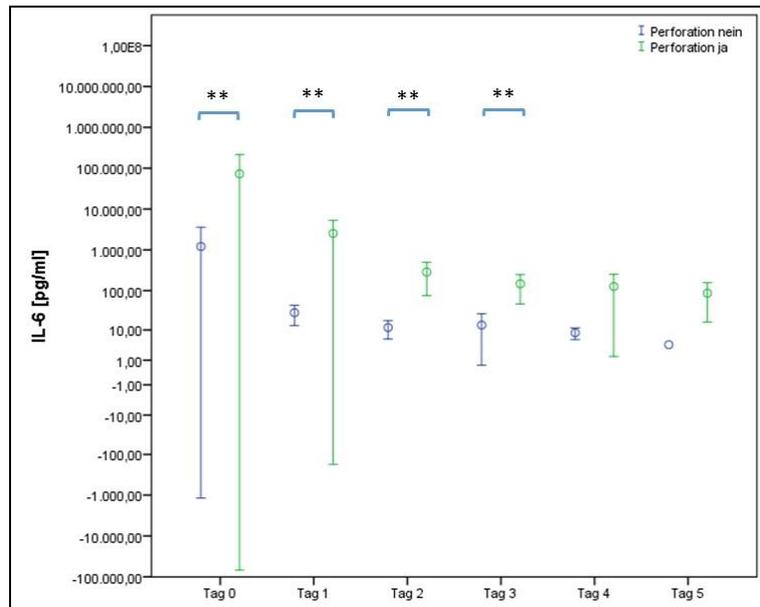


Abb. 59 Vergleich der Werte von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

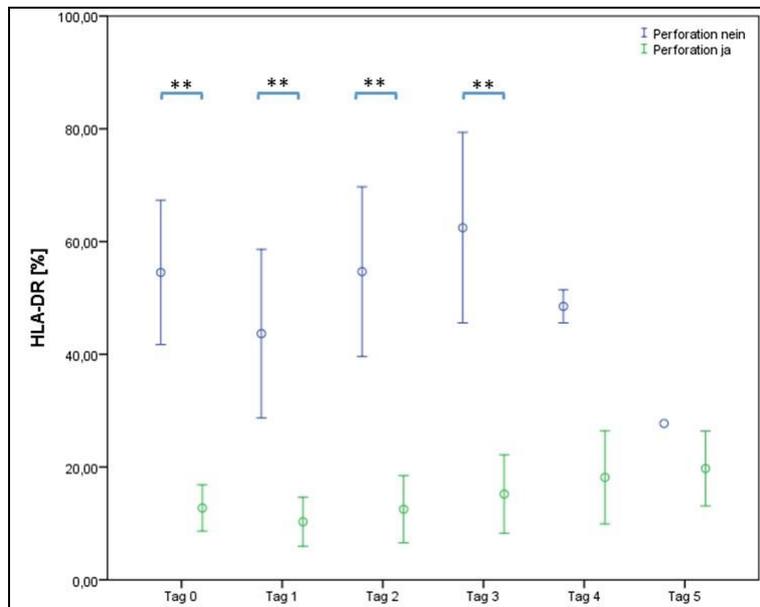


Abb. 60 Vergleich der Werte von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Patienten mit Perforation zeigen signifikant geringere HLA-DR-Expressionen als bei Patienten ohne Perforation ( $p < 0,01$ , Abb. 60).

Auch bei der gemessenen Treg-Population (Abb. 61) sind bei Vorhandensein einer Perforation höhere Werte zu erkennen. Diese steigen bis Tag 3 an um danach wieder abzufallen. Es konnte keine Signifikanz gezeigt werden.

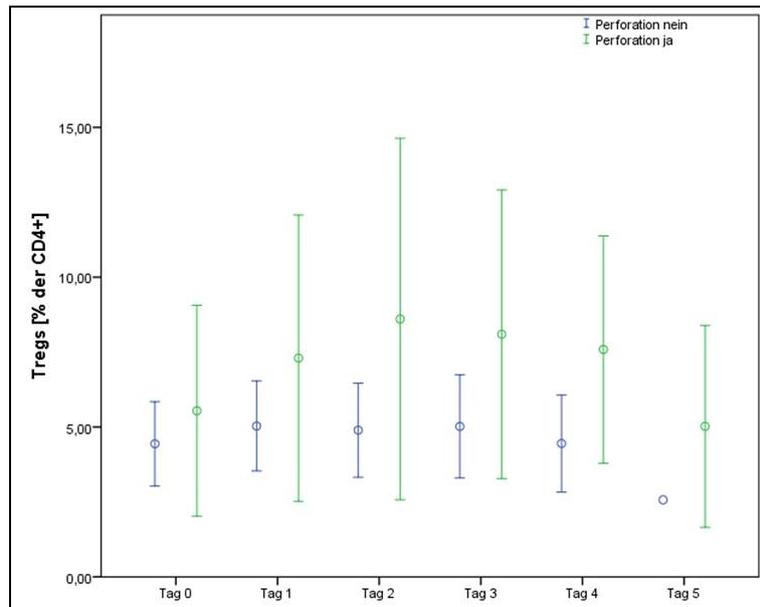


Abb. 61 Vergleich der Werte der Tregs über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (+/- 2SEM).

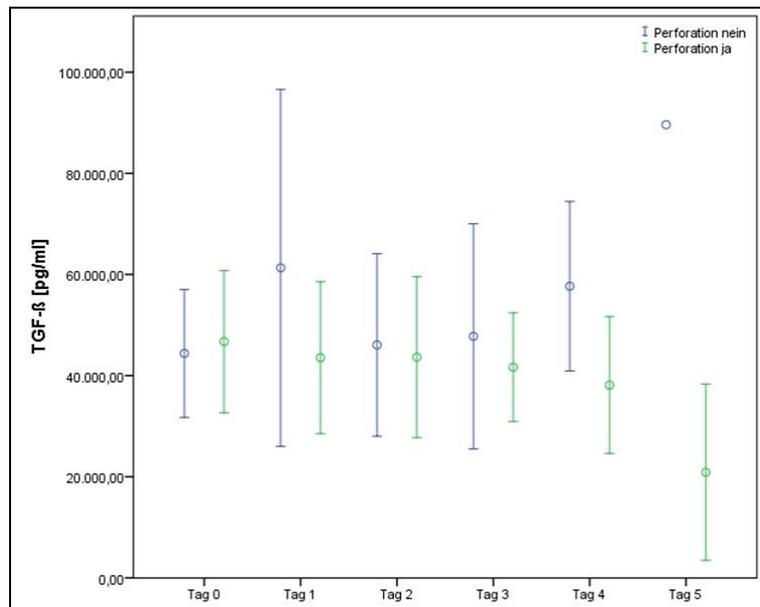


Abb. 62 Vergleich der Werte von TGF-β über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (+/- 2SEM).

Für TGF-β (Abb. 62) kann kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Das Gleiche gilt für Interleukin-10. Letzteres (Abb. 63) zeigt präoperativ allerdings höhere Werte bei Vorhandensein einer Perforation.

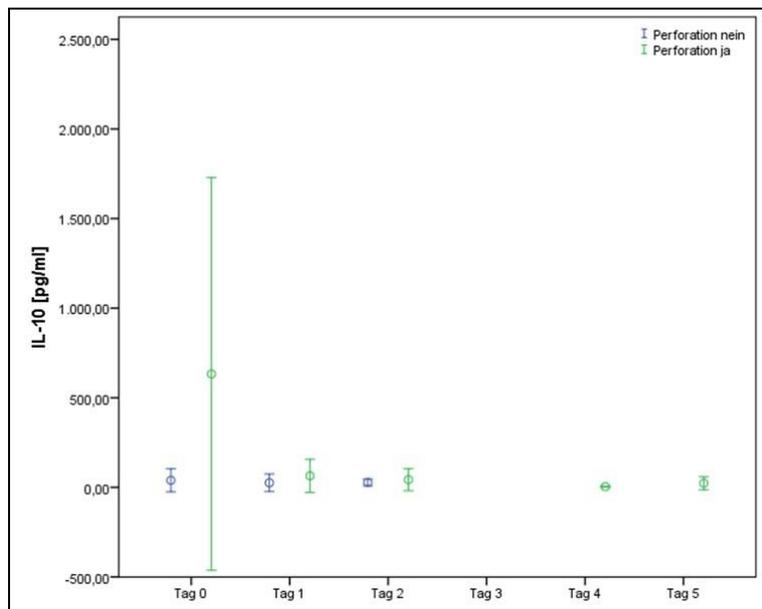


Abb. 63 Vergleich der Werte von IL-10 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (+/- 2SEM).

### 3.3.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis)

Abb. 64 bis Abb. 72 zeigt den Datenverlauf der untersuchten Parameter in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis). Es sind nur Grafiken dargestellt bei denen signifikante Werte errechnet wurde. Den Datenverlauf der anderen Parameter, bzw. Subgruppen sind aus Abb. 73 bis Abb. 81 zu entnehmen.

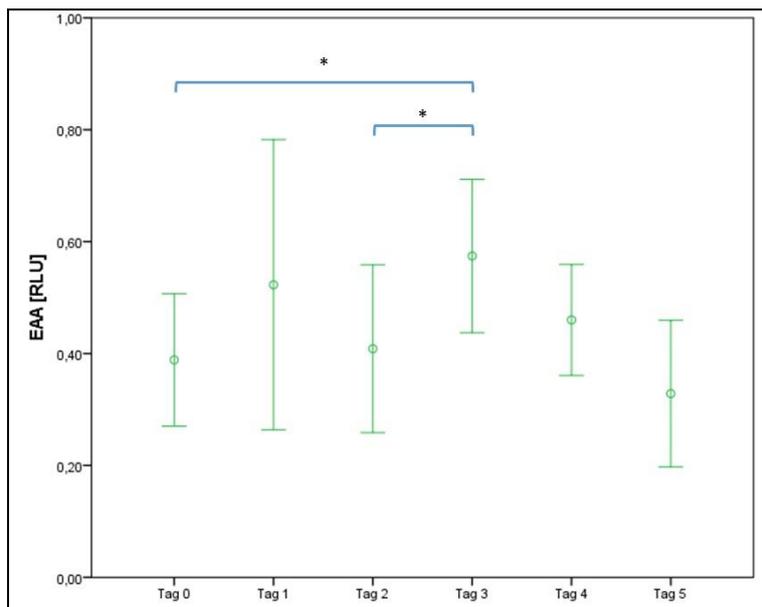


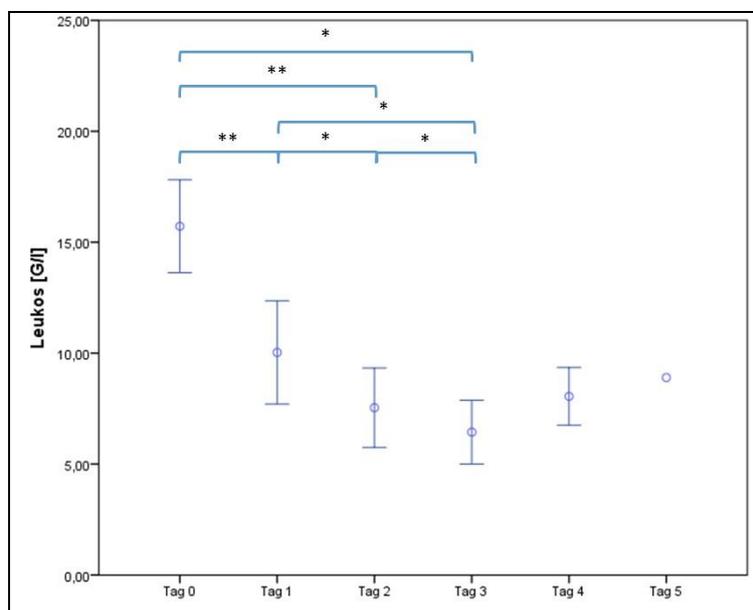
Abb. 64 Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

## Ergebnisse

Endotoxin (Abb. 64) zeigt bei SIRS/Sepsis einen Wellenförmigen Verlauf. Signifikante Unterschiede finden sich zwischen Tag 0 und Tag 3, sowie zwischen Tag 2 und Tag 3 ( $p < 0,05$ ). Das Maximum ist an Tag 3 zu erkennen.

Das Maximum der Leukozytenzahl (Abb. 65) ist bei Patienten ohne systemische Immunreaktion am präoperativen Tag 0 erreicht. Danach ergibt sich ein signifikanter Abfall der Werte.

Das C-reaktive Protein (Abb. 66) steigt bei Patienten mit SIRS/Sepsis bis Tag 2 an, an dem es sein Maximum erreicht. Danach fällt es bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ab. Auch ohne SIRS/Sepsis (Abb. 67) steigt CRP postoperativ an um danach wieder abzufallen, mit dem Peak an Tag 1.



**Abb. 65** Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

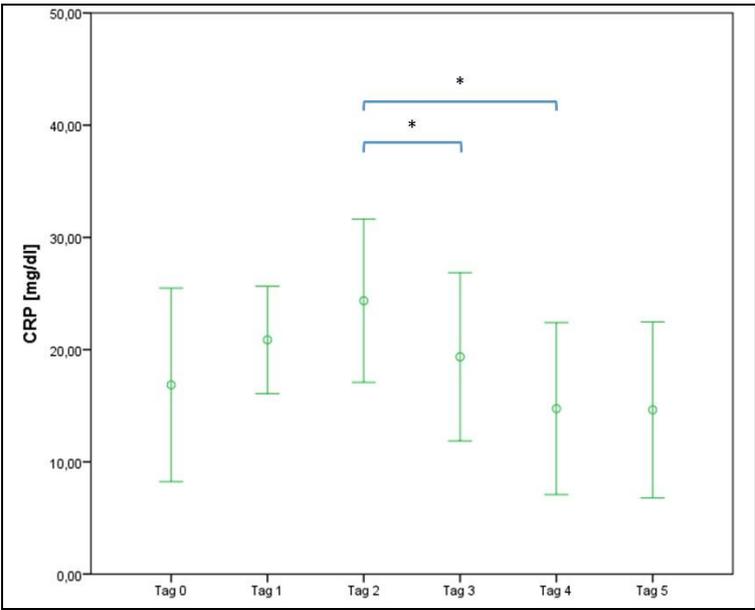


Abb. 66 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

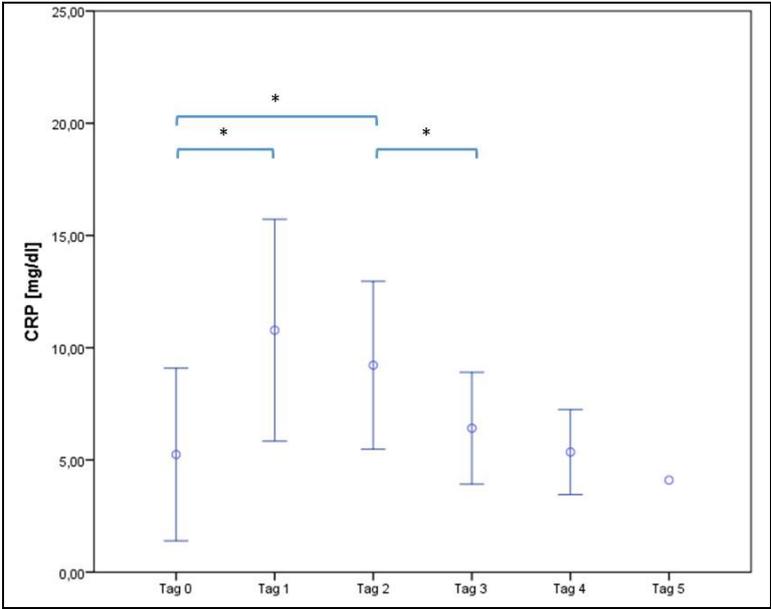


Abb. 67 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

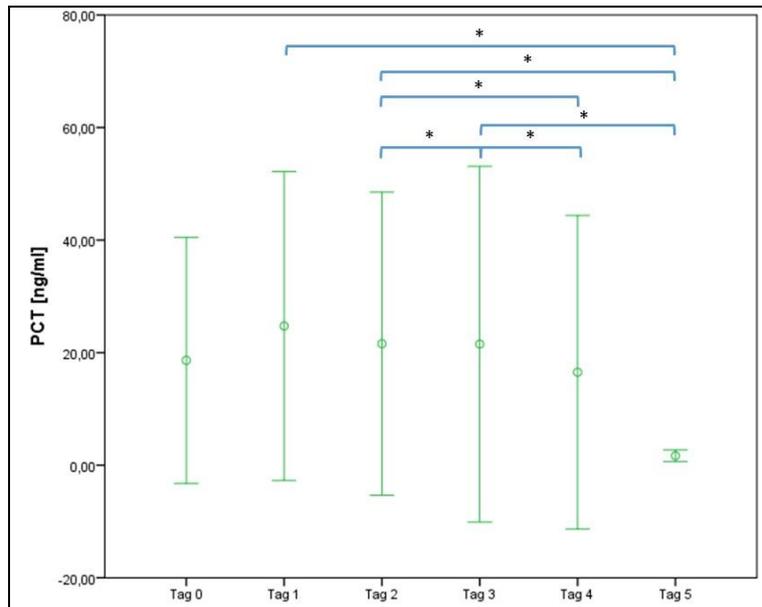


Abb. 68 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

PCT (Abb. 68) bleibt mit seiner Konzentration von Tag 0 bis Tag 4 bei Patienten mit SIRS/Sepsis annähernd konstant um dann abzufallen. Für Interleukin-6 (Abb. 69 und Abb. 70) ist ein kontinuierlicher Abfall zu erkennen, sowohl bei Patienten mit SIRS/Sepsis als auch ohne.

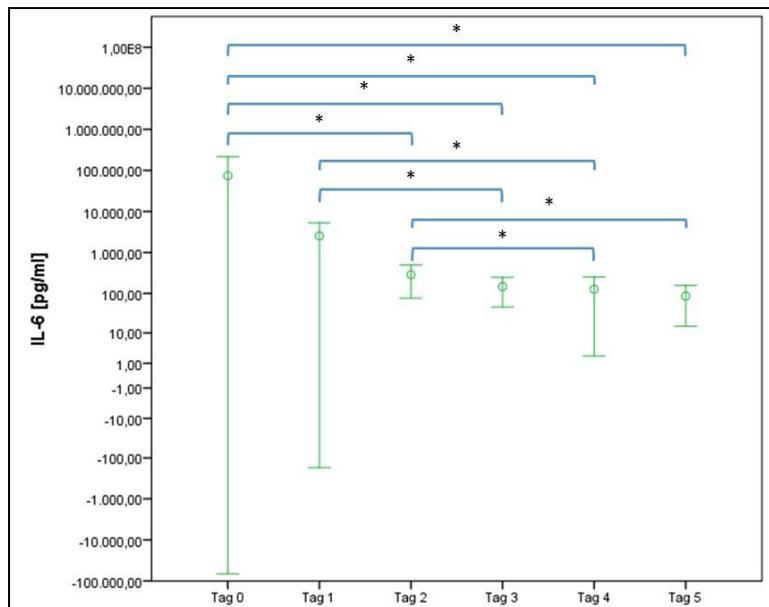


Abb. 69 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

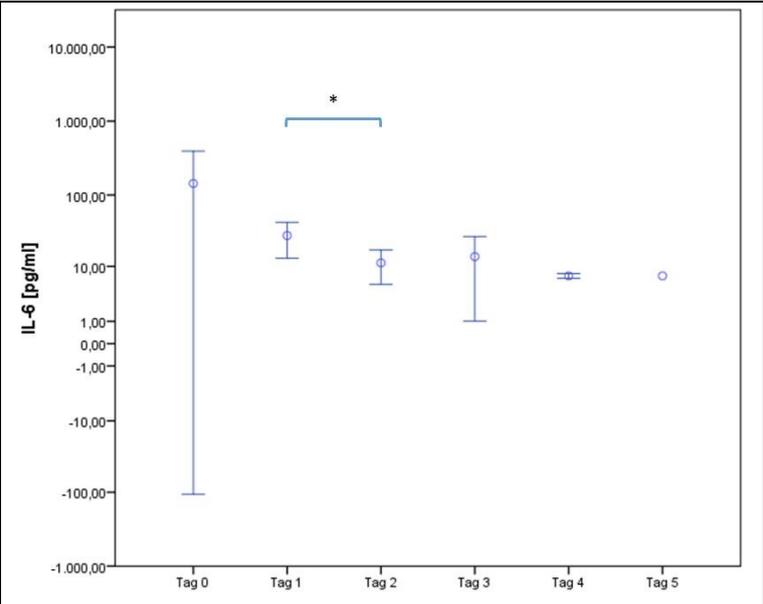


Abb. 70 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

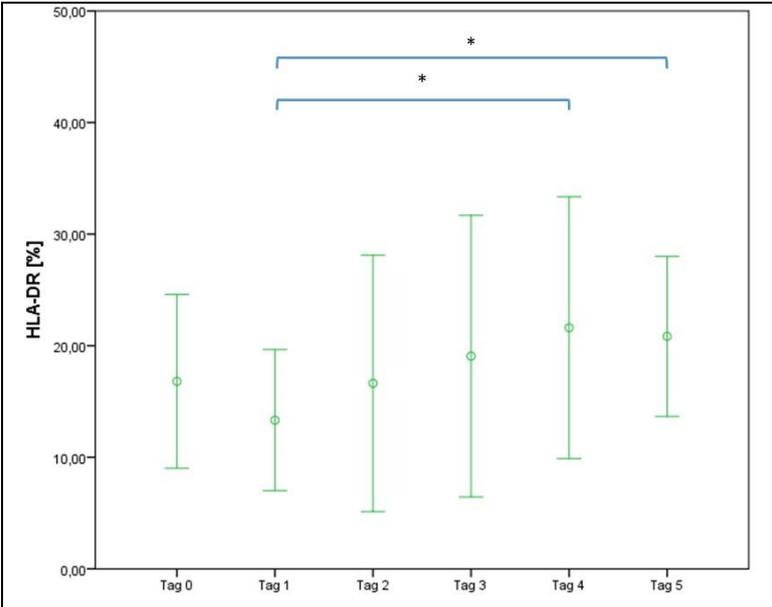


Abb. 71 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\*p<0,05, +/- 2SEM).

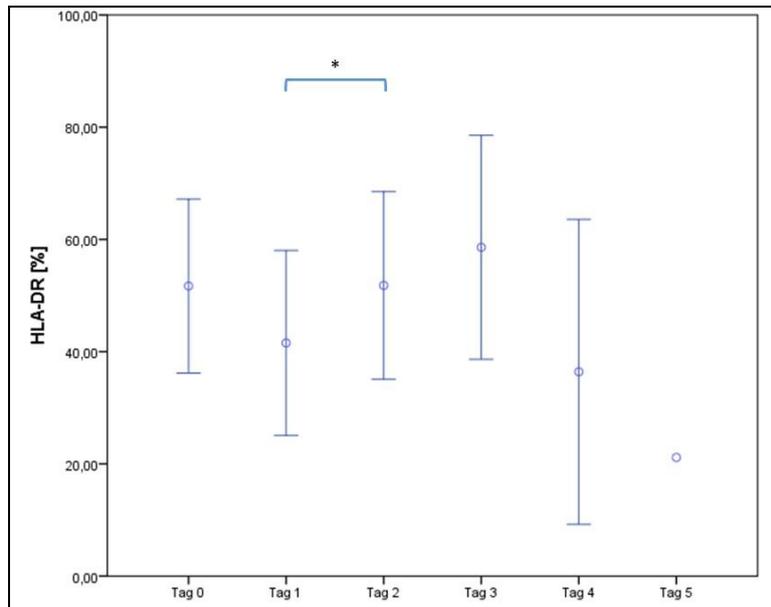


Abb. 72 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Der Verlauf von HLA-DR fällt in beiden Subgruppen perioperativ ab um danach wieder anzusteigen (Abb. 71 und Abb. 72).

In Abb. 73 bis Abb. 81 sind die Werte der Einzelnen Tage der beiden Subgruppen miteinander verglichen.

Endotoxin zeigt einen ähnlichen Verlauf in beiden Subgruppen, mit einem signifikanten Unterschied an Tag 3 ( $p < 0,05$ , Abb. 73).

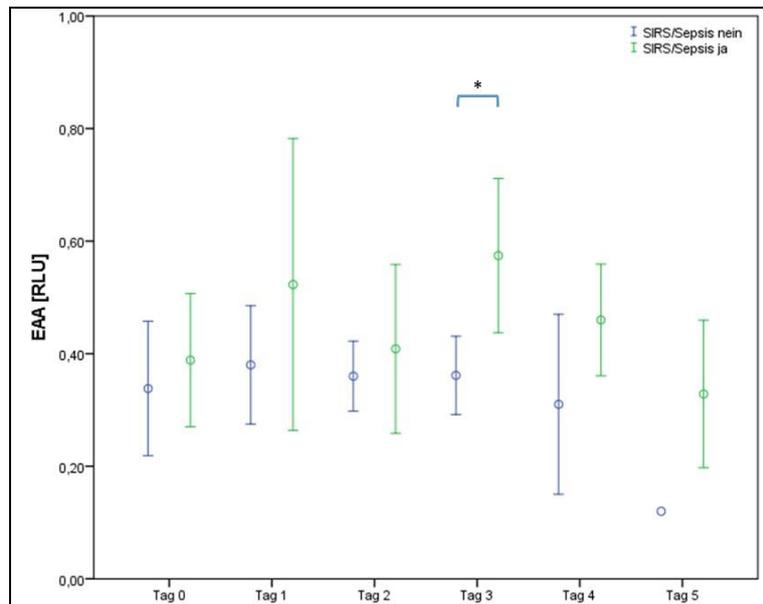


Abb. 73 Vergleich der Werte von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

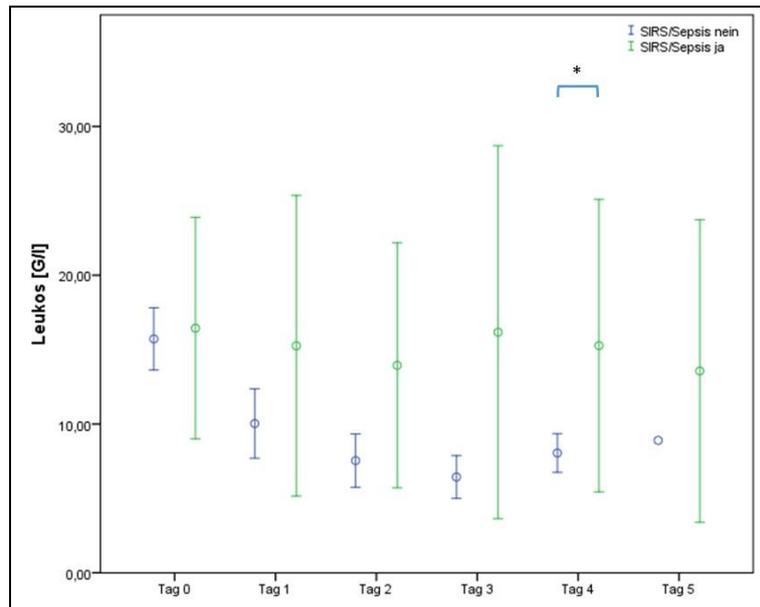


Abb. 74 Vergleich der Werte der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Septic (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Bei der Leukozytenzahl (Abb. 74) verhält es sich ähnlich, wobei für Patienten mit SIRS/Septic höhere Werte anzunehmen sind. Dieser Unterschied ist allerdings nur an Tag 4 signifikant.

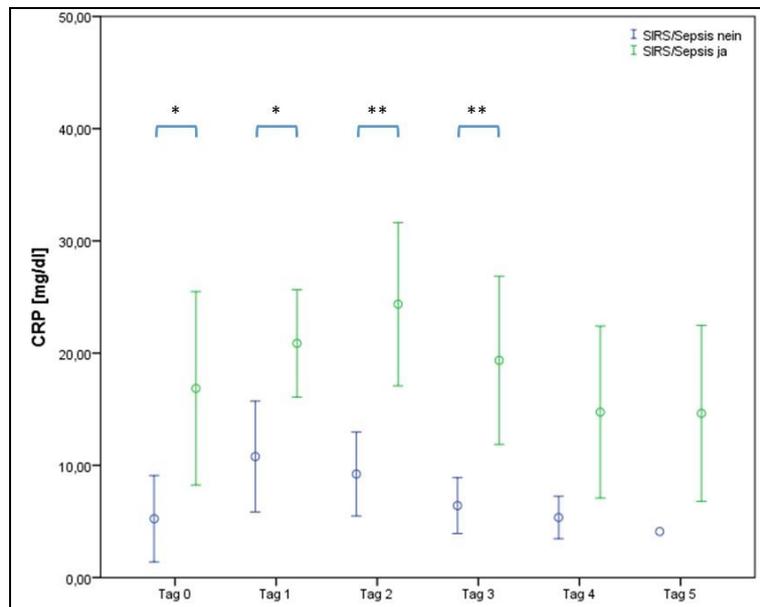


Abb. 75 Vergleich der Werte von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Septic (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Die Werte für C-reaktives Protein (Abb. 75), Procalcitonin (Abb. 76) und Interleukin-6 (Abb. 77) sind ebenfalls bei Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion höher, mit Signifikanzen an Tag 0, Tag 1, Tag 2 und Tag 3.

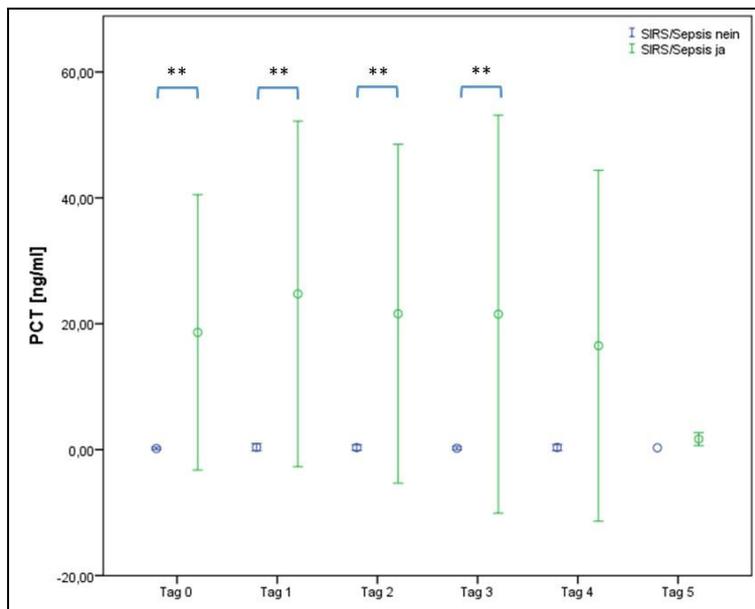


Abb. 76 Vergleich der Werte von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

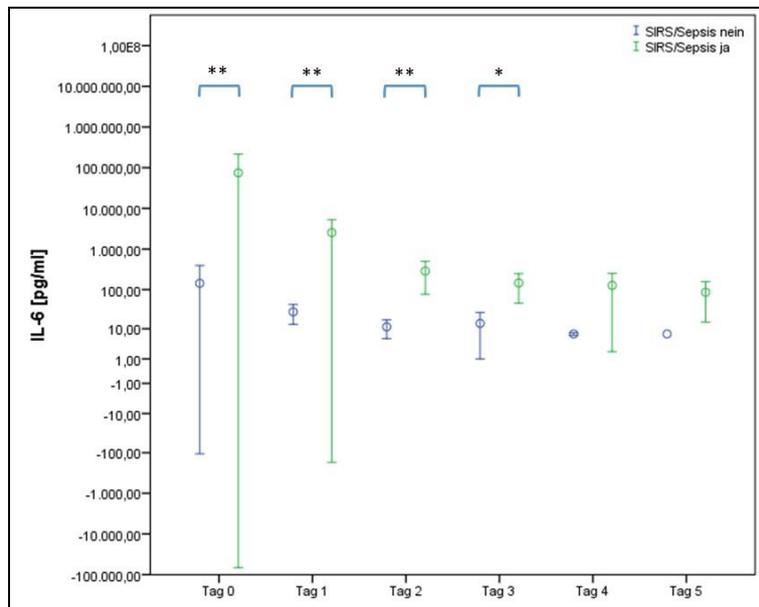


Abb. 77 Vergleich der Werte von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

Bei IL-6 ergibt sich in beiden Subgruppen ein Peak an Tag 0 mit einem kontinuierlichen Abfall über den gesamten Beobachtungszeitraum.

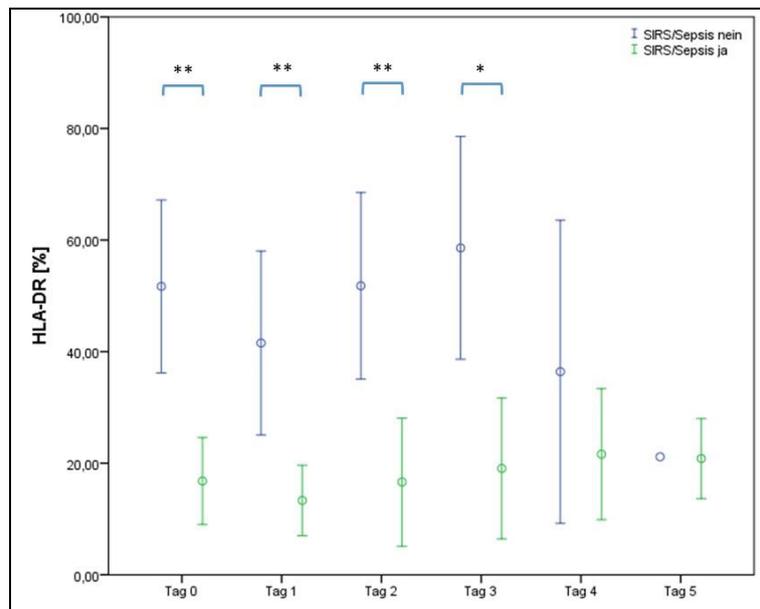


Abb. 78 Vergleich der Werte von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Bei systemischer Immunreaktion sind die gemessenen Werte der HLA-DR-Expression (Abb. 78) niedriger, mit Signifikanzen an Tag 0, Tag 1, Tag 2 (jeweils  $p < 0,01$ ) und Tag 3 ( $p < 0,05$ ).

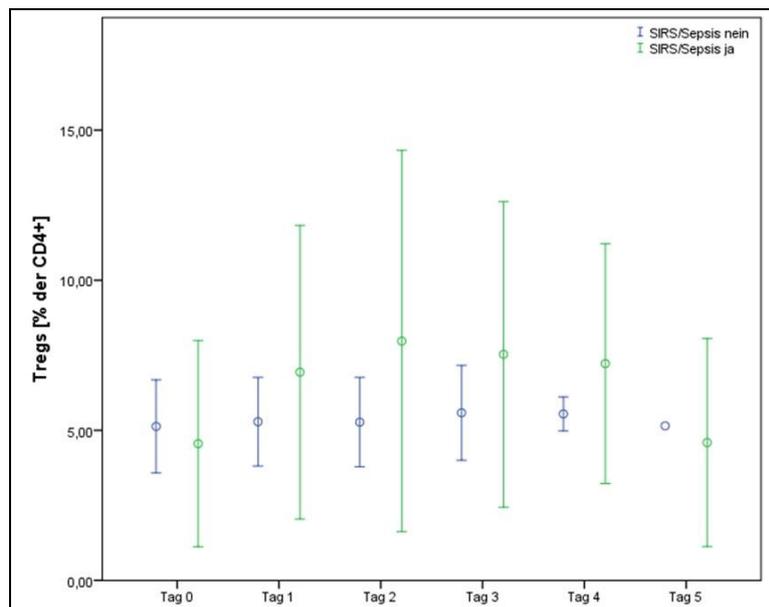
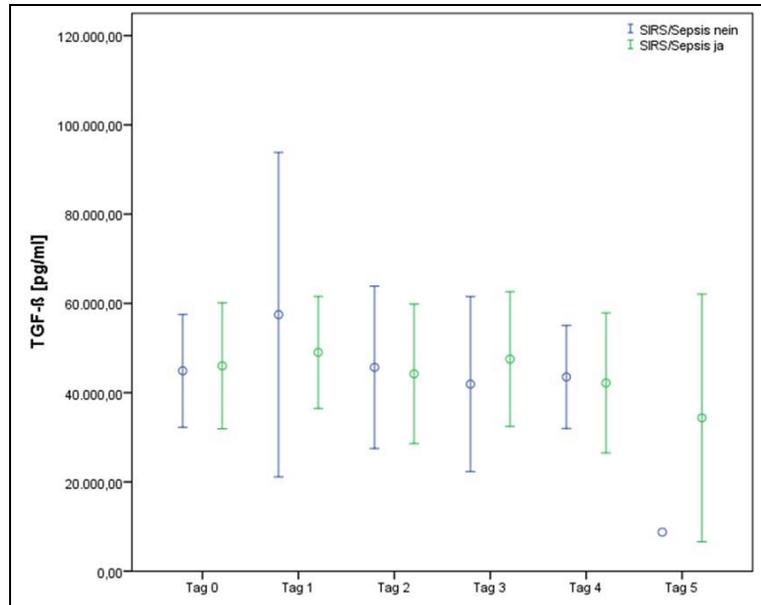


Abb. 79 Vergleich der Werte der Tregs über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).

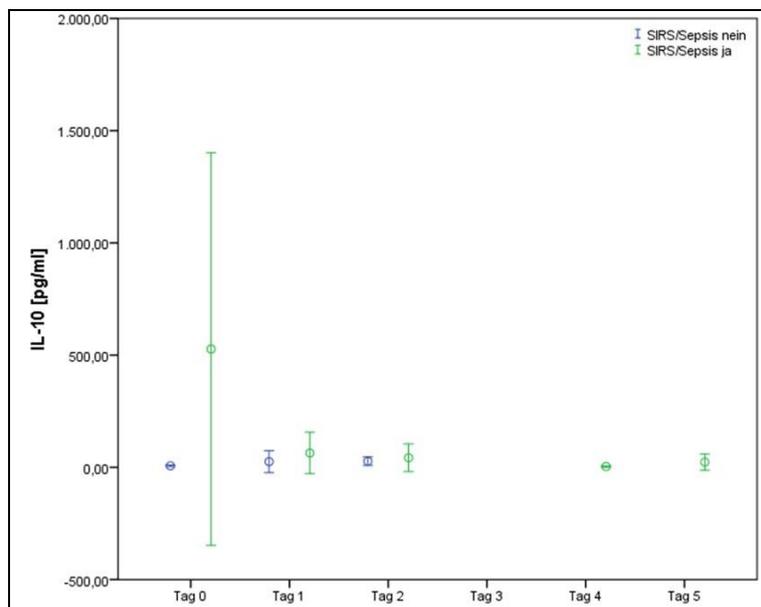
Bei den Tregs (Abb. 79) zeigt sich im Verlauf keine Signifikanz. Allerdings scheinen die Werte bei SIRS/Sepsis-Patienten höher zu sein. Des Weiteren steigen diese postoperativ an mit einem Maximum an Tag 2, um danach wieder abzufallen.

## Ergebnisse

Bei TGF- $\beta$  ist der Datenverlauf in beiden Subgruppen ähnlich (Abb. 80). Ebenso ergeben sich bei Interleukin-10 (Abb. 81) keine Signifikanzen. Der präoperative Wert scheint bei systemischer Immunreaktion höher zu sein.



**Abb. 80** Vergleich der Werte von TGF- $\beta$  über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Septis (+/- 2SEM).



**Abb. 81** Vergleich der Werte von IL-10 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Septis (+/- 2SEM).

### 3.4. Beschreibung des Unterschiedes der untersuchten Parameter zum Normwert bzw. zur Kontrollgruppe

#### 3.4.1. Ohne Subgruppenbildung

Die Abb. 82 bis Abb. 90 zeigen die Ergebnisse an Tag 0 und Tag 1 im Vergleich mit dem Normwert bzw. dem Median der Kontrollgruppe.

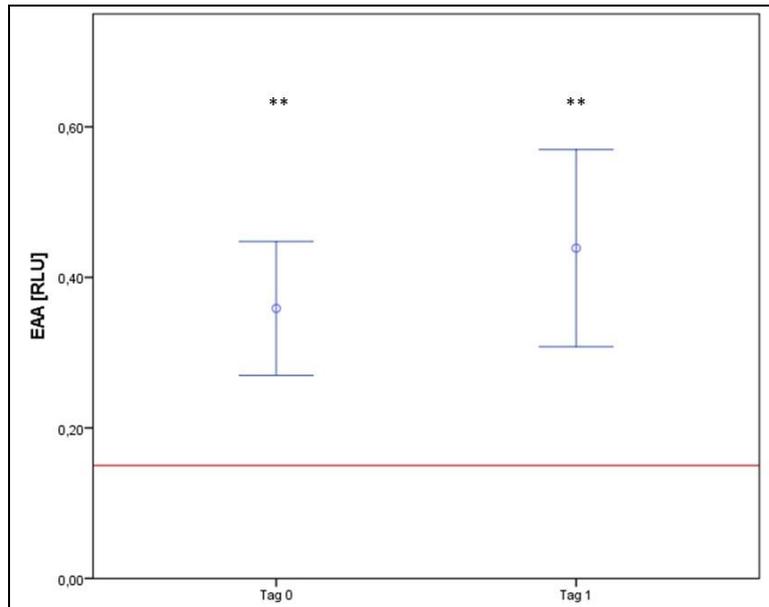


Abb. 82 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU, \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

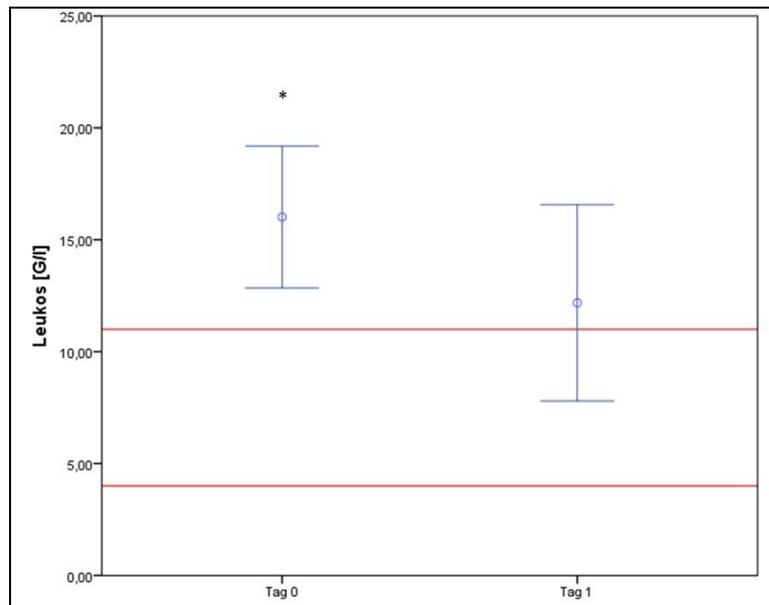


Abb. 83 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normalwert (Bereich zwischen roten Linien=4,0-11,0 G/l, \* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

## Ergebnisse

Bei Endotoxin (Abb. 82) ist ein Anstieg von prä- zu postoperativ zu erkennen. Beide Werte liegen außerdem deutlich höher als der Wert der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ). Bei Leukozyten (Abb. 83) ist ein Abfall von Tag 0 zu Tag 1 zu erkennen. An Tag 0 liegt der gemessene Wert signifikant höher als die obere Normalwertgrenze ( $p < 0,05$ ).

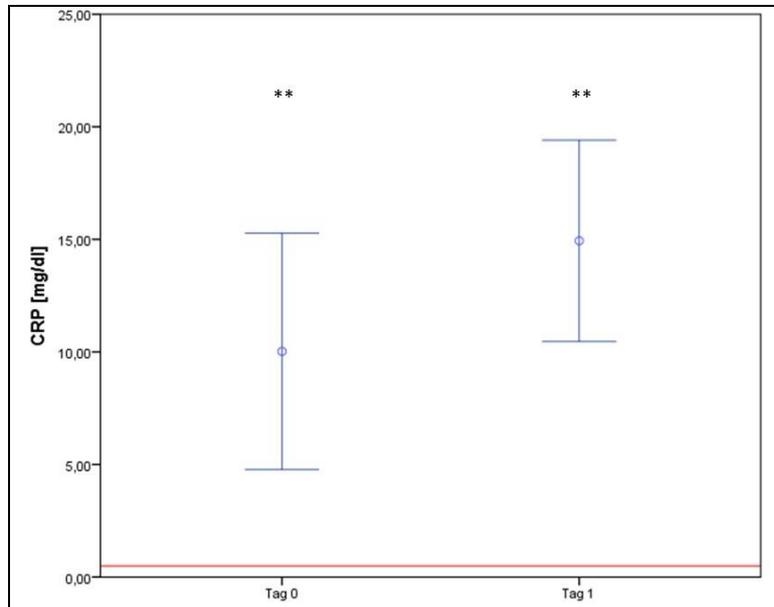


Abb. 84 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl, \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Das gleiche gilt für CRP (Abb. 84,  $p < 0,01$ ) und PCT (Abb. 85,  $p < 0,01$ ). Bei Interleukin-6 zeigt als einziger Routineinflammationsmarker eine Abnahme von Tag 0 bis Tag 1 jedoch wiederum signifikant höher als der Normwert ( $p < 0,01$ ).

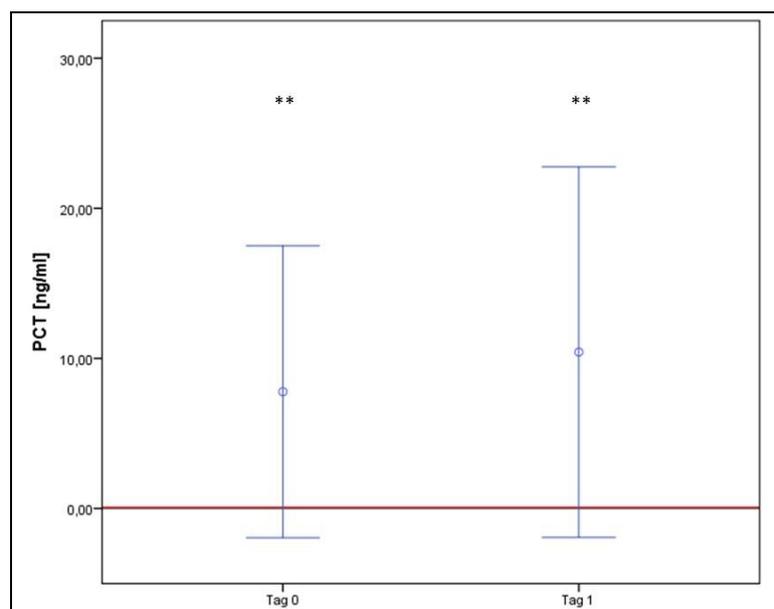
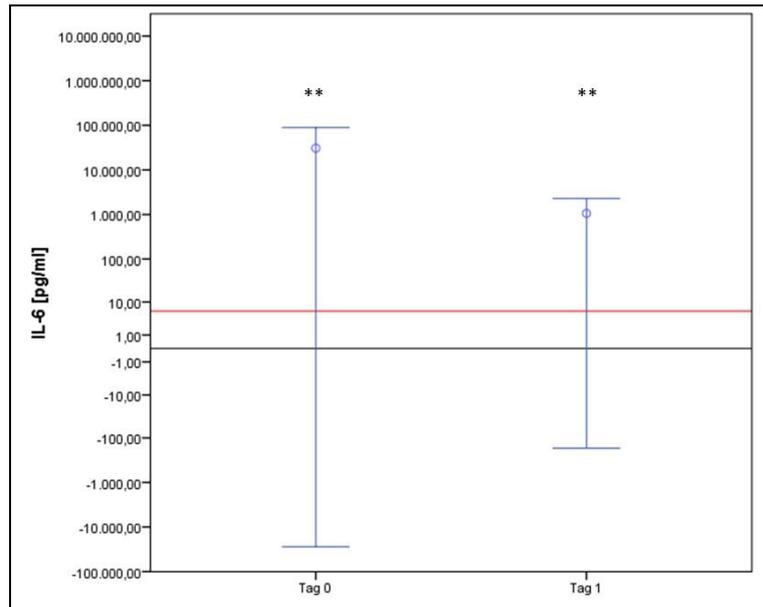
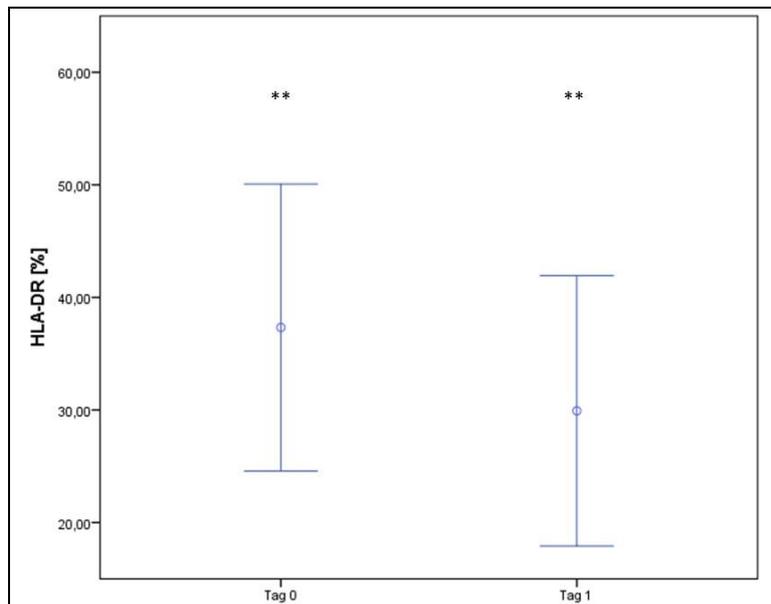


Abb. 85 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml, \*\* $p < 0,01$ , +/- SEM).



**Abb. 86 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml, \*\*p<0,01, +/- 2SEM).** Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

Bei HLA-DR (Abb. 87, p<0,01), Tregs (Abb. 88) und TGF-β (Abb. 89, p<0,01) zeigt sich an Tag 0 jeweils ein Wert der geringer ist als der der Kontrollgruppe. An Tag 1 gilt das gleiche für HLA-DR und TGF-β. Die regulatorischen T-Zellen zeigen an Tag 1 einen höheren Wert als den der Kontrollgruppe. Allerdings kann der Unterschied nicht als signifikant gewertet werden, wie auch an Tag 0 (p=0,14 und p=0,69).



**Abb. 87 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100%, \*\*p<0,01, +/- 2SEM).**

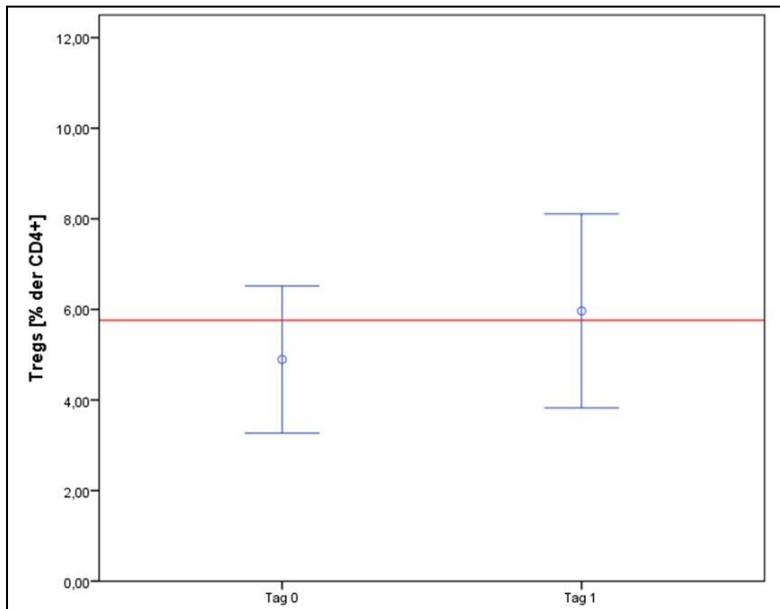


Abb. 88 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76%, +/- 2SEM).

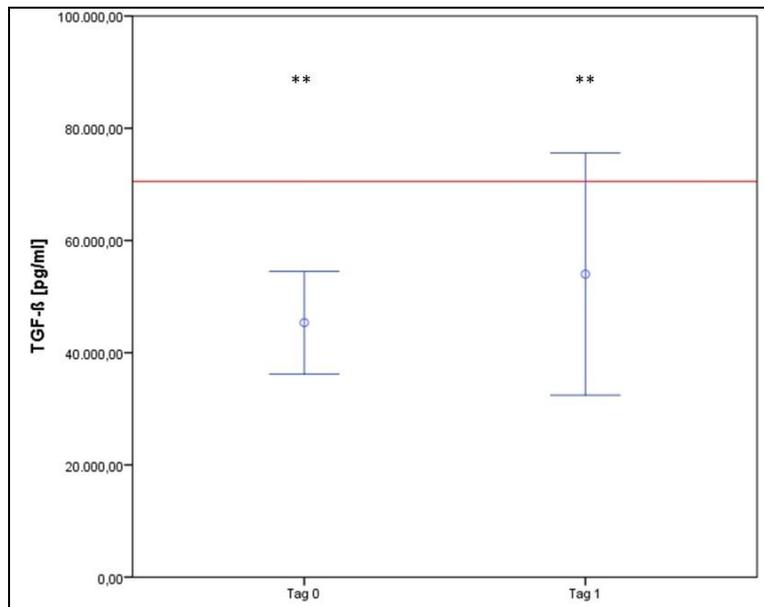


Abb. 89 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml, \*\*p<0,1, +/- 2SEM).

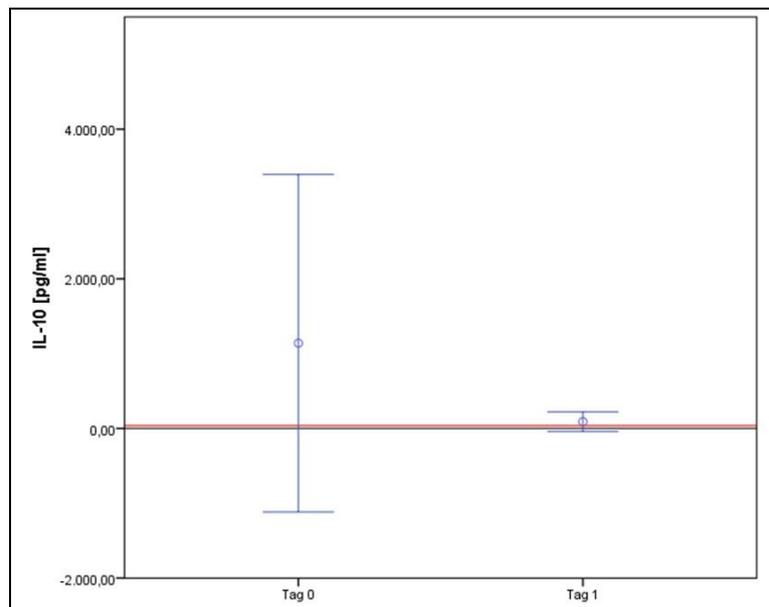


Abb. 90 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml, +/- 2SEM).

Interleukin-10 zeigt ebenfalls eine Abnahme von Tag 0 auf Tag 1. Der Unterschied zur Kontrollgruppe ist allerdings auch hier nicht signifikant ( $p=0,5$  und  $p=0,69$ ).

### 3.4.2. Vorhandenseins einer Peritonitis

In Abb. 91 bis Abb. 108 sind die untersuchten Parameter an Tag 0 und Tag 1 im Vergleich zu ihrem jeweiligen Normwert dargestellt.

Sowohl bei Patienten mit als auch ohne Peritonitis ergeben sich für Endotoxin signifikante statistische Unterschiede zum Normwert an Tag 0 und Tag 1 (Abb. 91 und Abb. 92).

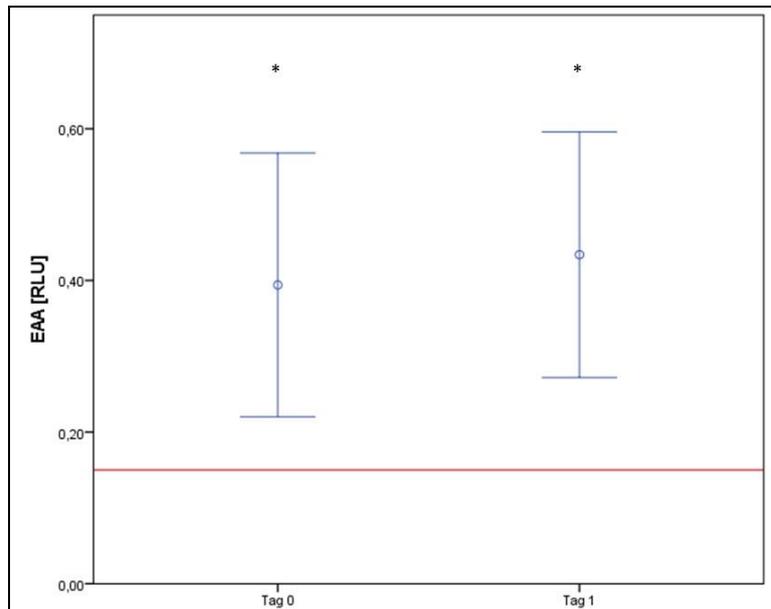


Abb. 91 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten ohne Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

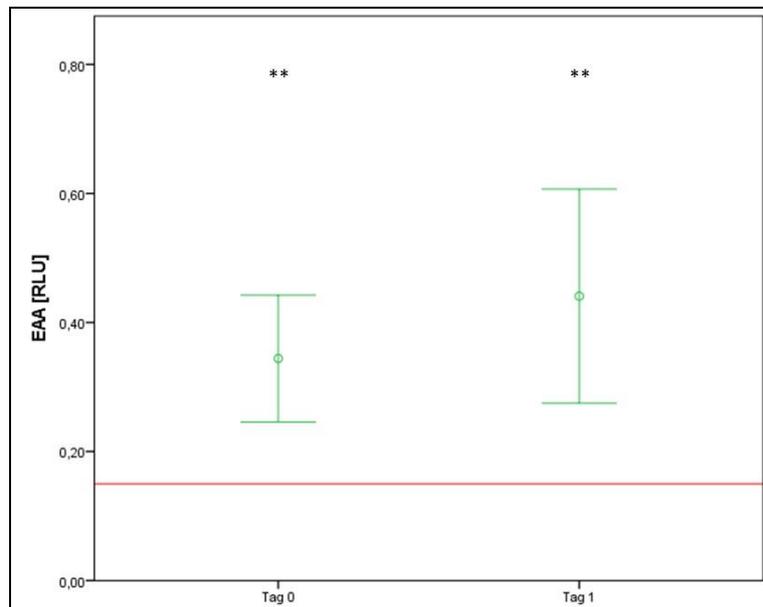


Abb. 92 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten mit Peritonitis (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

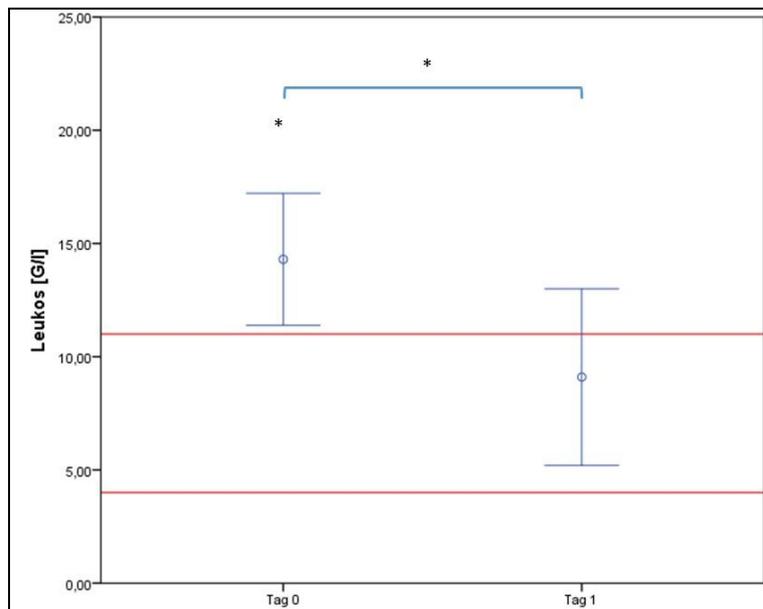


Abb. 93 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten ohne Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

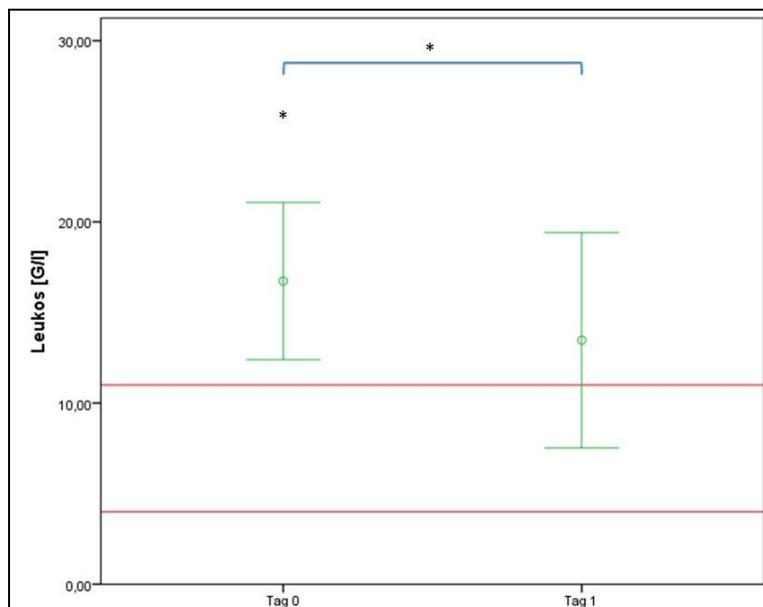


Abb. 94 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Auch bei der Leukozytenzahl (Abb. 93 und Abb. 94) gibt es jeweils signifikante Unterschiede an Tag 0 zum Normwert. Das Gleiche gilt für die Werte von Tag 0 zu Tag 1 ( $p < 0,05$ ).

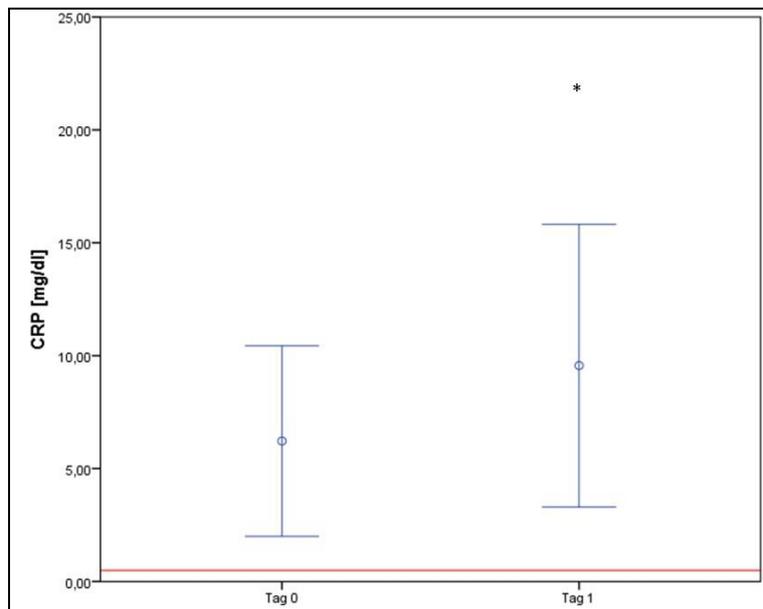


Abb. 95 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten ohne Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

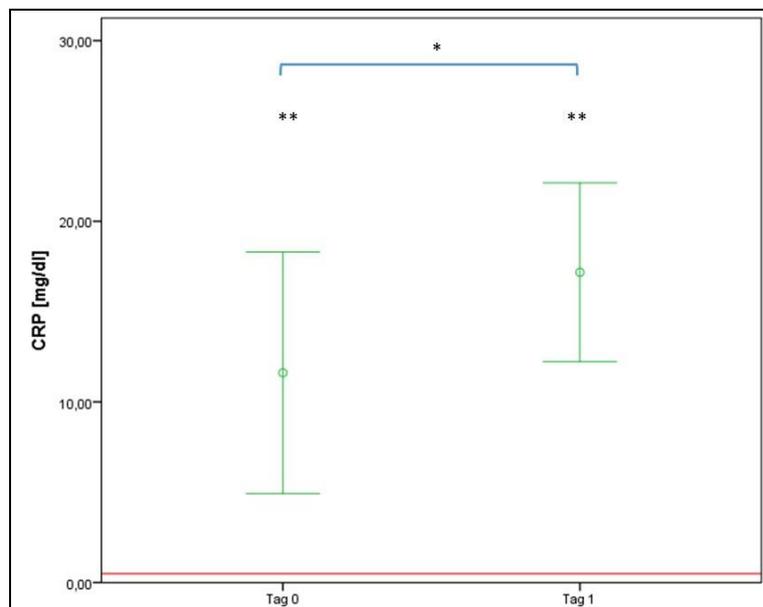


Abb. 96 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

CRP (Abb. 95 und Abb. 96) und PCT (Abb. 97 und Abb. 98) zeigen vor allem bei Patienten mit Peritonitis Signifikanzen.

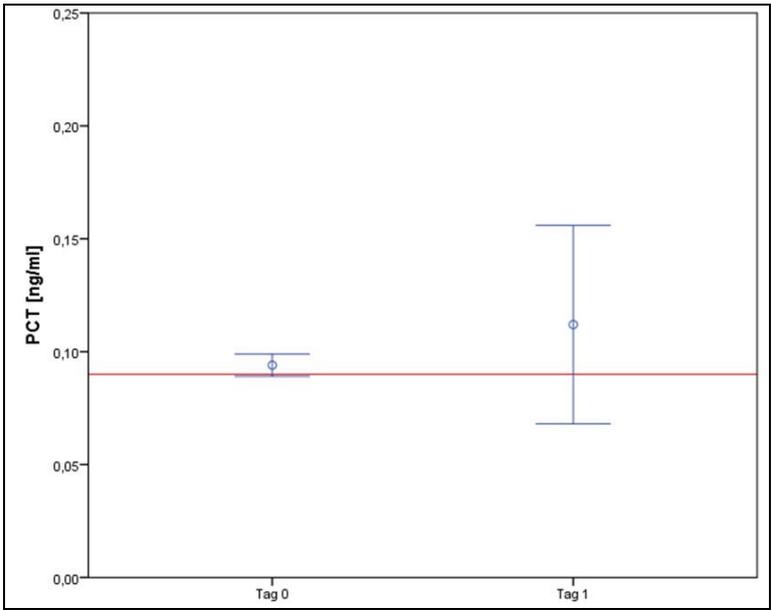


Abb. 97 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten ohne Peritonitis (+/- 2SEM).

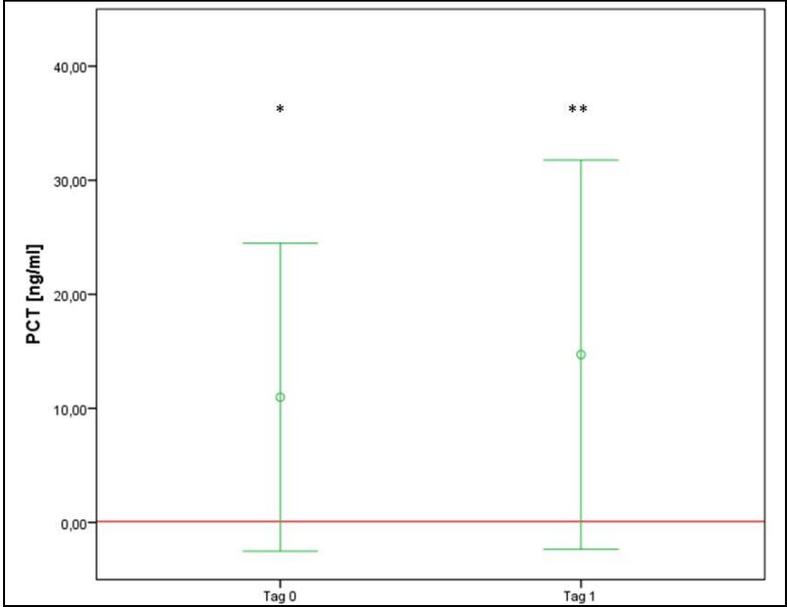


Abb. 98 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten mit Peritonitis (\*p<0,05, \*\*p<0,01, +/- 2SEM).

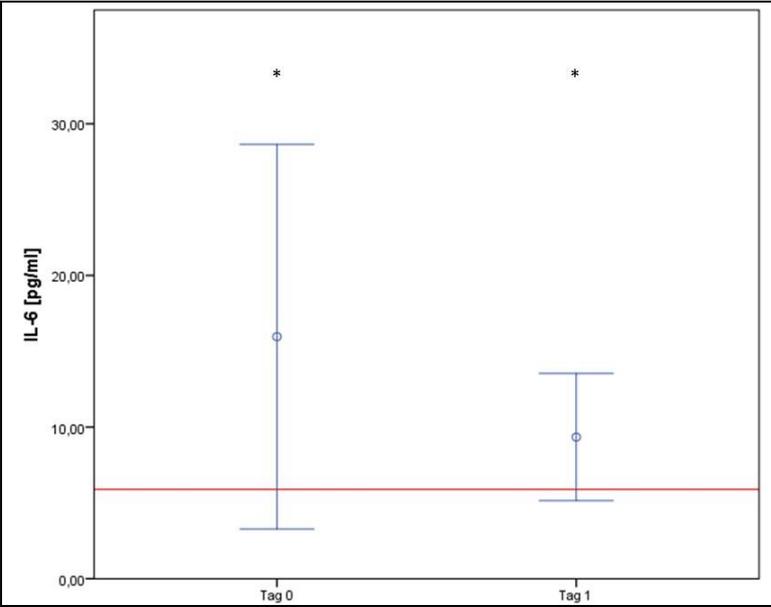


Abb. 99 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten ohne Peritonitis (\*p<0,05, +/- 2SEM).

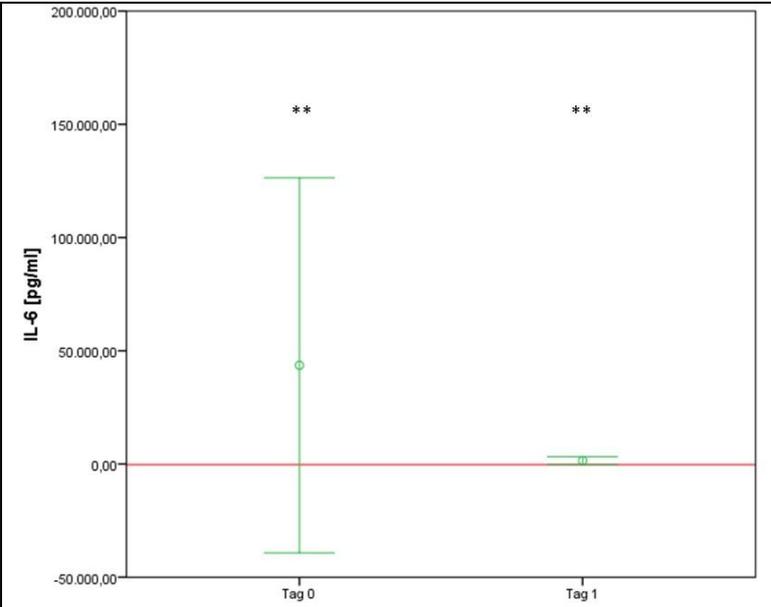
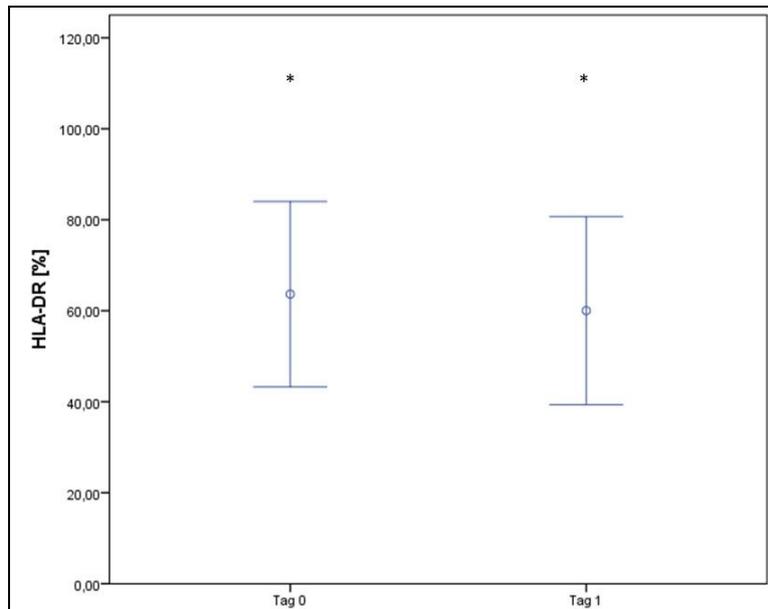
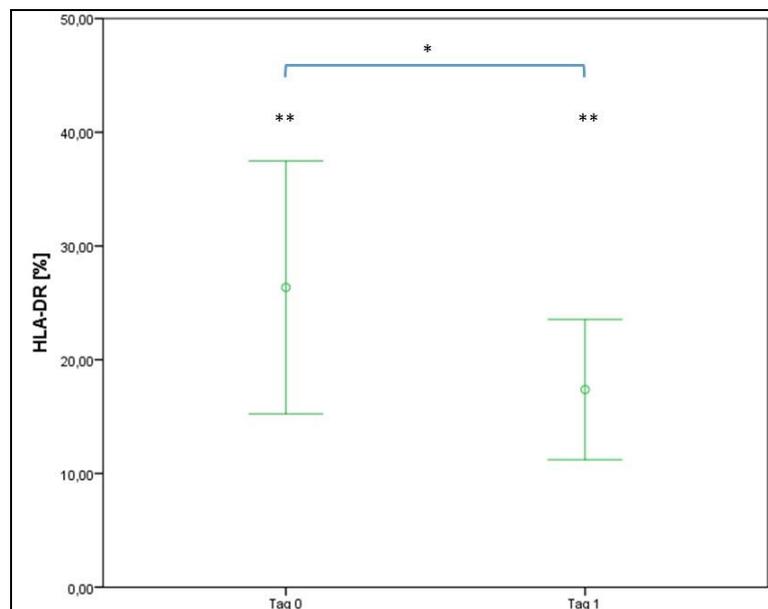


Abb. 100 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,49 pg/ml) bei Patienten mit Peritonitis (\*\*p<0,01, +/- 2SEM).



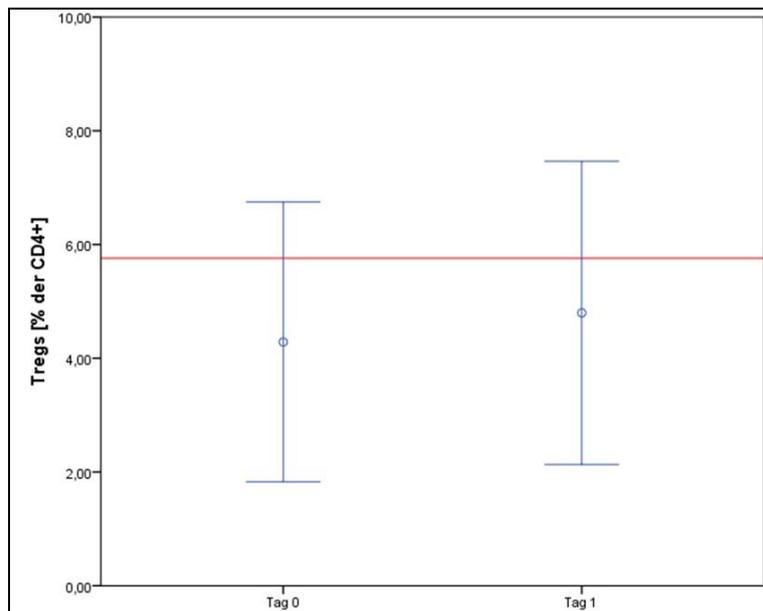
**Abb. 101** Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (100 %) bei Patienten ohne Peritonitis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Ebenso konnten bei Peritonitis- und Nicht-Peritonitis-Patienten für Interlukin-6 (Abb. 99 und Abb. 100) sowohl an Tag 0, als auch an Tag 1 signifikante Unterschiede zum Normwert errechnet werden.

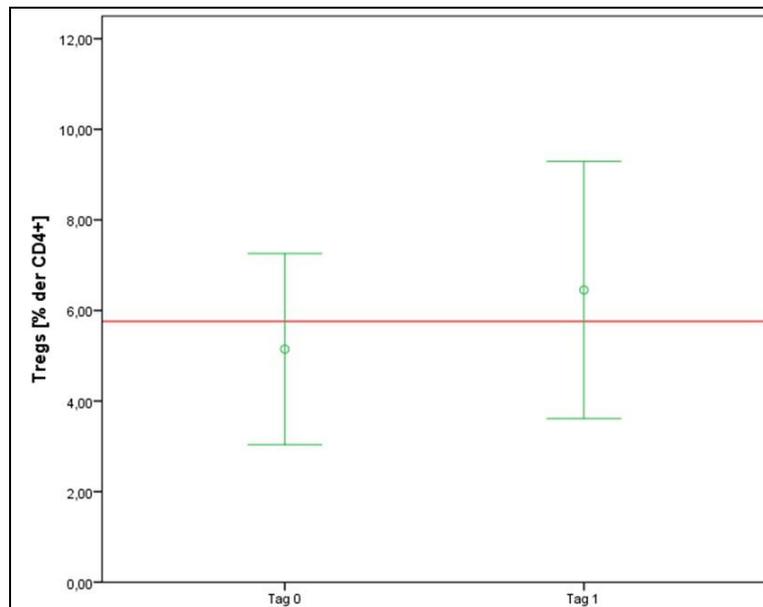


**Abb. 102** Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (100 %) bei Patienten mit Peritonitis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

HLA-DR zeigt signifikante Unterschiede an Tag 0 und Tag 1. Bei Patienten mit Peritonitis ist ebenso der Unterschied zwischen beiden Tagen signifikant ( $p < 0,05$ ) (Abb. 101 und Abb. 102).



**Abb. 103** Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4<sup>+</sup>) bei Patienten ohne Peritonitis(+/- 2SEM).



**Abb. 104** Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4<sup>+</sup>) bei Patienten mit Peritonitis(+/- 2SEM).

Die Zahl der regulatorischen T-Zellen (Abb. 103 und Abb. 104) ist an Tag 0 jeweils geringer als die des Normkollektivs. Dabei lässt sich allerdings in keiner der Subgruppen eine Signifikanz erkennen.

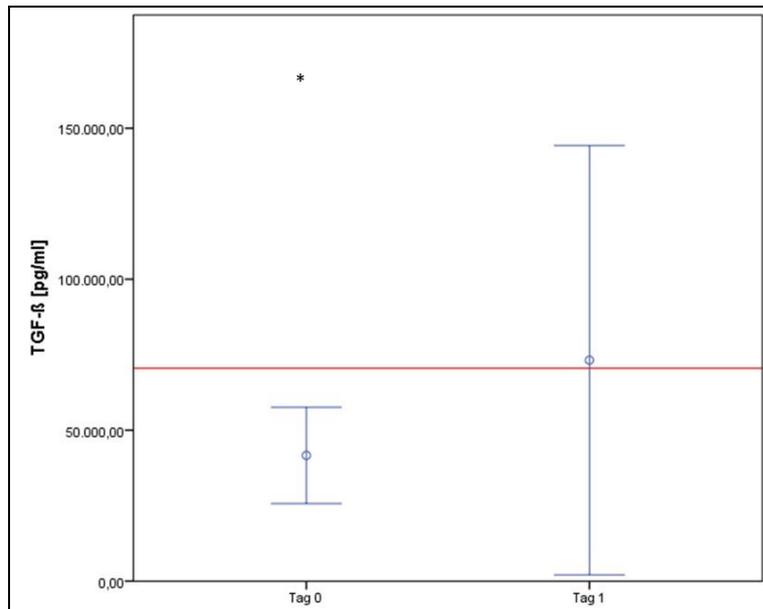


Abb. 105 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten ohne Peritonitis(\*p<0,05, +/- 2SEM).

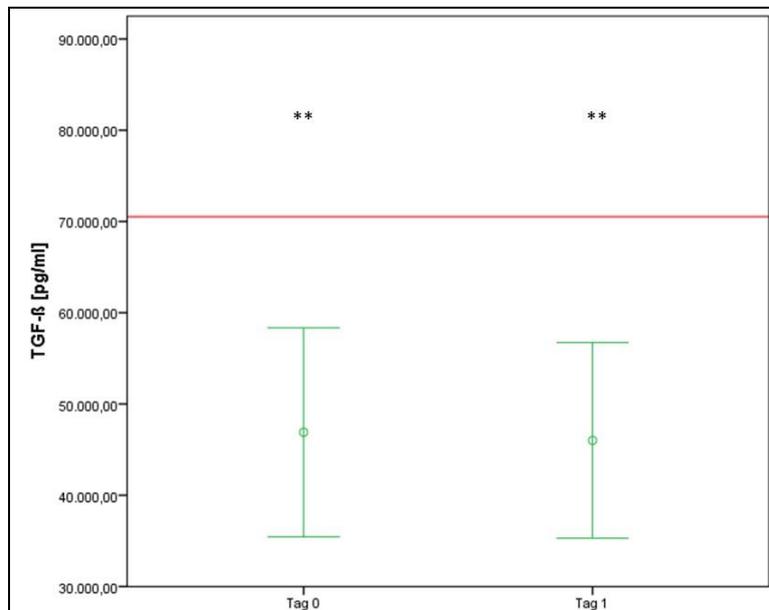


Abb. 106 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten mit Peritonitis(\*\*p<0,01, +/- 2SEM).

Auch TGF-β (Abb. 105 und Abb. 106) zeigt an Tag 0 geringere Werte als der Normwert. Diese sind jeweils signifikant (p<0,05; p<0,01).

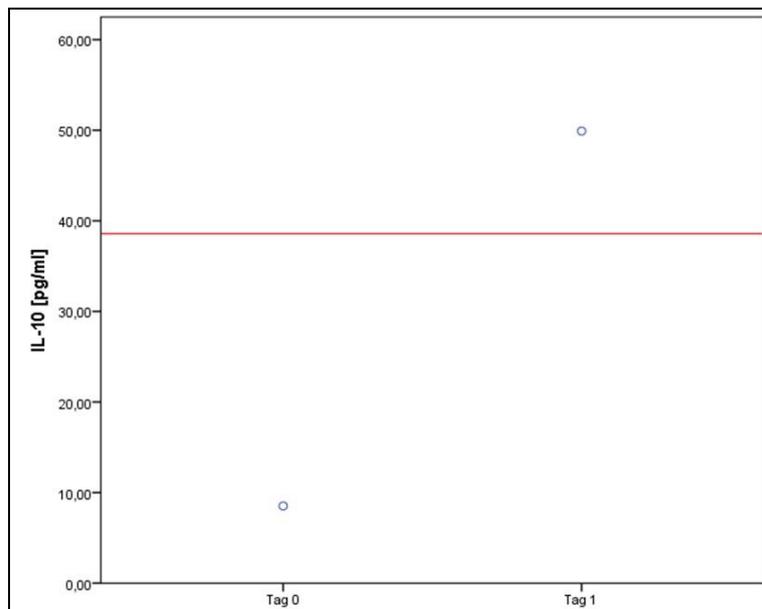


Abb. 107 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten ohne Peritonitis (+/- 2SEM).

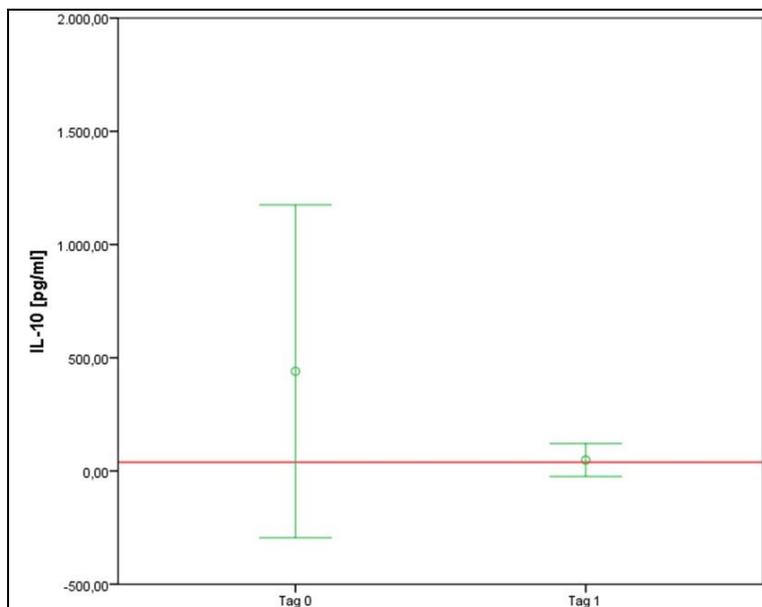


Abb. 108 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten mit Peritonitis (+/- 2SEM).

Bei Interleukin-10 (Abb. 107 und Abb. 108) können nur bei Peritonitis-Patienten suffiziente Aussagen getroffen werden. An Tag 0 ist das Ergebnis der Patienten größer als das des Normkollektivs. Es ist keine Signifikanz zu erkennen.

### 3.4.3. Vorhandenseins einer Perforation

Abb. 109 bis Abb. 126 zeigen den Vergleich der untersuchten Parameter an Tag 0 und Tag 1 mit dem ermittelten oder in der klinischen Routine etablierten Normwert bei Patienten mit und ohne Perforation.

## Ergebnisse

Endotoxin (Abb. 109 und Abb. 110) bietet sowohl bei Vorhandensein und bei Abwesenheit einer Perforation signifikante Unterschiede zum Normwert. Dies gilt für Tag 0 und Tag 1. In beiden Fällen steigt der Wert perioperativ an. Dieser Anstieg ist allerdings nicht signifikant. Bei der Leukozytenzahl (Abb. 111 und Abb. 112) findet sich nur ohne Perforation eine Signifikanz ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), nicht aber bei Patienten mit Perforation. Auch ist bei Ersteren ein Abfall von Tag 0 zu Tag 1 zu erkennen ( $p < 0,01$ ).

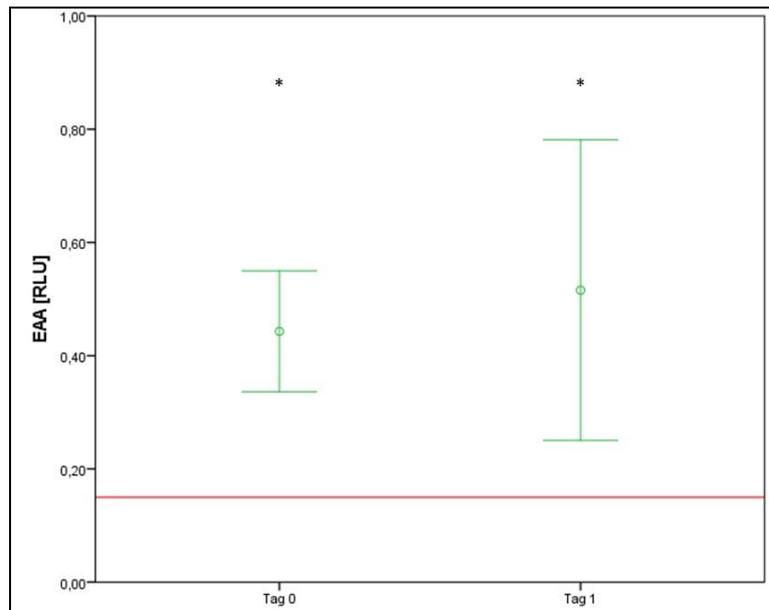


Abb. 109 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

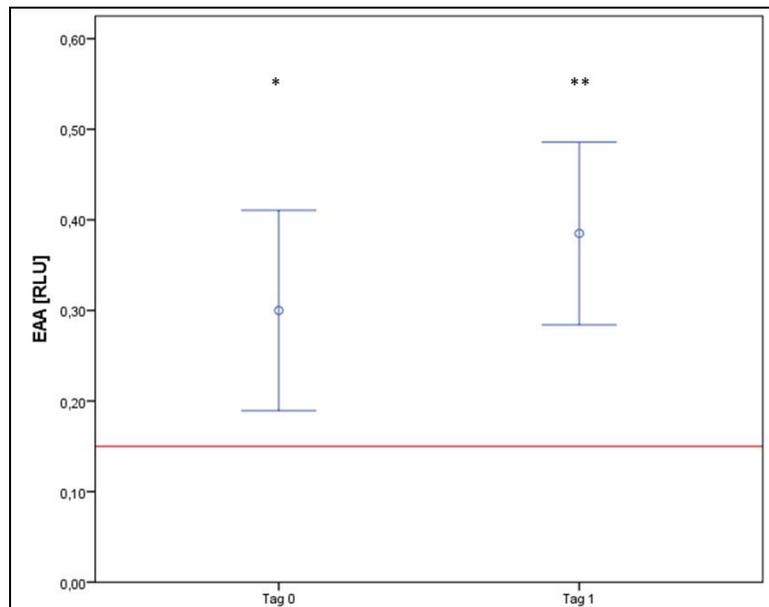


Abb. 110 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten ohne Perforation (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

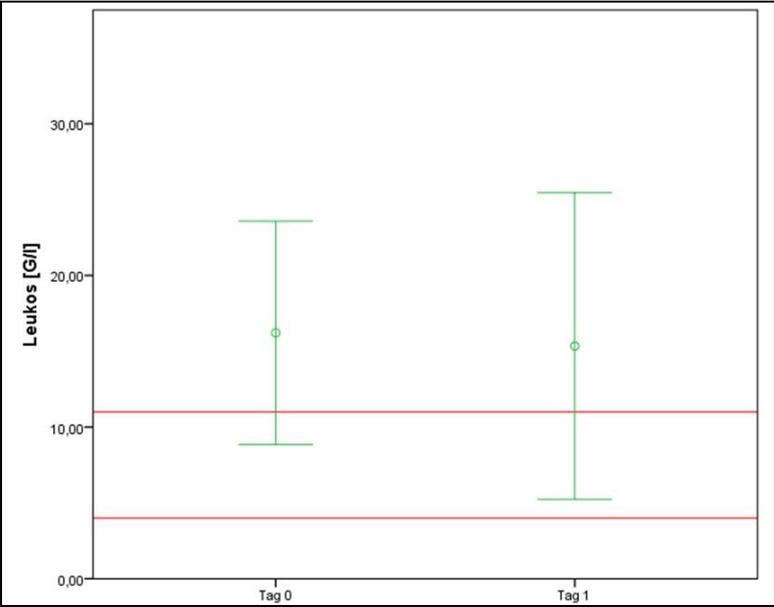


Abb. 111 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten mit Perforation (+/- 2SEM).

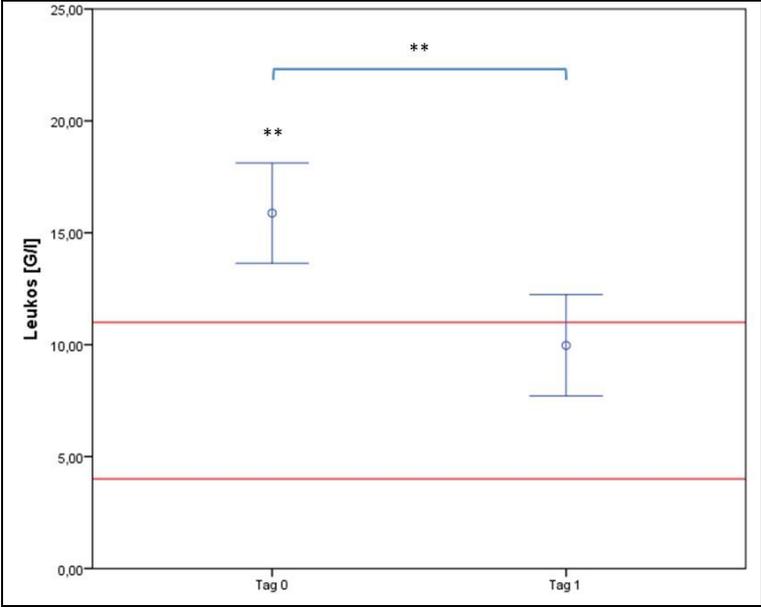


Abb. 112 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten ohne Perforation (\*\*p<0,01, +/- 2SEM).

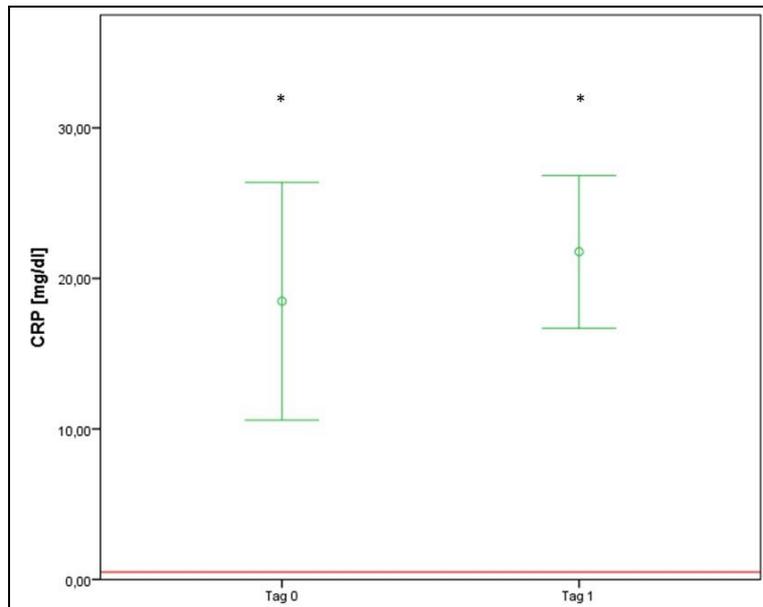


Abb. 113 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

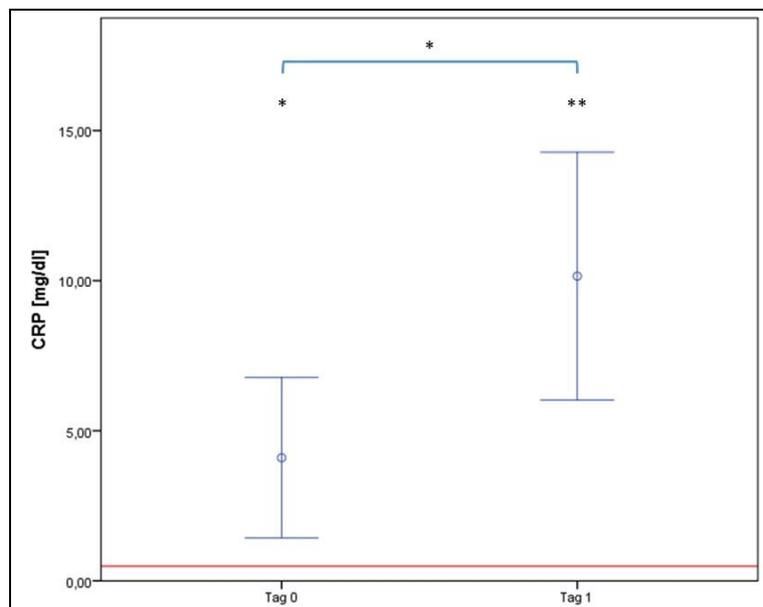


Abb. 114 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten ohne Perforation (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Für CRP (Abb. 113 und Abb. 114) konnte in beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied, sowohl an Tag 0 als auch an Tag 1, errechnet werden, mit insgesamt höheren Werten bei Patienten mit Perforation. Dabei ist ohne Perforation auch der beobachtete perioperative Anstieg signifikant ( $p < 0,05$ ).

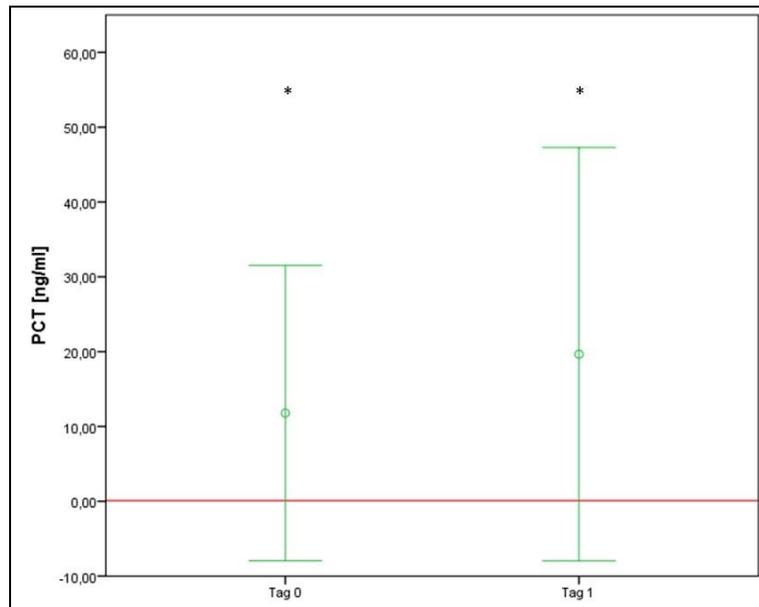


Abb. 115 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

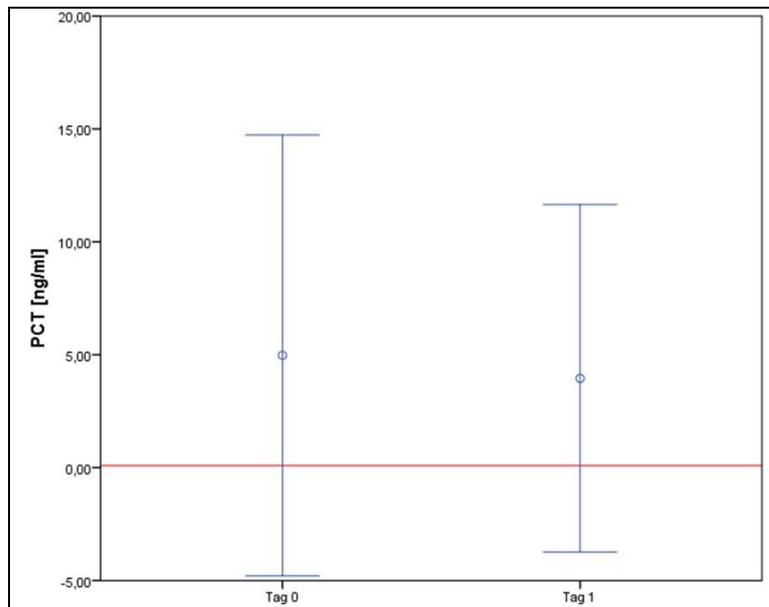


Abb. 116 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten ohne Perforation (+/- 2SEM).

Wie aus Abb. 115 und Abb. 116 zu entnehmen kann für Procalcitonin nur bei Vorhandensein einer Perforation ein signifikanter Unterschied zum Normwert gezeigt werde.

Für IL-6 gilt dies sowohl bei Patienten mit als auch ohne Perforation (Abb. 117 und Abb. 118).

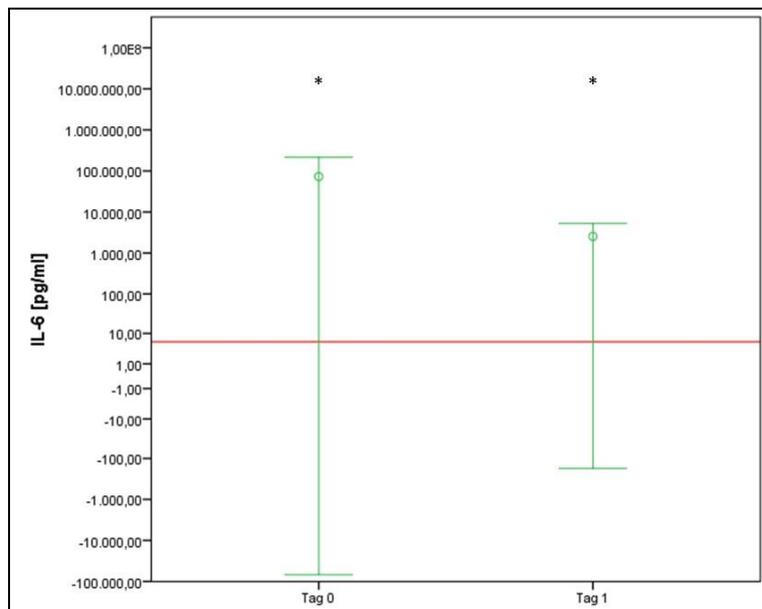


Abb. 117 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

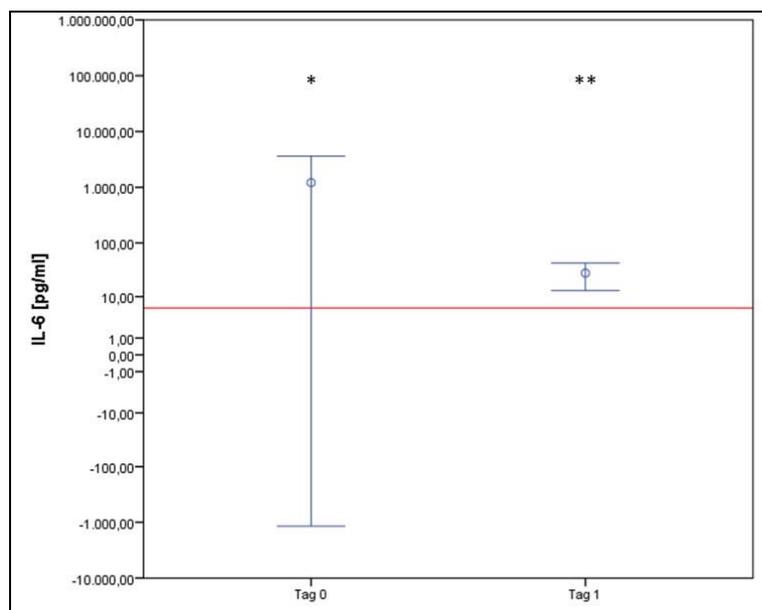


Abb. 118 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten ohne Perforation (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

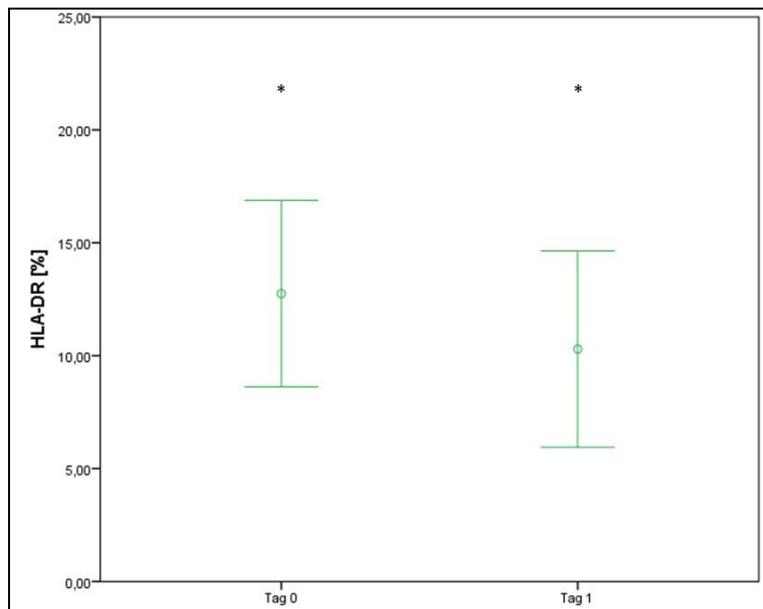


Abb. 119 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

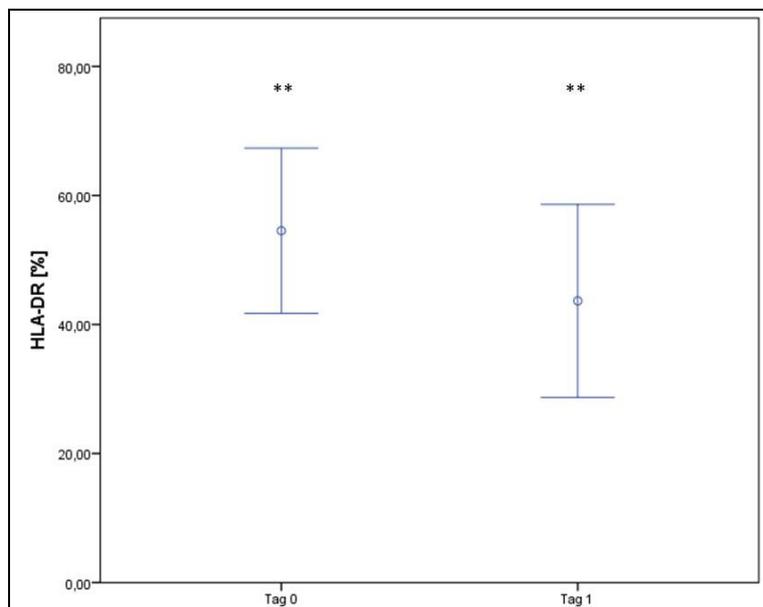


Abb. 120 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten ohne Perforation (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Ebenso findet sich bei der HLA-DR-Expression (Abb. 119 und Abb. 120) ein jeweils ein signifikanter Unterschied. Bei Abwesenheit einer Perforation ist dieser sogar hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

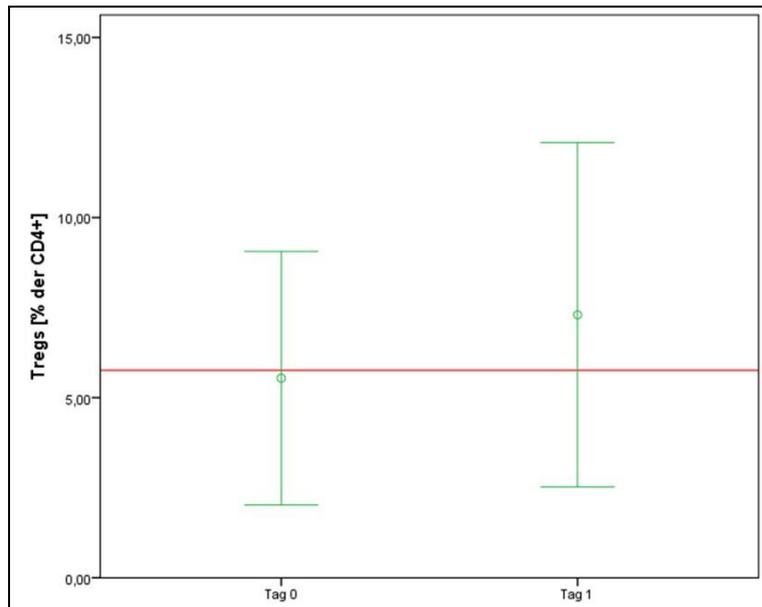


Abb. 121 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4<sup>+</sup>) bei Patienten mit Perforation (+/- 2SEM).

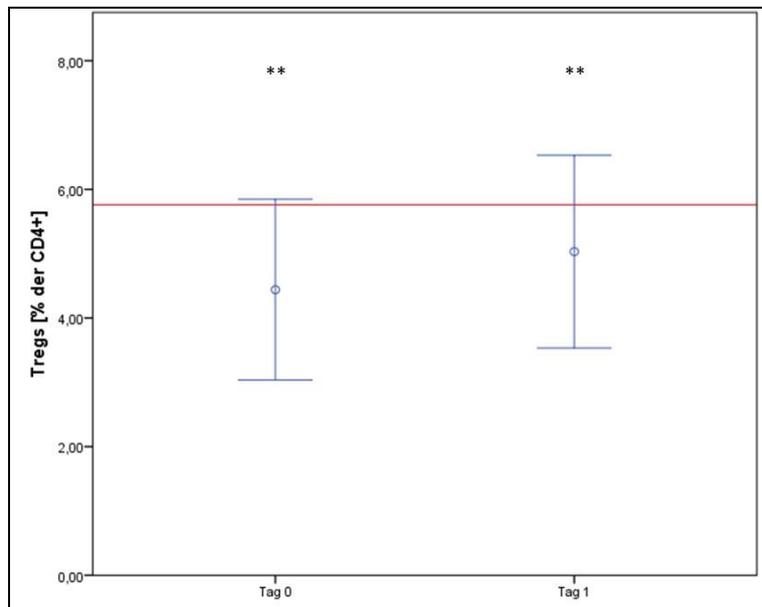
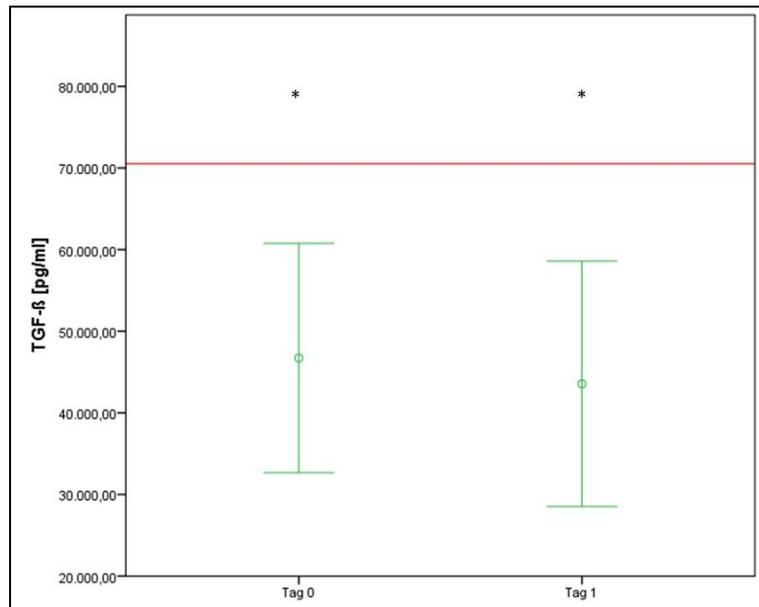
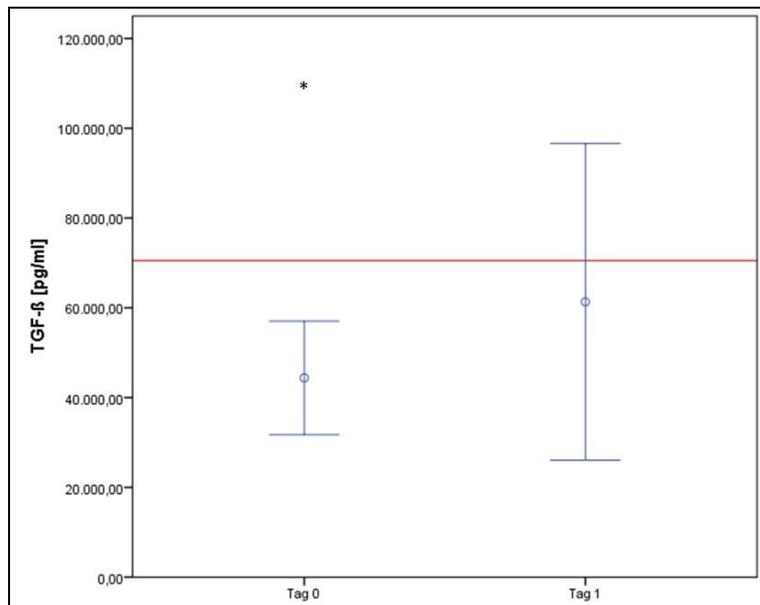


Abb. 122 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4<sup>+</sup>) bei Patienten ohne Perforation (\*\*p<0,01, +/- 2SEM).

Bei Patienten mit Perforation ist für die Zahl der regulatorischen T-Zellen keine Signifikanz zu erkennen (Abb. 121). Ohne Perforation sind die gemessenen Werte hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) geringer als die des Normkollektivs (Abb. 122).



**Abb. 123 Vergleich von TGF- $\beta$  an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten mit Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).**



**Abb. 124 Vergleich von TGF- $\beta$  an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten ohne Perforation (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).**

Dies gilt auch für TGF- $\beta$  (Abb. 123 und Abb. 124). Hier ist bei Patienten mit Perforation sowohl an Tag 0 als auch an Tag 1 eine Signifikanz zu erkennen, bei Patienten ohne Perforation nur präoperativ.

Für IL-10 lassen sich keine Signifikanzen errechnen. Dabei scheint aber der präoperative Wert bei Patienten mit Perforation höher zu sein als ohne Perforation.

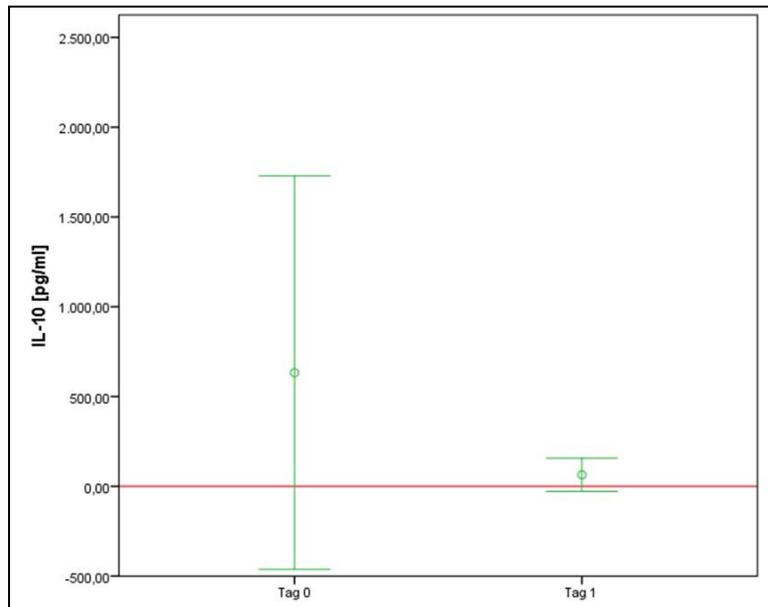


Abb. 125 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten mit Perforation (+/- 2SEM).

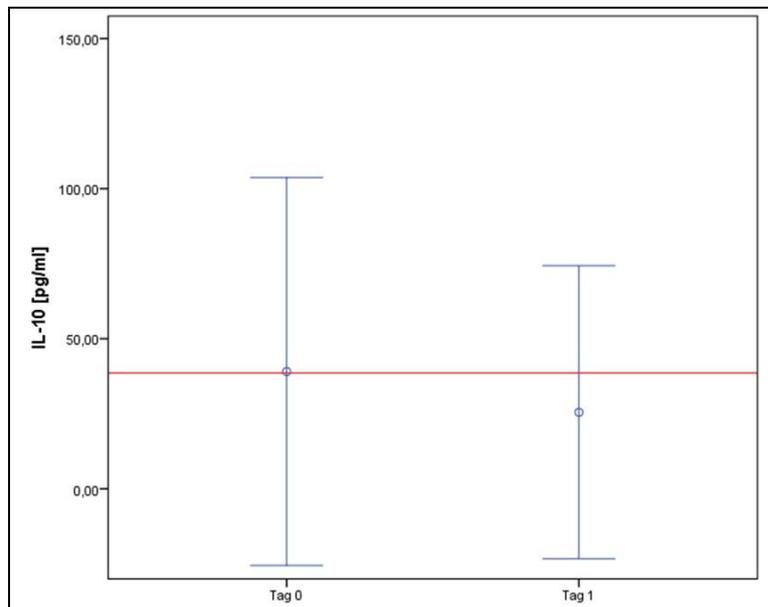
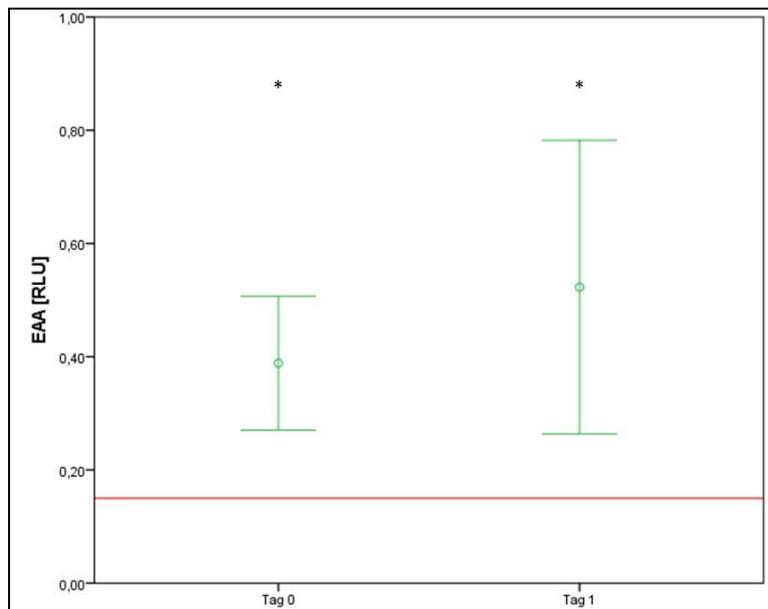


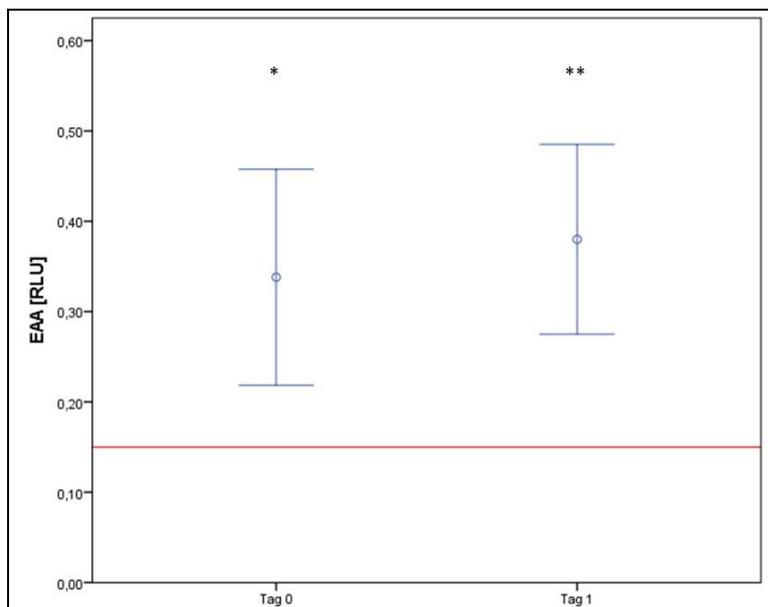
Abb. 126 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten ohne Perforation (+/- 2SEM).

### 3.4.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis)

Die folgenden Grafiken zeigen den Vergleich der Parameter an Tag 0 und Tag 1 mit dem in der klinischen Routine angewandten Normwert, bzw. dem Median der Kontrollgruppe.



**Abb. 127** Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).



**Abb. 128** Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

Endotoxin zeigt in beiden Subgruppen signifikant erhöhte Werte (Abb. 127 und Abb. 128).

Für die Leukozytenzahl (Abb. 129 und Abb. 130) gilt dies nur unter Abwesenheit einer SIRS/Sepsis und auch nur an Tag 0.

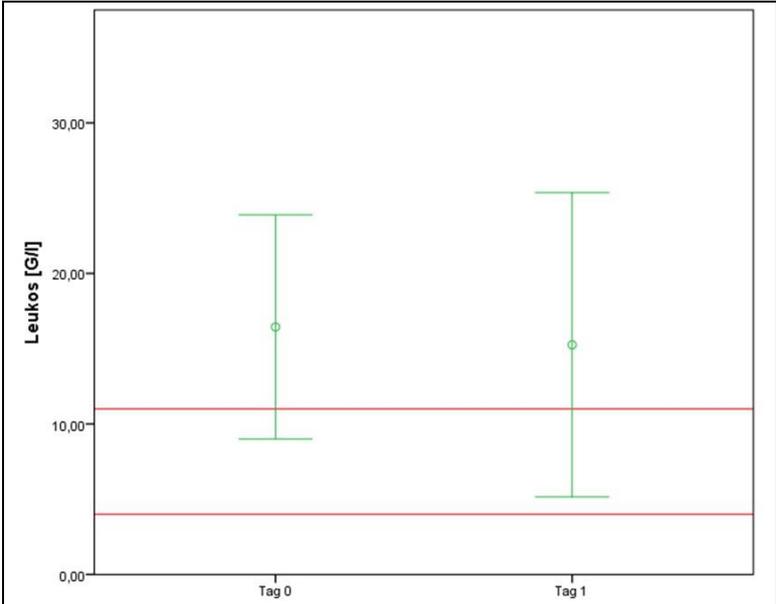


Abb. 129 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).

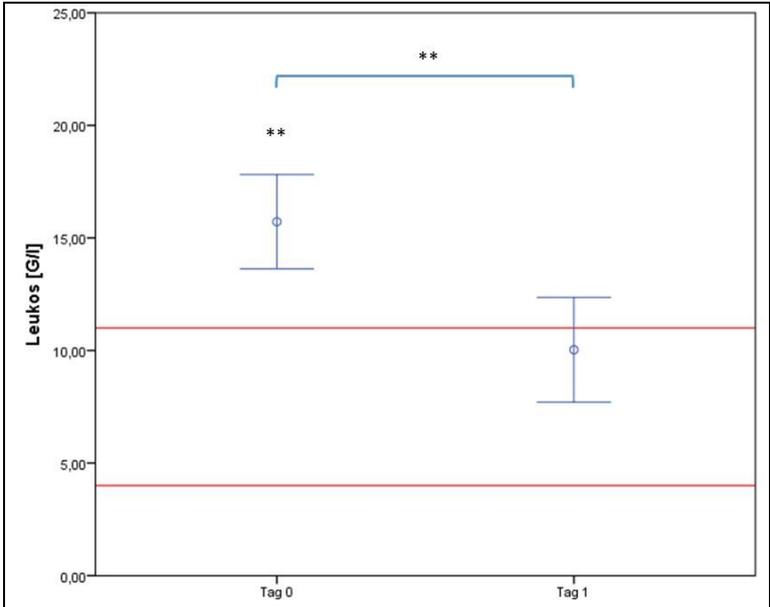


Abb. 130 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\*\*p<0,01, +/- 2SEM).

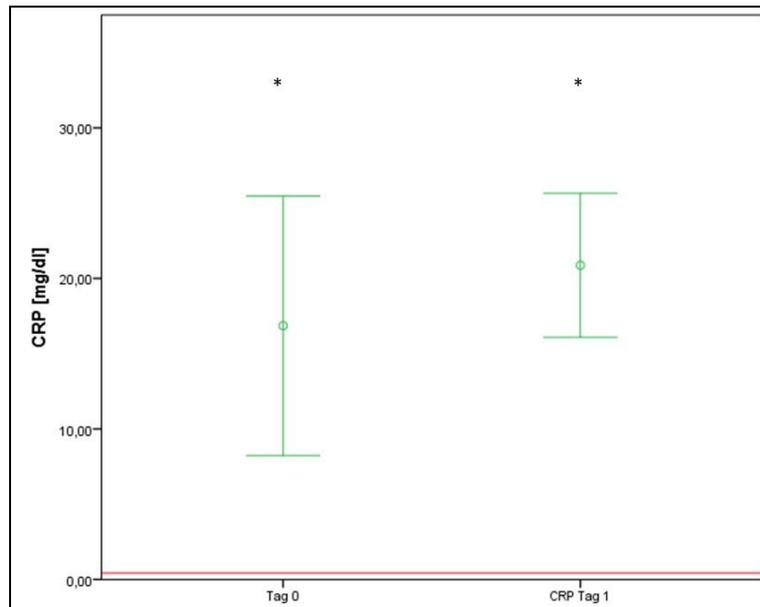


Abb. 131 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Bei CRP (Abb. 131 und Abb. 132) verhält es sich ähnlich den Werten für Endotoxin.

Procalcitonin (Abb. 133 und Abb. 134) zeigt nur bei Patienten mit SIRS/Sepsis signifikante Unterschiede zum Normwert, auch wenn in beiden Subgruppen die gemessenen Werte höher erscheinen.

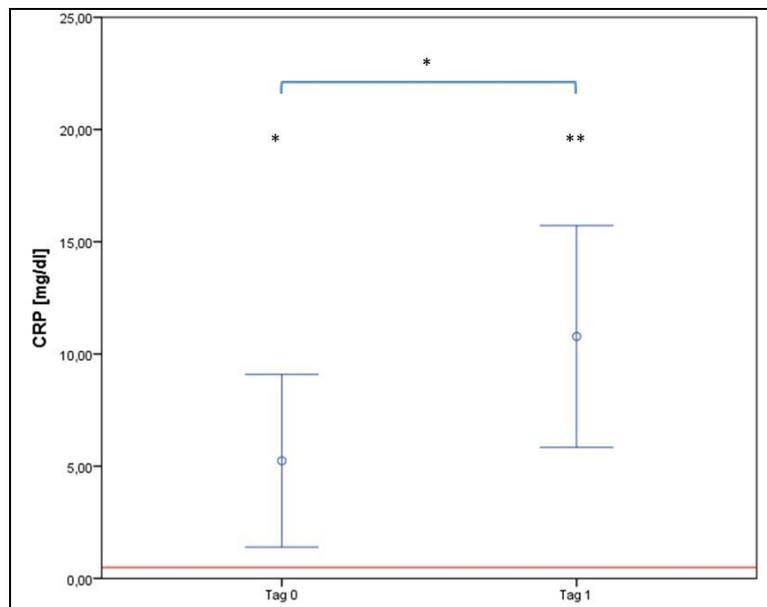


Abb. 132 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

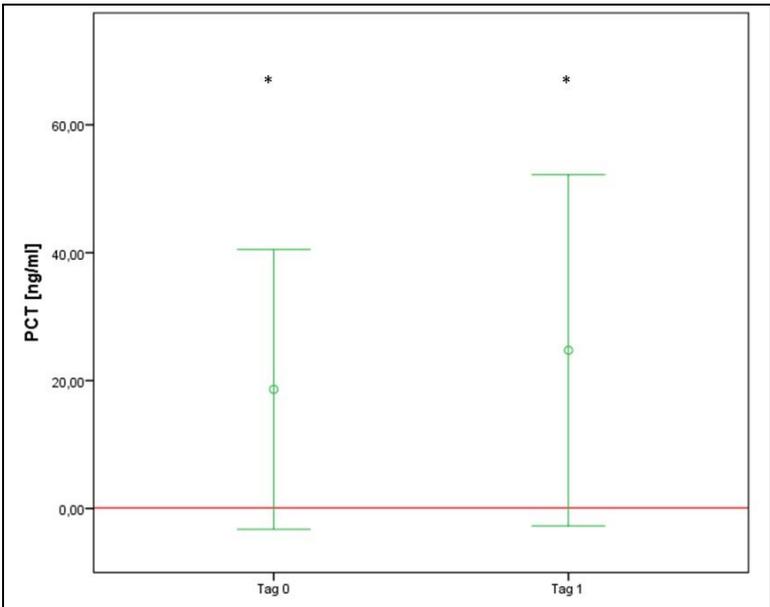


Abb. 133 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

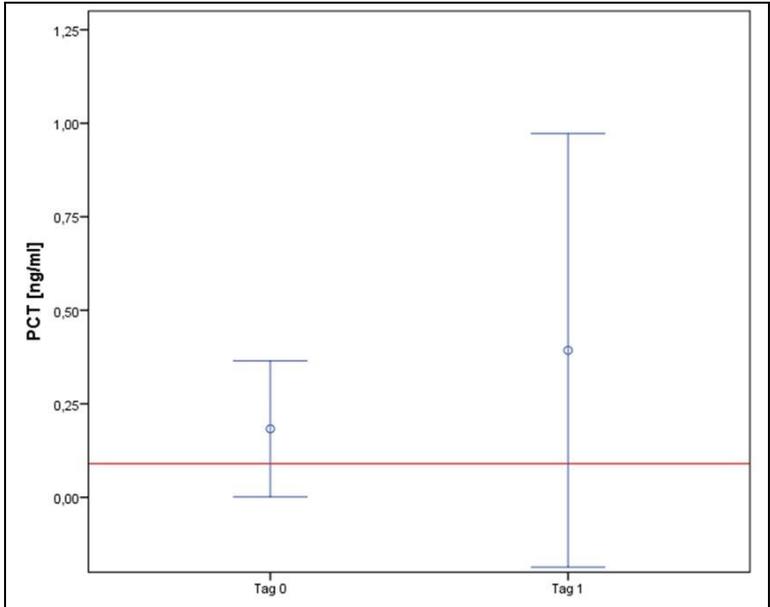
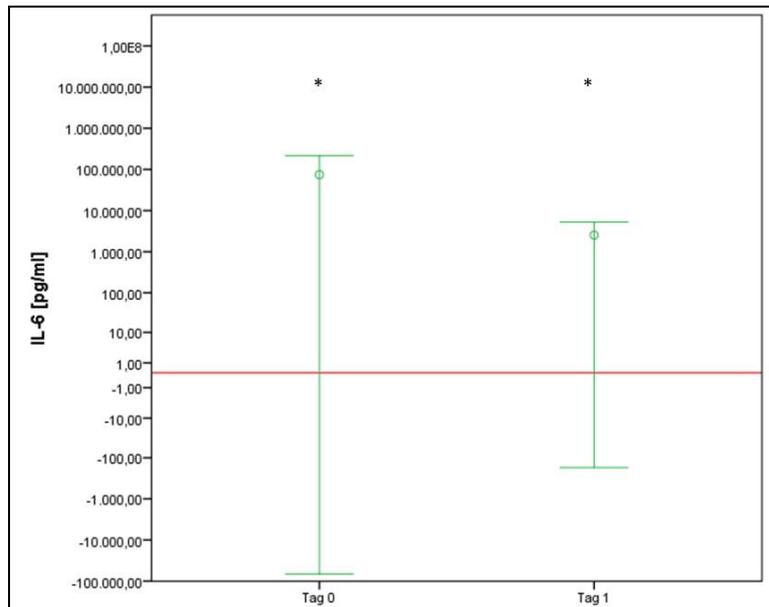
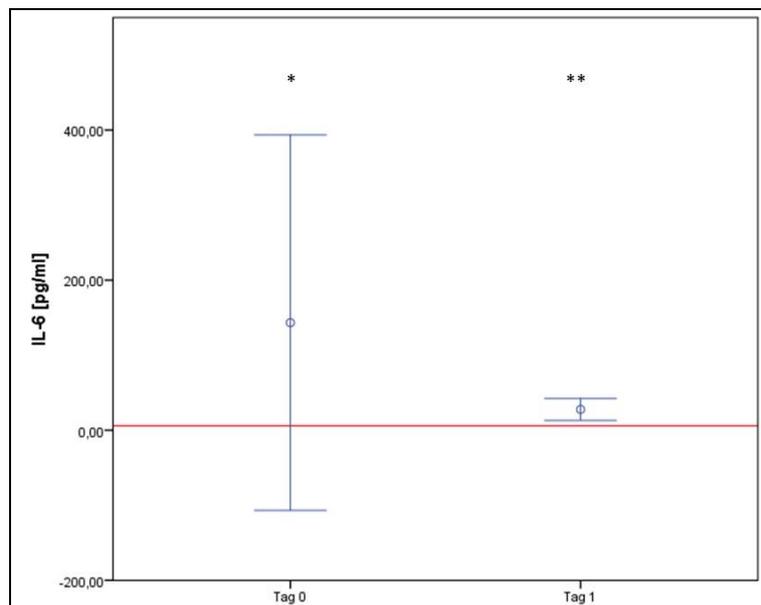


Abb. 134 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).



**Abb. 135** Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

Auch bei Interleukin-6 (Abb. 135 und Abb. 136) sind in beiden Subgruppen die Unterschiede signifikant, ebenso wie bei der HLA-DR-Expression (Abb. 137 und Abb. 138).



**Abb. 136** Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 ng/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

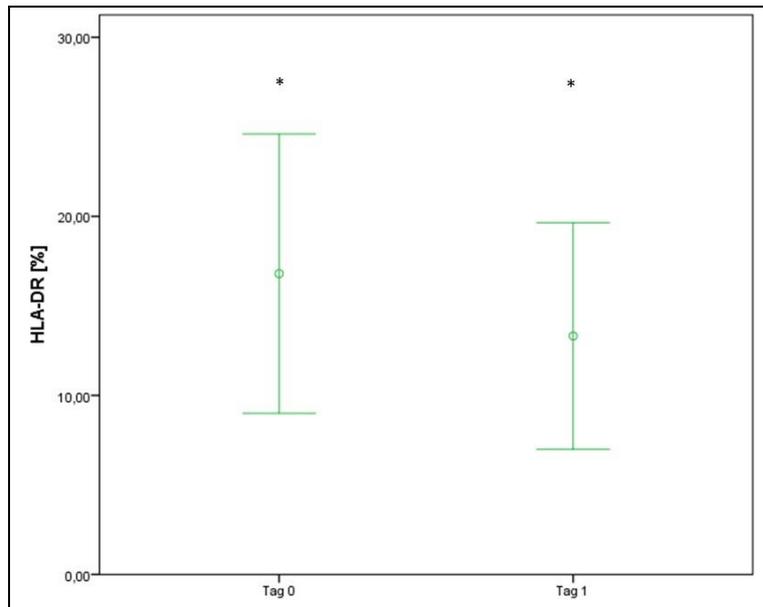


Abb. 137 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

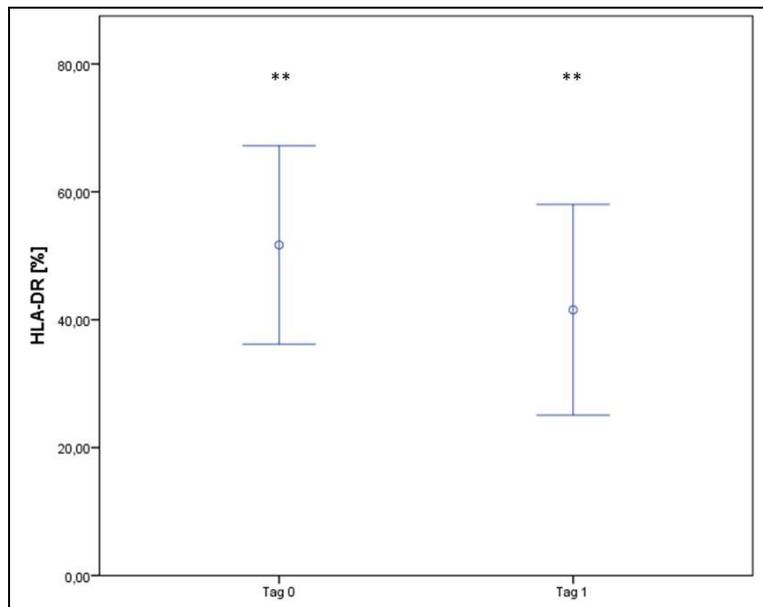


Abb. 138 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\*\* $p < 0,01$ , +/- 2SEM).

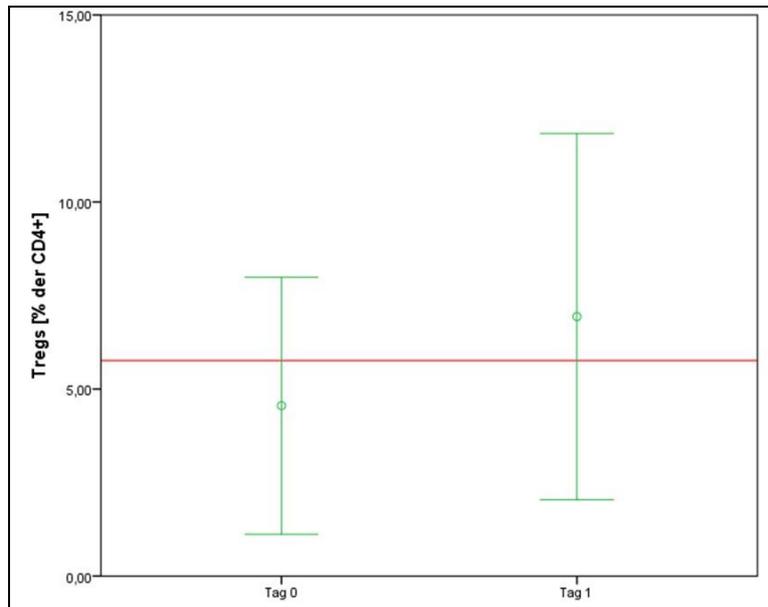


Abb. 139 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4<sup>+</sup>) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).

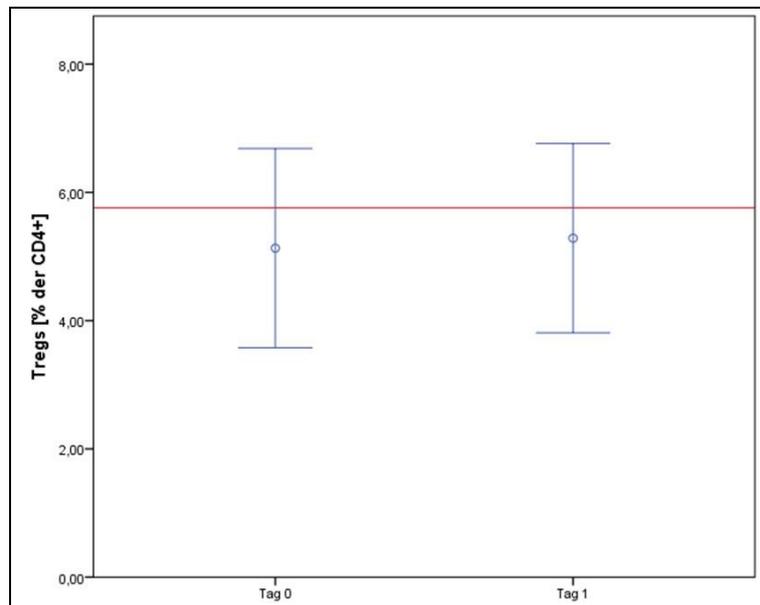


Abb. 140 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4<sup>+</sup>) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).

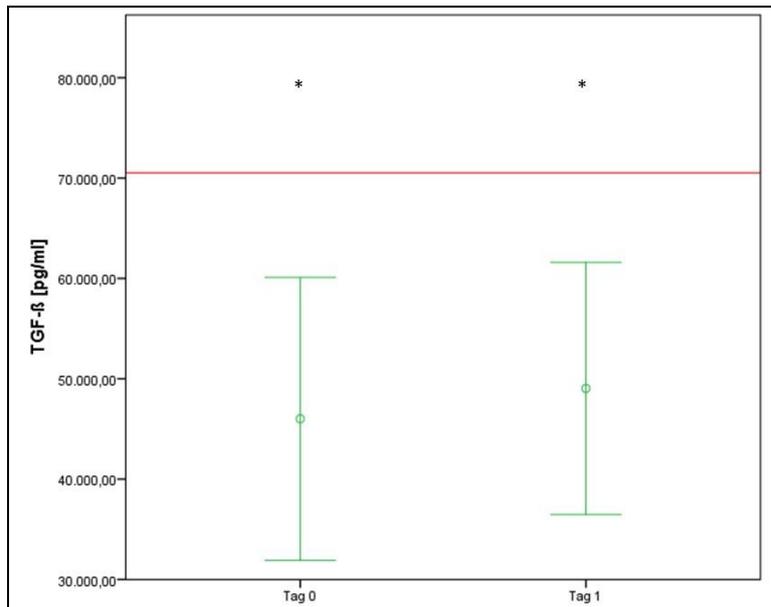


Abb. 141 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).

Die Werte für TGF-β und Tregs sind niedriger als die der Kontrollen. Es kann allerdings nur bei TGF-β bei Patienten mit SIRS/Sepsis an beiden Tagen eine Signifikanz angegeben werden.

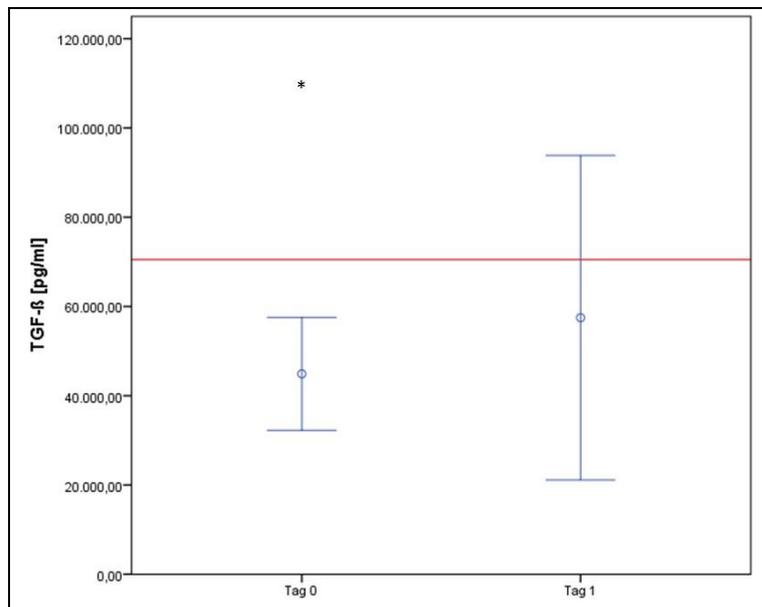
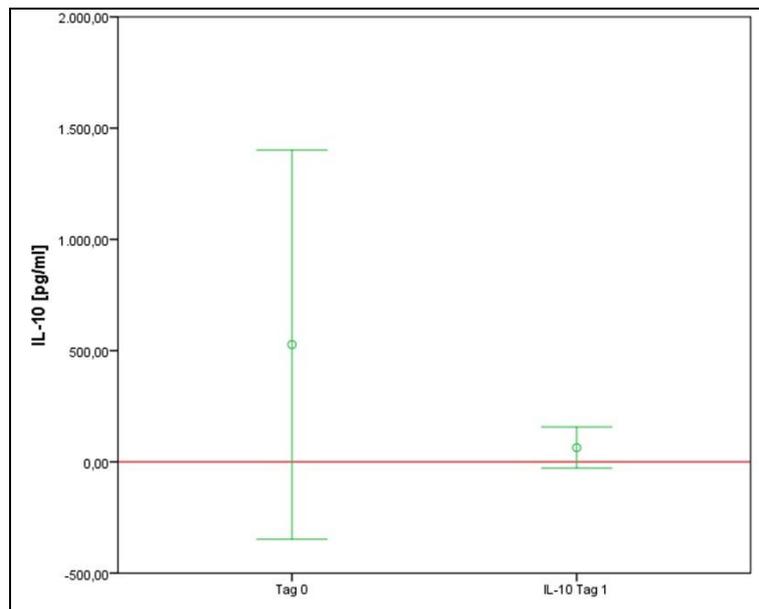
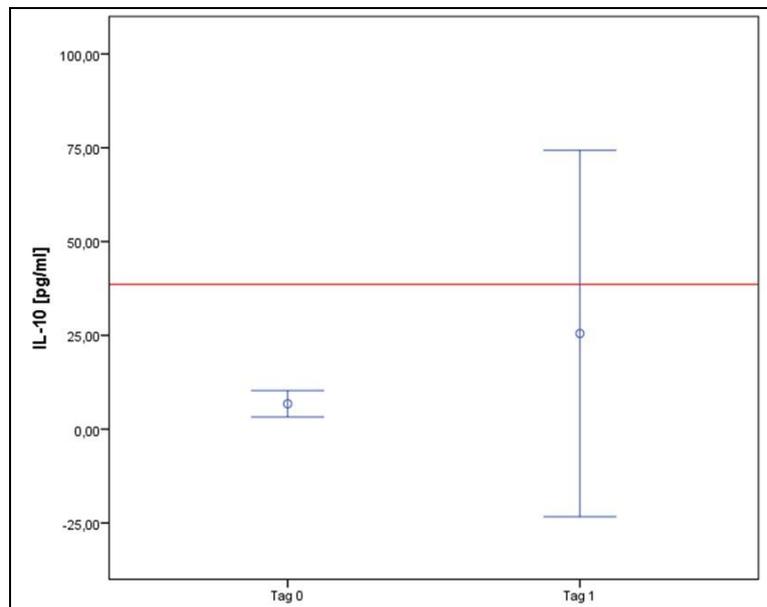


Abb. 142 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (\* $p < 0,05$ , +/- 2SEM).



**Abb. 143** Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).

Auch bei den Werten für IL-10 fehlt jegliche Signifikanz. Allerdings ist, wie auch schon oben beschrieben, bei Vorhandensein einer SIRS/Sepsis der Wert größer als der des Normkollektivs.



**Abb. 144** Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).

### **3.5. Korrelation mit der Krankenhausverweildauer und der Intensivverweildauer**

Die Korrelation wird mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten angegeben. Dabei beschreiben positive Korrelationen eine gleichartige Beziehung der Werte. Demnach sind bei hohen Werten eines Parameters auch von hohen Werten des anderen Parameters auszugehen. Bei negativen Korrelationen verhält sich das Wertepaar entgegengesetzt, d.h. hohe Werte des einen Parameters gehen mit niedrigen Werten des anderen Parameters einher.

Es wird die Korrelation am präoperativen Tag 0 und am postoperativen Tag 1 untersucht. Auf eine Untersuchung zwischen Tag 0 und Tag 1 wird aufgrund der in diesem Zeitraum durchgeführten Intervention verzichtet. Im Folgenden gilt als Signifikanzniveau ein Wert von  $p < 0,05$ . Bei  $p < 0,01$  wird von hoher Signifikanz gesprochen.

#### **3.5.1. Korrelation mit der Krankenhausverweildauer**

##### **3.5.1.1. Ohne Subgruppenbildung**

Zunächst sei der Zusammenhang der einzelnen untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (Tab. 26) dargestellt. Dabei zeigt sich bei den proinflammatorischen Biomarkern, welche schon in der klinischen Routine verwendet werden, bei der Dauer des Krankenhausaufenthaltes ein positiver Zusammenhang über den gesamten Untersuchungszeitraum. Bei der monozytären HLA-DR-Expression besteht eine signifikante negative Korrelation. Das heißt eine hohe immunmodulatorische Aktivität geht mit einer kurzen Krankenhausverweildauer einher und umgekehrt.

Abb. 145 bis Abb. 149 zeigen die Korrelationen der einzelnen Parameter mit der Krankenhausverweildauer exemplarisch an Tag 0. Dabei ist nur bei PCT ( $p < 0,01$ ), IL-6 ( $p < 0,01$ ) und HLA-DR ( $p < 0,01$ ) eine Signifikanz zu erkennen. Bei den anderen untersuchten Parametern ist somit allenfalls von einer Tendenz zu sprechen. Die weiteren Signifikanzen der Korrelationen der einzelnen Werte ist aus Tab. 26 zu entnehmen. Die proinflammatorischen Biomarker EAA, Leukos, CRP, PCT und IL-6 zeigen eine positive Korrelation mit der Dauer des Klinikaufenthaltes, die antiinflammatorischen Parameter Tregs und TGF- $\beta$  eine negative Korrelation, IL-10 ebenfalls einen positiven Zusammenhang. Auffallend ist, dass Endotoxin, Tregs, und TGF- $\beta$  Schwankungen der Korrelationskoeffizienten über den Beobachtungszeitraum aufweisen. Die Biomarker Leukos, CRP, PCT, IL-6 und HLA-DR weisen von Tag 0 bis Tag 5 eine gleichgerichtete Korrelation auf.

Tab. 26 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH).

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	0,07	-0,26	-0,04	<b>0,68</b>	0,28	0,36
	p	0,79	0,32	0,88	<b>&lt;0,01</b>	0,46	0,43
Leukos	K.-Koeff.	0,00	0,23	0,47	<b>0,75</b>	0,33	0,32
	p	1,00	0,38	0,06	<b>&lt;0,01</b>	0,38	0,48
CRP	K.-Koeff.	0,38	0,47	<b>0,71</b>	<b>0,91</b>	<b>0,76</b>	0,54
	p	0,14	0,06	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,22
PCT	K.-Koeff.	<b>0,70</b>	<b>0,71</b>	<b>0,73</b>	<b>0,76</b>	0,50	0,14
	p	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,17	0,79
IL-6	K.-Koeff.	<b>0,67</b>	<b>0,74</b>	<b>0,80</b>	<b>0,79</b>	<b>0,76</b>	<b>0,96</b>
	p	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>
HLA-DR	K.-Koeff.	<b>-0,73</b>	<b>-0,70</b>	<b>-0,79</b>	<b>-0,87</b>	<b>-0,69</b>	-0,11
	p	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,82
Tregs	K.-Koeff.	-0,03	0,00	0,03	-0,18	-0,33	-0,14
	p	0,90	0,98	0,91	0,56	0,38	0,76
TGF-β	K.-Koeff.	-0,01	-0,19	0,19	0,16	-0,13	-0,21
	p	0,98	0,47	0,47	0,61	0,73	0,64
IL-10	K.-Koeff.	0,11	0,40	0,15			
	p	0,82	0,50	0,75			

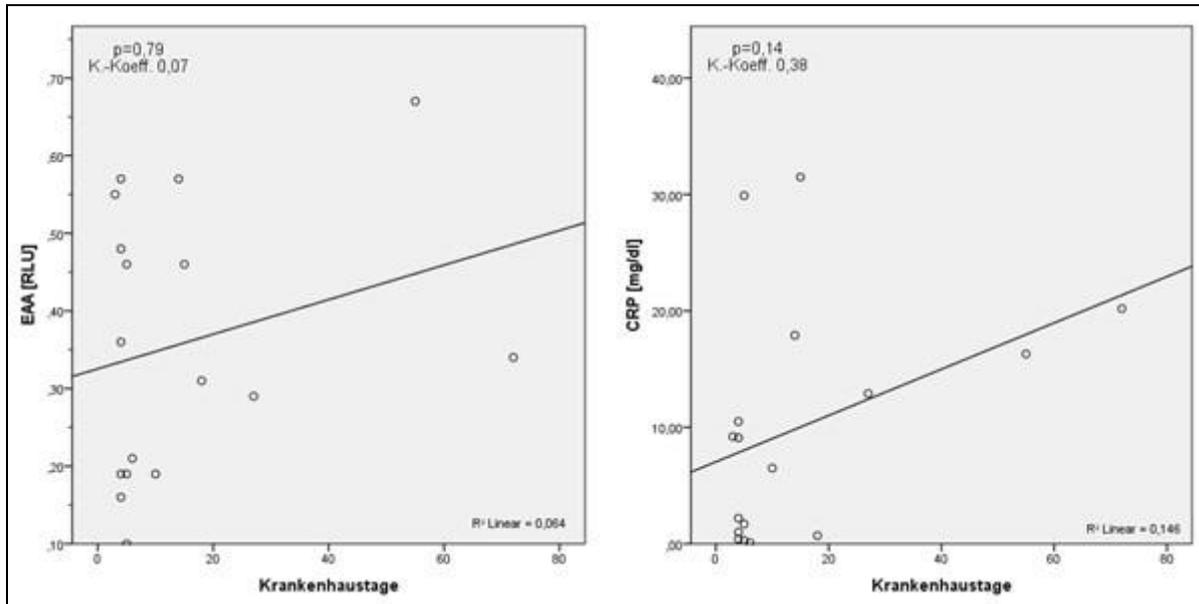


Abb. 145 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.

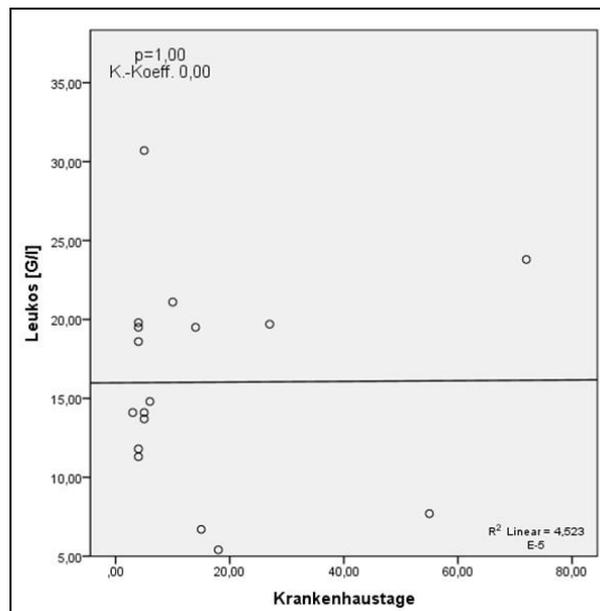


Abb. 146 Korrelation von Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0

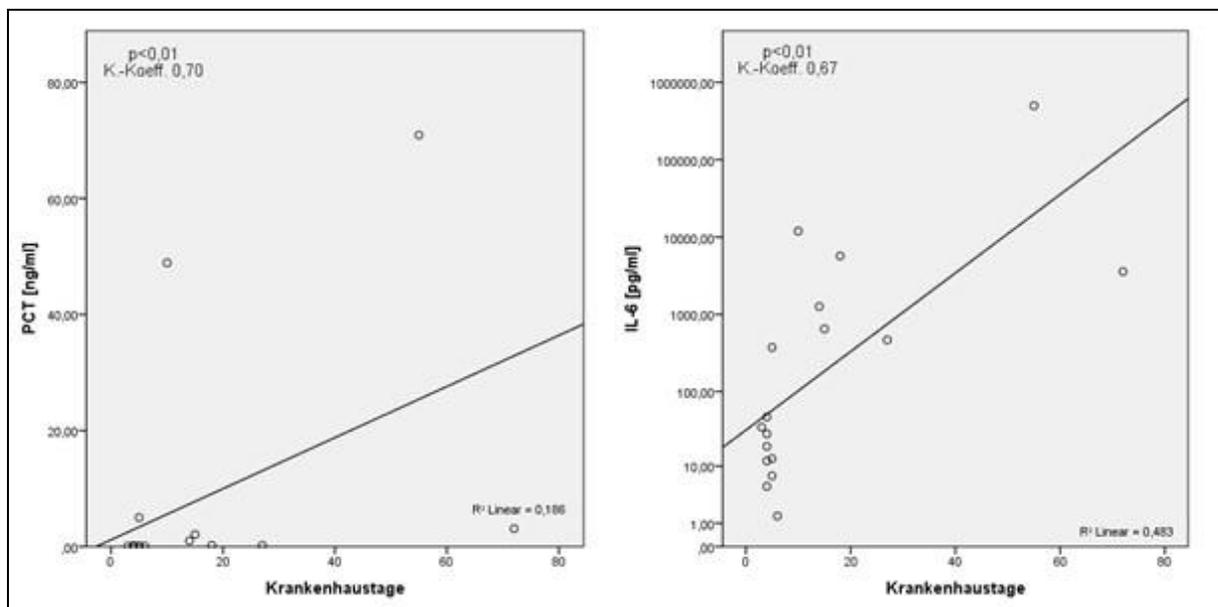


Abb. 147 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0. Zur besseren Darstellung wurde bei IL-6 (rechts) eine logarithmische Skala gewählt.

## Ergebnisse

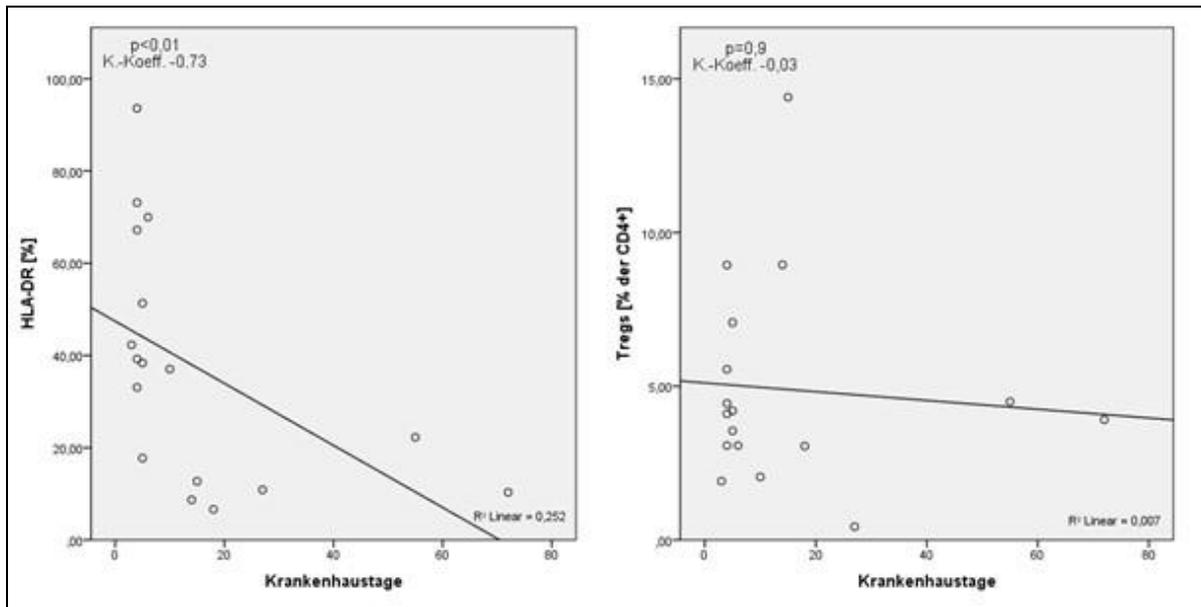


Abb. 148 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.

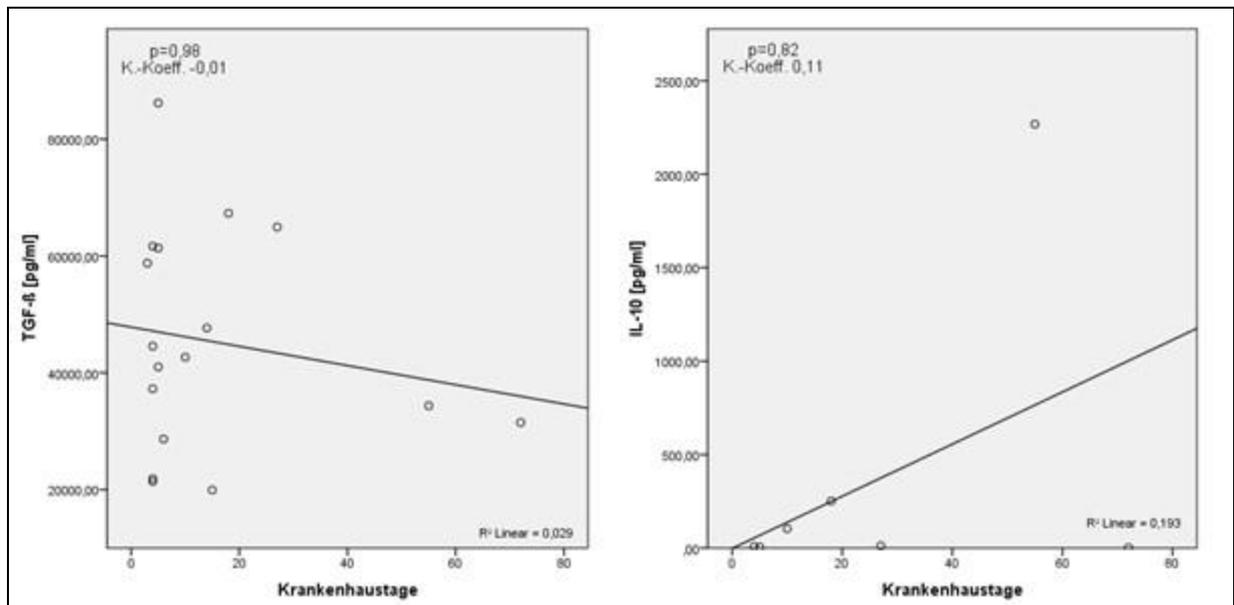


Abb. 149 Korrelation von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.

### 3.5.1.2. Vorhandensein einer Peritonitis

Tab. 27 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten ohne Peritonitis.

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Endotoxin	K.-Koeff.	-0,45	<b>-0,89</b>	-0,67	
	p	0,45	<b>0,04</b>	0,22	
Leukos	K.-Koeff.	0,22	0,22	0,34	
	p	0,72	0,72	0,57	
CRP	K.-Koeff.	-0,67	-0,67	-0,67	
	p	0,22	0,22	0,22	
PCT	K.-Koeff.			-0,50	
	p			0,39	
IL-6	K.-Koeff.	<b>-0,89</b>	-0,22	-0,22	
	p	<b>0,04</b>	0,72	0,72	
HLA-DR	K.-Koeff.	0,22	0,22	0,22	
	p	0,72	0,72	0,72	
Tregs	K.-Koeff.	0,34	0,45	0,67	
	p	0,57	0,45	0,22	
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,45	-0,67	-0,22	-0,77
	p	0,45	0,22	0,72	0,23

Tab. 27 zeigt die Korrelationen der einzelnen untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer bei Patienten ohne Peritonitis. Dabei lässt sich nur für Endotoxin an Tag 1 und Interleukin-6 an Tag 0 eine Signifikanz feststellen (jeweils  $p < 0,05$ ). Bei Endotoxin, CRP, IL-6 und TGF- $\beta$  zeigt sich über den gesamten Untersuchungszeitraum eine negative Korrelation, bei Leukozyten, HLA-DR und den regulatorischen T-Zellen eine Positive. Für Interleukin-10 konnte aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und Werten unterhalb der Nachweisgrenze

Tab. 28 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten mit Peritonitis.

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	0,39	-0,11	0,24	0,58	0,28	0,36
	p	0,21	0,73	0,45	0,06	0,46	0,43
Leukos	K.-Koeff.	-0,15	0,09	0,36	<b>0,59</b>	0,33	0,32
	p	0,64	0,79	0,25	<b>0,05</b>	0,38	0,48
CRP	K.-Koeff.	0,49	0,55	<b>0,72</b>	<b>0,88</b>	<b>0,76</b>	0,54
	p	0,10	0,06	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>	<b>0,02</b>	0,22
PCT	K.-Koeff.	<b>0,60</b>	<b>0,59</b>	<b>0,75</b>	<b>0,74</b>	0,50	0,14
	p	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>	0,17	0,79
IL-6	K.-Koeff.	<b>0,73</b>	<b>0,66</b>	<b>0,82</b>	<b>0,69</b>	<b>0,76</b>	<b>0,96</b>
	p	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>
HLA-DR	K.-Koeff.	<b>-0,70</b>	<b>-0,62</b>	<b>-0,79</b>	<b>-0,76</b>	<b>-0,69</b>	-0,11
	p	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>	<b>0,04</b>	0,82
Tregs	K.-Koeff.	-0,22	-0,28	-0,14	-0,37	-0,26	-0,14
	p	0,50	0,38	0,68	0,32	0,53	0,76
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,07	-0,11	0,23	0,08	-0,13	-0,21
	p	0,82	0,74	0,47	0,83	0,73	0,64
IL-10	K.-Koeff.	-0,03		0,76			
	p	0,96		0,13			

In Tab. 28 sind die Korrelationen der einzelnen Parameter mit der Krankenhausverweildauer bei Patienten mit Peritonitis dargestellt. Daraus lassen sich die Signifikanzen entnehmen. Bei Interleukin-10 konnten aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und Werten unterhalb der Nachweisgrenze nur an Tag 0 und Tag 2 Korrelationen berechnet werden.

Für HLA-DR sind über den gesamten Untersuchungszeitraum negative Korrelationen zu erkennen. Diese sind bis auf Tag 5 signifikant. Das bedeutet, dass niedrige Werte für die HLA-DR- Expression mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer einhergehen.

In Abb. 150 bis Abb. 158 sind exemplarisch die Korrelationen an Tag 0 der einzelnen Biomarker mit der Krankenhausverweildauer bei Patienten ohne und mit Peritonitis dargestellt. Die restlichen Werte sind aus den obigen Tabellen zu entnehmen.

Für die proinflammatorischen Marker Endotoxin (Abb. 150), CRP (Abb. 152) und Interleukin-6 (Abb. 154) zeigt sich bei Patienten ohne Peritonitis an Tag 0 jeweils ein negativer Zusammenhang. Das bedeutet, dass niedrige Werte dieser Biomarker mit einer langen stationären Behandlungsdauer einhergehen. Allerdings ist diese Korrelation nur bei Interleukin-6 signifikant ( $p < 0,05$ ). Bei Patienten die unter einer Peritonitis leiden sind die Korrelationen dieser Messungen stets positiv. Dies wiederum lässt den Schluss zu, dass hohe gemessene Werte mit einer hohen Krankenhausverweildauer einhergehen. Auch diese

## Ergebnisse

Aussage lässt sich nur bei IL-6 als signifikant erkennen ( $p < 0,05$ ). Bei der Leukozytenzahl (Abb. 151), der monozytären HLA-DR-Expression (Abb. 155) und den regulatorischen T-Zellen (Abb. 156) besteht an Tag 0 bei Patienten ohne Peritonitis jeweils eine negative Korrelation und bei Patienten mit Peritonitis eine positive Korrelation. Hier lässt sich nur bei der HLA-DR-Expression bei Patienten mit Peritonitis eine Signifikanz errechnen ( $p < 0,05$ ).

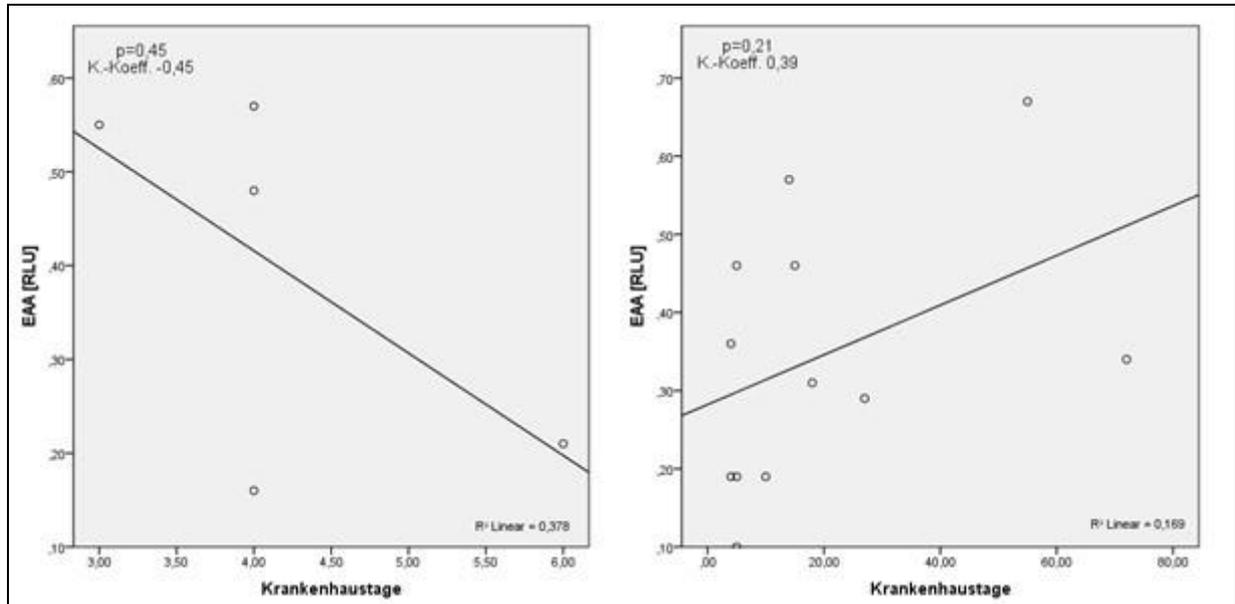


Abb. 150 Korrelation von Endotoxin mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.

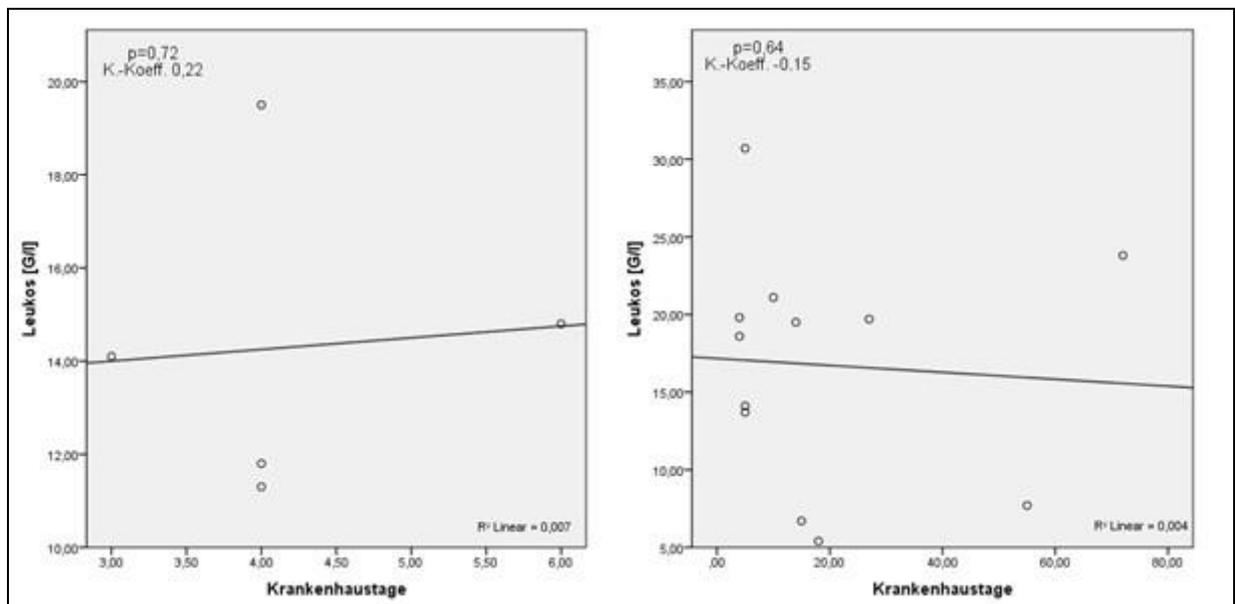


Abb. 151 Korrelation der Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.

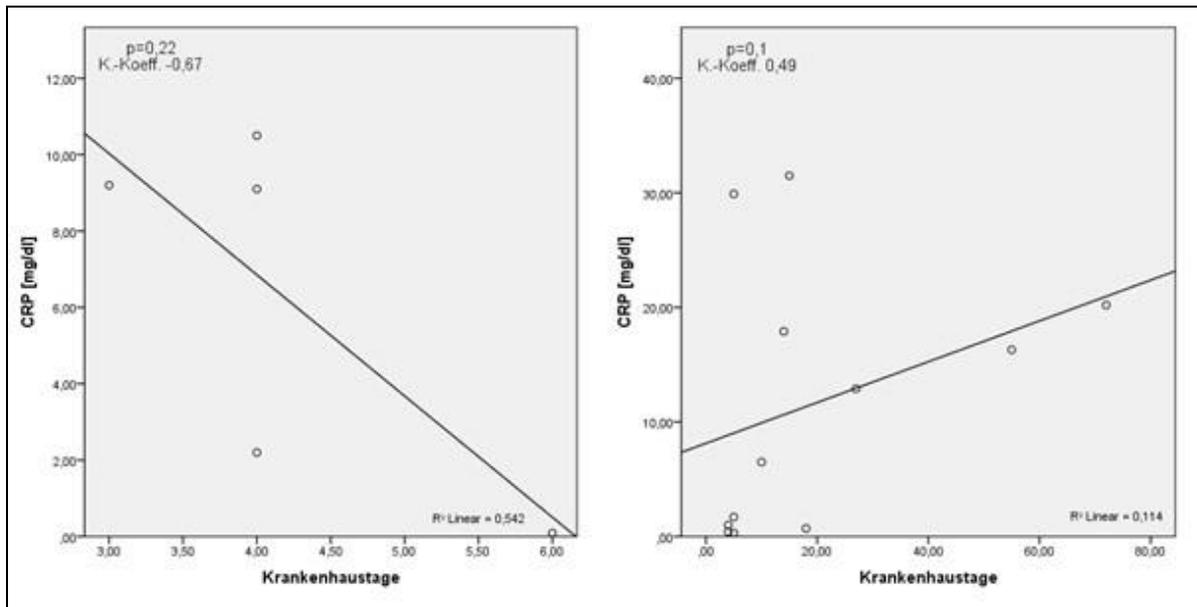


Abb. 152 Korrelation von CRP mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.

Für Procalcitonin (Abb. 153) und Interleukin-10 (Abb. 158) sind nur die Daten für Peritonitis-Patienten dargestellt, da sich bei Patienten ohne Peritonitis an Tag 0 keine Korrelation errechnen ließ. Der Grund mag vor allem das geringe Patientenkollektiv und bei IL-10 nicht erhebbare Daten unterhalb der Nachweisgrenze sein.

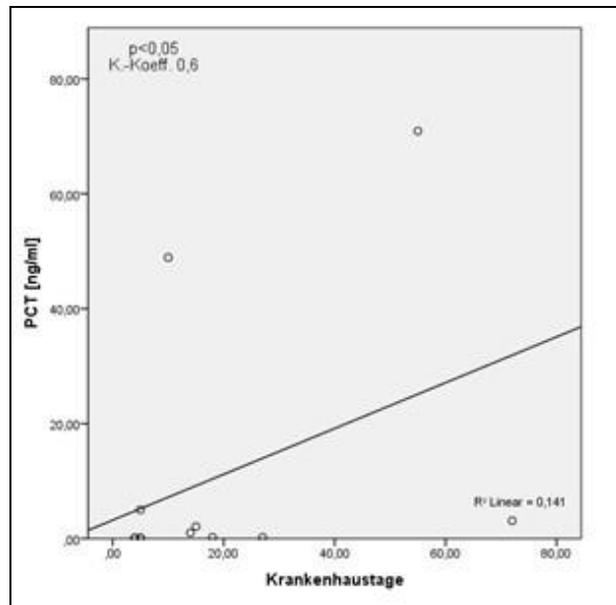


Abb. 153 Korrelation von PCT mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis.

Procalcitonin zeigt in diesem Zusammenhang eine signifikante positive Korrelation ( $p < 0,05$ ) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.

## Ergebnisse

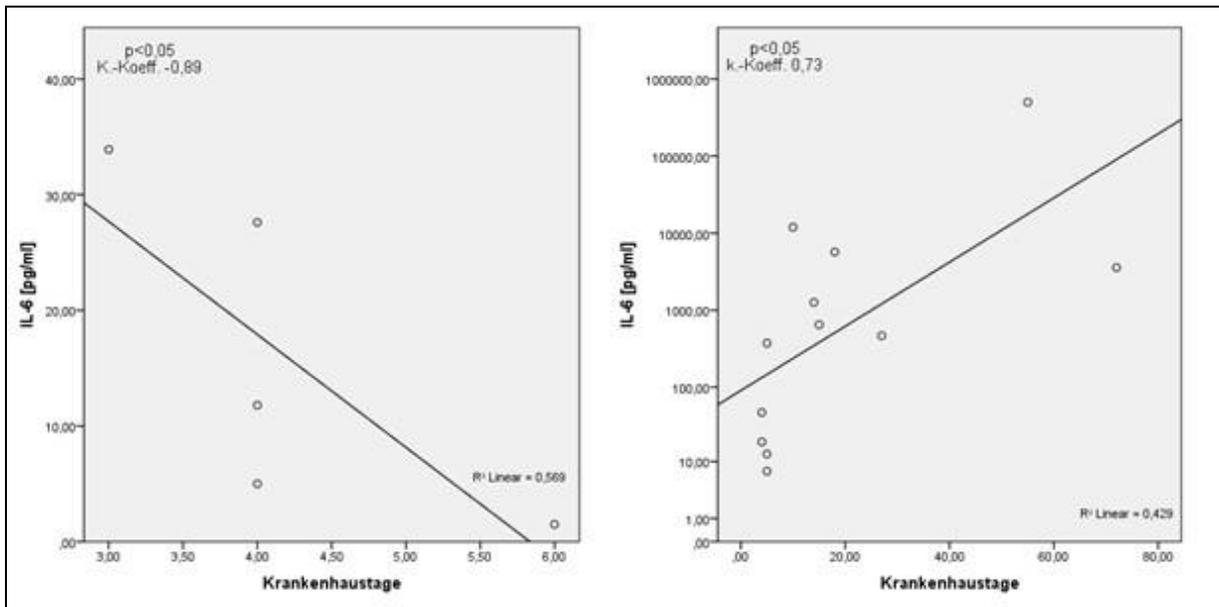


Abb. 154 Korrelation von IL-6 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis. Zur besseren Darstellung wurde bei der rechten Grafik eine logarithmische Skala gewählt.

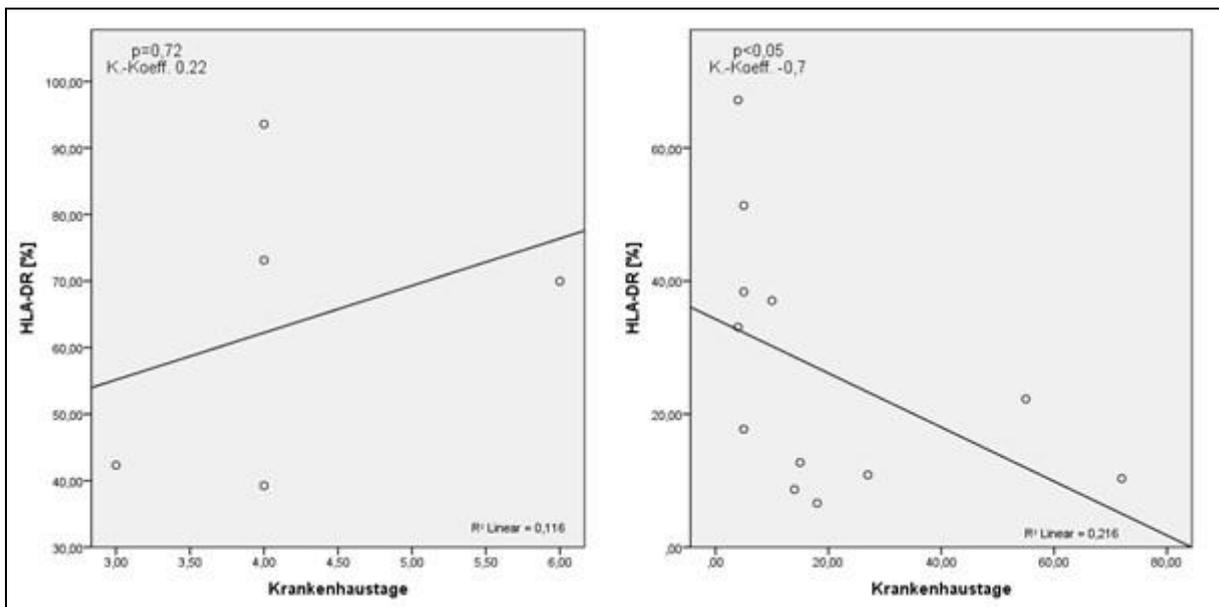


Abb. 155 Korrelation von HLA-DR mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.

## Ergebnisse

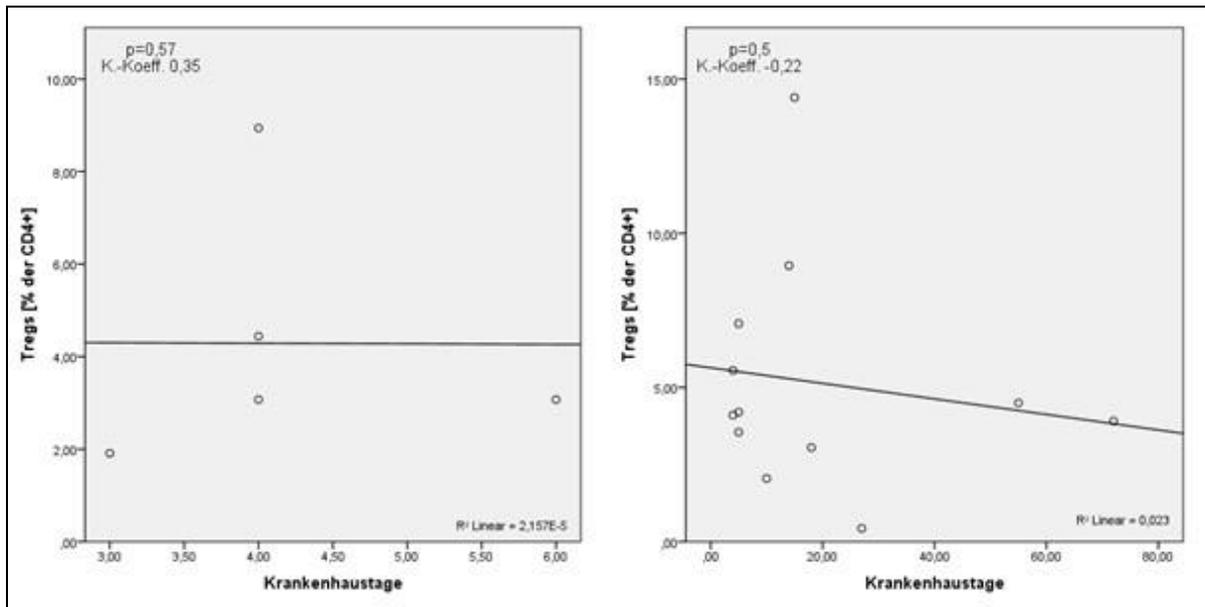


Abb. 156 Korrelation der Tregs mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.

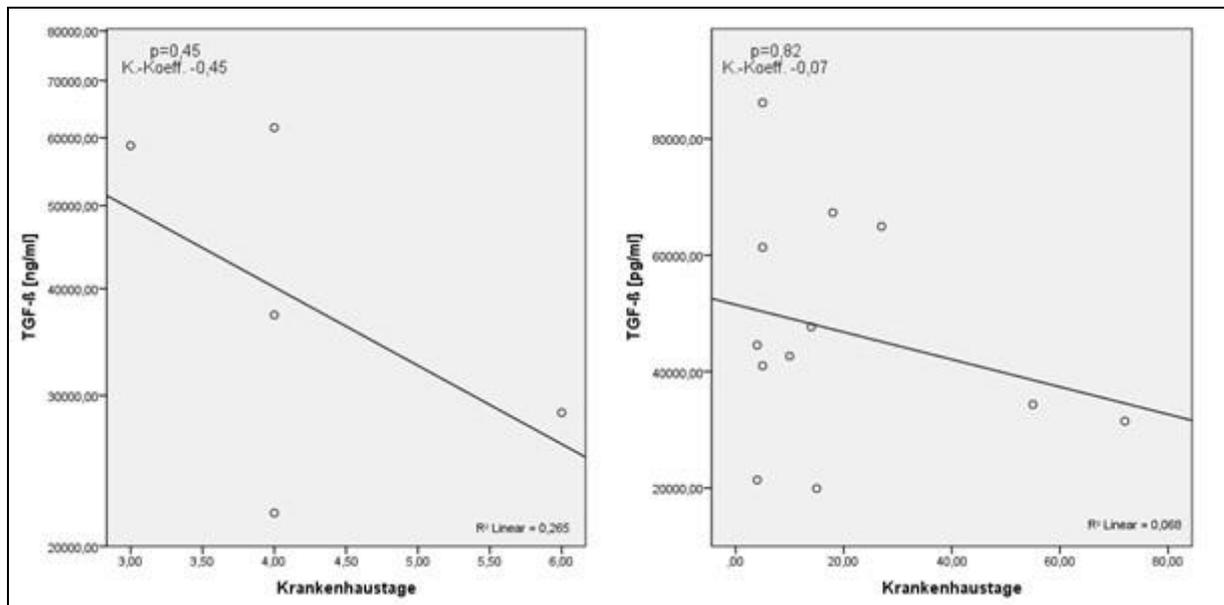


Abb. 157 Korrelation von TGF-β mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.

TGF-β (Abb. 157) zeigt in beiden Patientensubgruppen eine negative Korrelation, allerdings ohne Signifikanz.

Bei IL-10 ist das Ergebnis mit einem Korrelationskoeffizienten nahe am Nullpunkt als fragwürdig zu interpretieren.

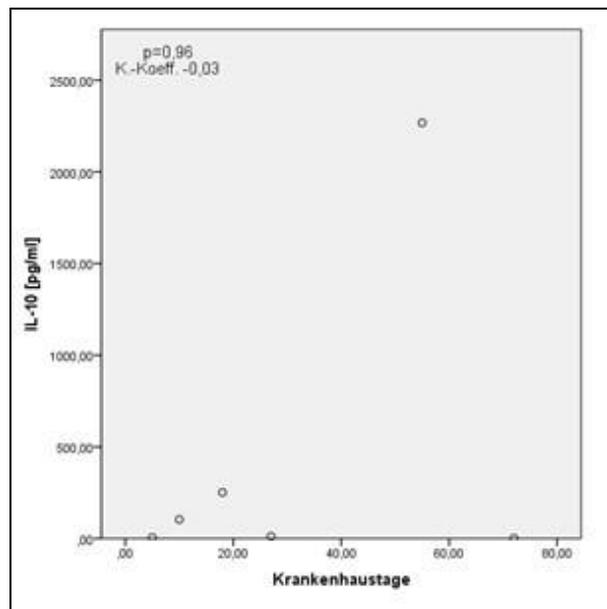


Abb. 158 Korrelation von IL-10 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis.

### 3.5.1.3. Vorhandensein einer Perforation

Tab. 29 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten ohne Perforation.

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Endotoxin	K.-Koeff.	-0,50	<b>-0,86</b>	<b>-0,66</b>	-0,24
	p	0,14	<b>0,00</b>	<b>0,04</b>	0,61
Leukos	K.-Koeff.	0,26	0,39	0,59	<b>0,73</b>
	p	0,46	0,27	0,07	<b>0,04</b>
CRP	K.-Koeff.	-0,49	-0,13	0,10	<b>0,73</b>
	p	0,15	0,72	0,79	<b>0,04</b>
PCT	K.-Koeff.	0,22	0,22	0,09	0,10
	p	0,55	0,55	0,80	0,81
IL-6	K.-Koeff.	-0,18	0,40	0,43	0,45
	p	0,63	0,26	0,22	0,26
HLA-DR	K.-Koeff.	-0,18	-0,18	-0,32	<b>-0,78</b>
	p	0,62	0,63	0,37	<b>0,04</b>
Tregs	K.-Koeff.	-0,05	0,12	0,23	-0,06
	p	0,90	0,73	0,52	0,91
TGF-β	K.-Koeff.	-0,04	-0,10	-0,03	0,02
	p	0,91	0,78	0,94	0,97
IL-10	K.-Koeff.	0,50		-0,43	
	p	0,67		0,47	

Tab. 29 zeigt die Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Dauer der stationären Behandlung bei Patienten ohne Hohlorganperforation. Endotoxin zeigt von Tag 0 bis Tag 3 einen negativen Zusammenhang zu Krankenhausverweildauer. An Tag 1 und Tag 2 ist dieser

signifikant. Auch bei der HLA-DR-Expression gehen hohe Werte mit einer kürzeren Behandlungsdauer einher. Für Tag 4 und Tag 5 konnten wegen der niedrigen Anzahl an Patienten, vor allem wegen der kürzeren Krankenhausverweildauer, keine Korrelationen errechnet werden. Das Gleiche gilt für Interleukin-10 an Tag 1 und Tag 3, auch aufgrund von Werten unterhalb der Nachweisgrenze. Weitere Signifikanzen sind aus Tab. 29 zu entnehmen.

**Tab. 30 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten mit Perforation.**

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	-0,22	-0,04	0,32	0,04	-0,05	0,03
	p	0,64	0,94	0,48	0,94	0,91	0,96
Leukos	K.-Koeff.	-0,07	0,04	0,29	0,46	0,46	0,49
	p	0,88	0,94	0,53	0,29	0,29	0,32
CRP	K.-Koeff.	-0,36	-0,43	0,32	0,57	0,61	0,26
	p	0,43	0,34	0,48	0,18	0,15	0,62
PCT	K.-Koeff.	0,09		0,50	0,43	0,49	0,20
	p	0,85		0,25	0,40	0,27	0,75
IL-6	K.-Koeff.	0,61	0,57	<b>0,86</b>	0,37	0,64	<b>0,94</b>
	p	0,15	0,18	<b>0,01</b>	0,47	0,12	<b>0,00</b>
HLA-DR	K.-Koeff.		-0,18	-0,68	-0,64	-0,50	0,09
	p		0,70	0,09	0,12	0,25	0,87
Tregs	K.-Koeff.	-0,18	-0,54	-0,49	-0,60	-0,60	-0,26
	p	0,70	0,22	0,33	0,21	0,21	0,62
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,21	-0,14	0,57	0,61	0,18	0,26
	p	0,64	0,76	0,18	0,15	0,70	0,62
IL-10	K.-Koeff.	-0,40					
	p	0,60					

In Tab. 30 sind die Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer bei Patienten mit Hohlorganperforation dargestellt. Dabei konnten nur für Interleukin-6 an Tag 2 und Tag 5 signifikante Zusammenhänge errechnet werden. Bei Interleukin-10 konnte wieder nur für Tag 0 eine Korrelation errechnet werden.

Abb. 159 bis Abb. 167 zeigen exemplarisch die Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer bei Patienten ohne und mit Hohlorganperforation an Tag 0.

Die proinflammatorischen Parameter Endotoxin (Abb. 159), CRP (Abb. 161) und Interleukin-6 (Abb. 163) zeigen bei Patienten ohne Perforation eine negative Korrelation. Das Gleiche gilt bis auf Interleukin-6 auch für Patienten mit Perforation. Bei der Leukozytenzahl (Abb. 160) und PCT (Abb. 162) besteht ohne Perforation ein positiver Zusammenhang.

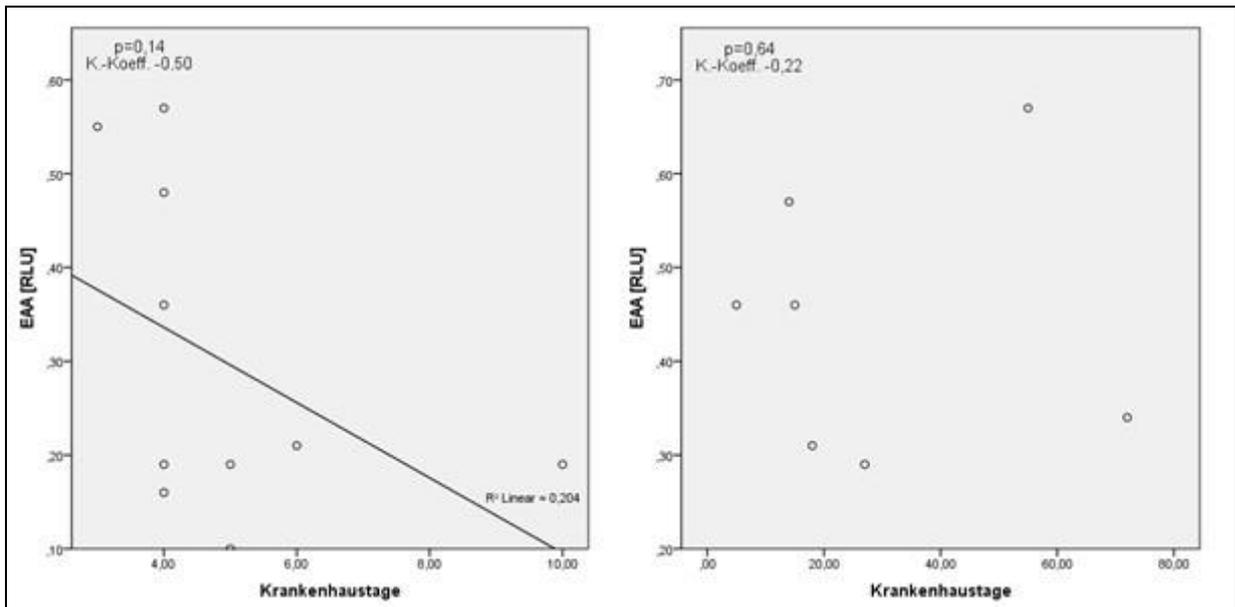


Abb. 159 Korrelation von Endotoxin mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation.

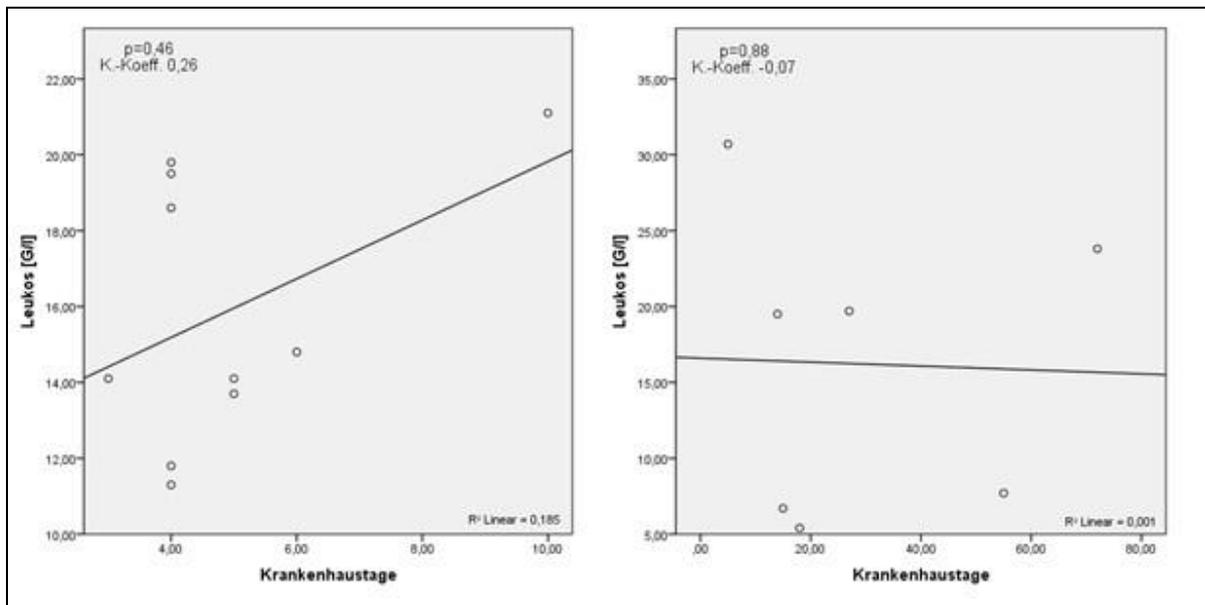


Abb. 160 Korrelation der Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation.

Die Leukozytenzahl bei Patienten mit Perforation korreliert zwar negativ mit der Krankenhausverweildauer, allerdings befindet sich der Korrelationskoeffizient sehr nahe am Nullpunkt, dass dieser Zusammenhang als kritisch zu sehen ist. Das Gleiche gilt für Procalcitonin.

## Ergebnisse

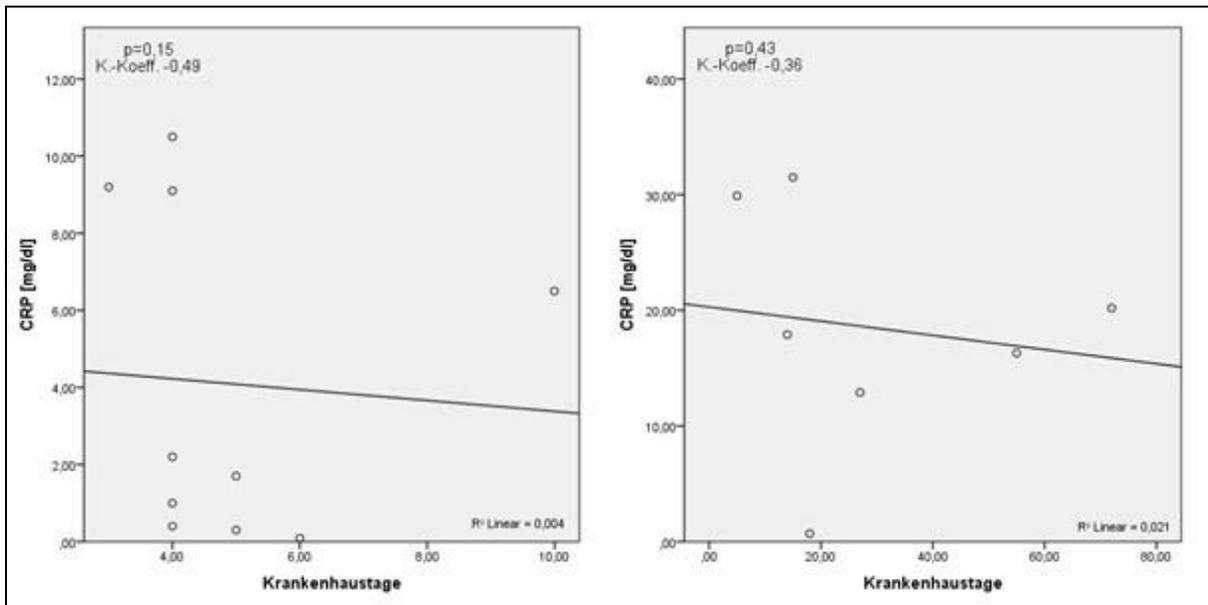


Abb. 161 Korrelation von CRP mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation.

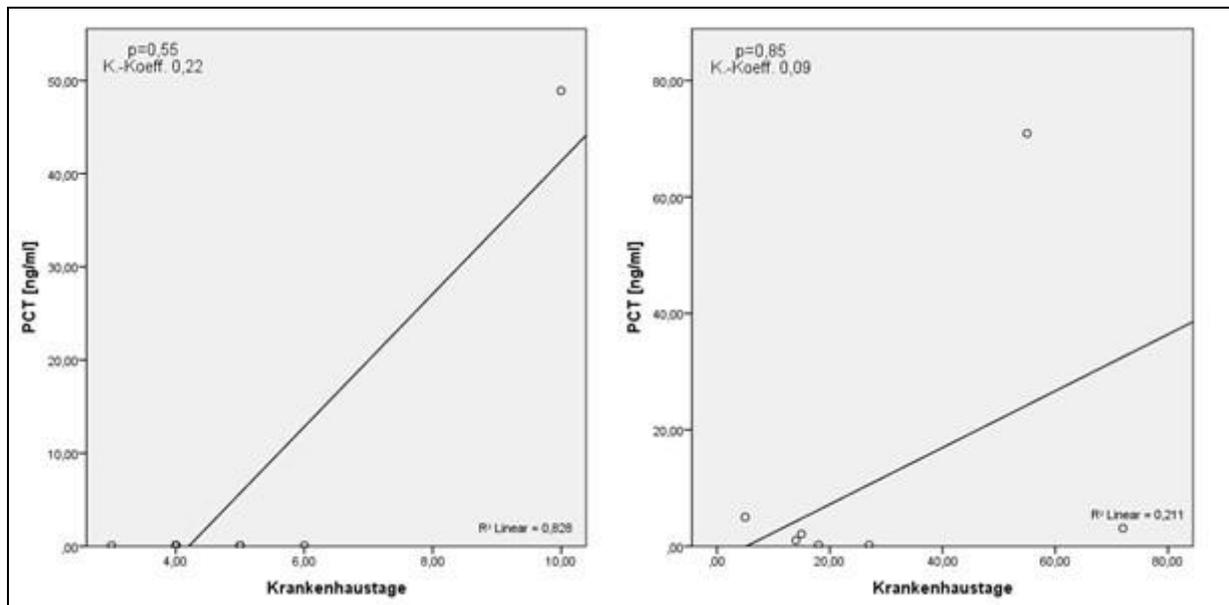


Abb. 162 Korrelation von PCT mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation.

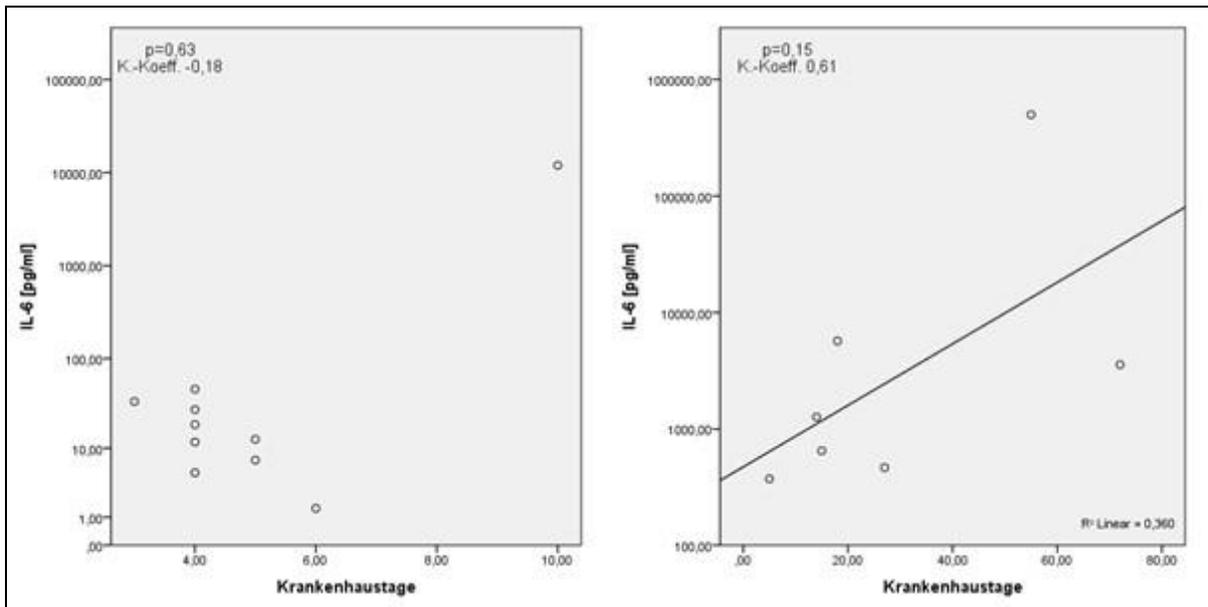


Abb. 163 Korrelation von IL-6 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

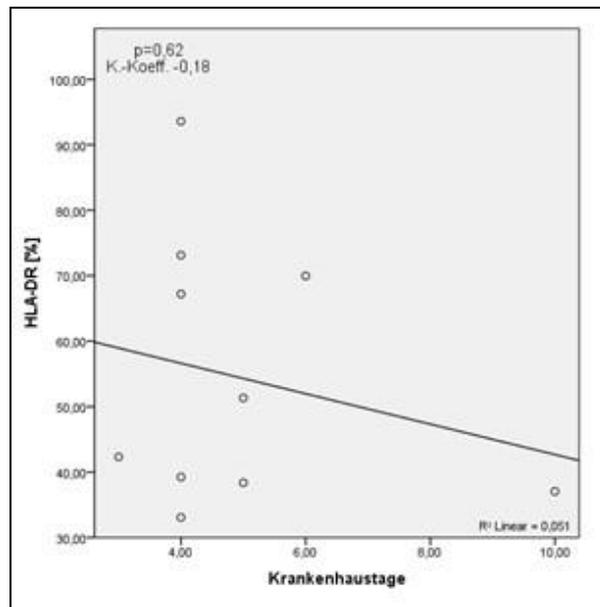


Abb. 164 Korrelation von HLA-DR mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne Perforation

Für die monozytäre HLA-DR-Expression (Abb. 164) konnte aufgrund der niedrigen Patientenzahl in der Subgruppe mit Perforation keine Korrelation errechnet werden.

## Ergebnisse

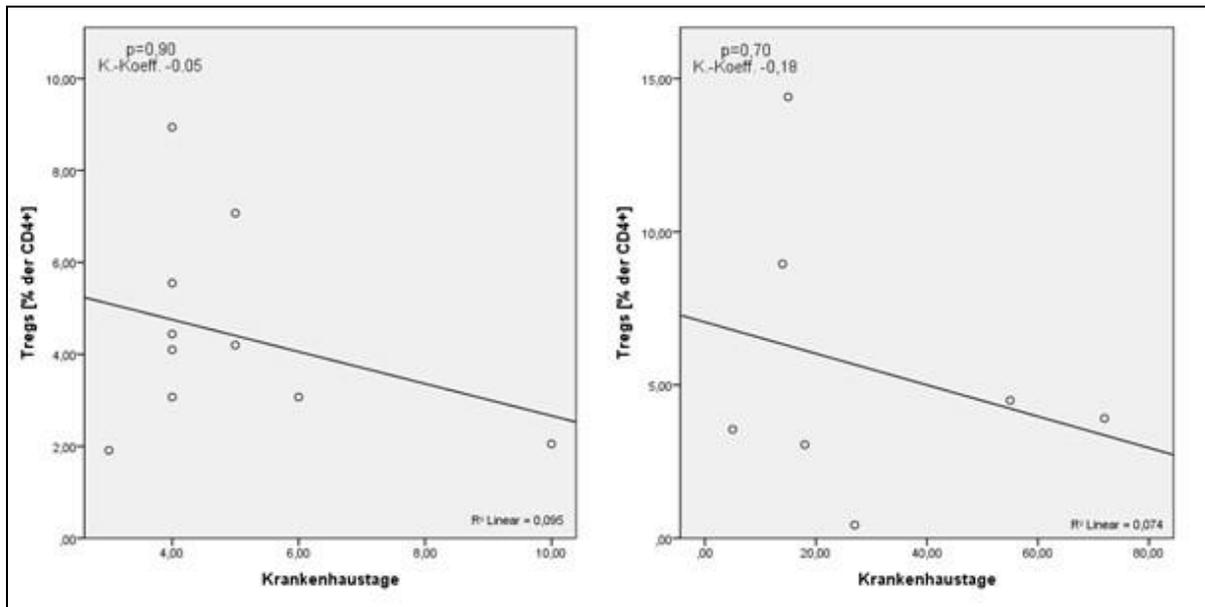


Abb. 165 Korrelation der Tregs mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation.

In Abb. 165 ist die Korrelation der regulatorischen T-Zellen mit der Dauer des stationären Aufenthaltes dargestellt. Auch hier befindet sich bei Patienten ohne Perforation der Korrelationskoeffizient sehr nahe am Nullpunkt, sodass nicht von einem statistischen Zusammenhang ausgegangen werden kann. Das Gleiche gilt für TGF- $\beta$  (Abb. 166).

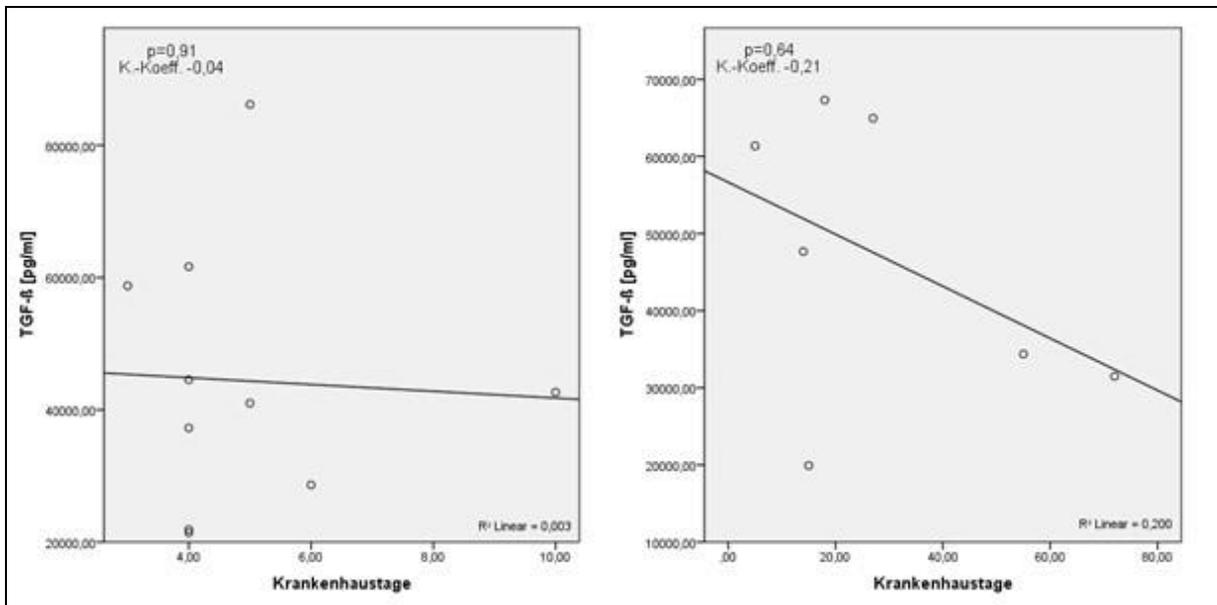


Abb. 166 Korrelation von TGF- $\beta$  mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation.

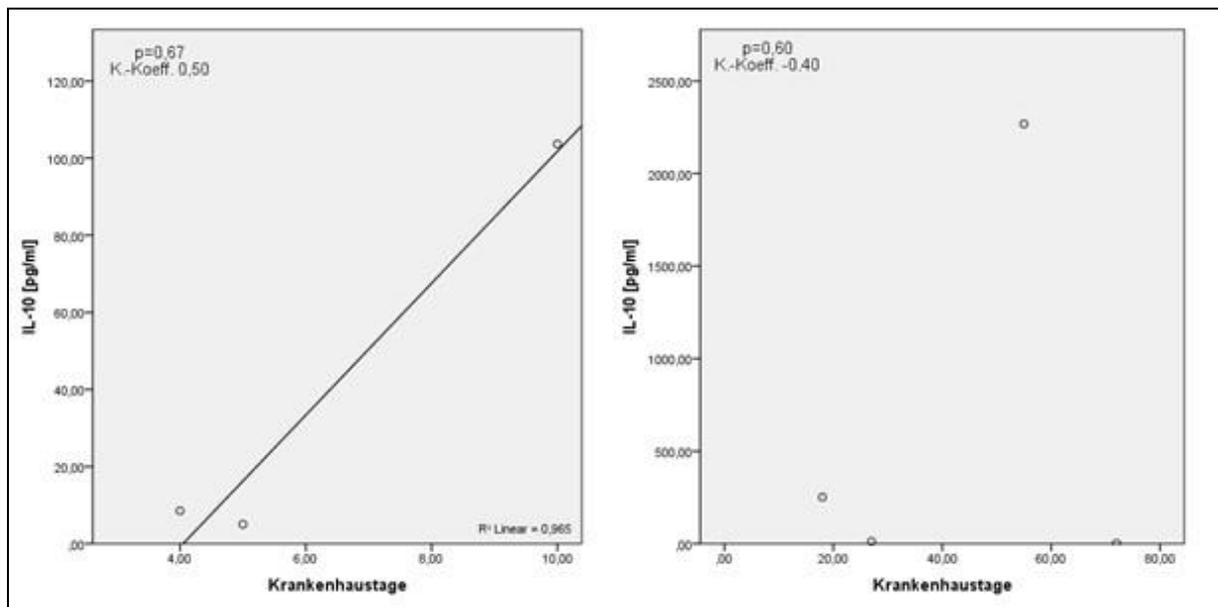


Abb. 167 Korrelation von IL-10 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation.

Es sei zu erwähnen, dass bei keinem der bestimmten Parameter eine Signifikanz bei der Korrelation mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 errechnet werden konnte.

#### 3.5.1.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis)

In Tab. 31 und Tab. 32 sind die Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer bei Patienten ohne und mit SIRS/Sepsis dargestellt. Endotoxin zeigt bei Patienten ohne systemische Immunreaktion von Tag 0 bis Tag 2 eine negative Korrelation. Diese ist an Tag 1 hochsignifikant ( $p < 0,01$ ). Ebenfalls signifikante Korrelationen sind an Tag 3 bei Leukozyten (K.-Koeff. 0,77,  $p < 0,05$ ), CRP (K.-Koeff. 0,77,  $p < 0,05$ ) und bei der monozytären HLA-DR-Expression (K.-Koeff. -0,90,  $p < 0,05$ ) zu erkennen. Letztere bedeutet, dass niedrige Werte für die HLA-DR-Expression mit einer längeren stationären Behandlungsdauer einhergehen. Für Interleukin-10 konnten aufgrund niedriger Fallzahlen und Werten unterhalb der Nachweisgrenze an Tag 0, Tag 1 und Tag 3 keine Korrelationen errechnet werden.

Bei Patienten mit SIRS/Sepsis lassen sich nur für Interleukin-6 an Tag 2 und Tag 5 Signifikanzen errechnet werden. Für Interleukin-10 konnte nur an Tag 0 eine Korrelation errechnet werden.

Tab. 31 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenausweildauer (KH) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis.

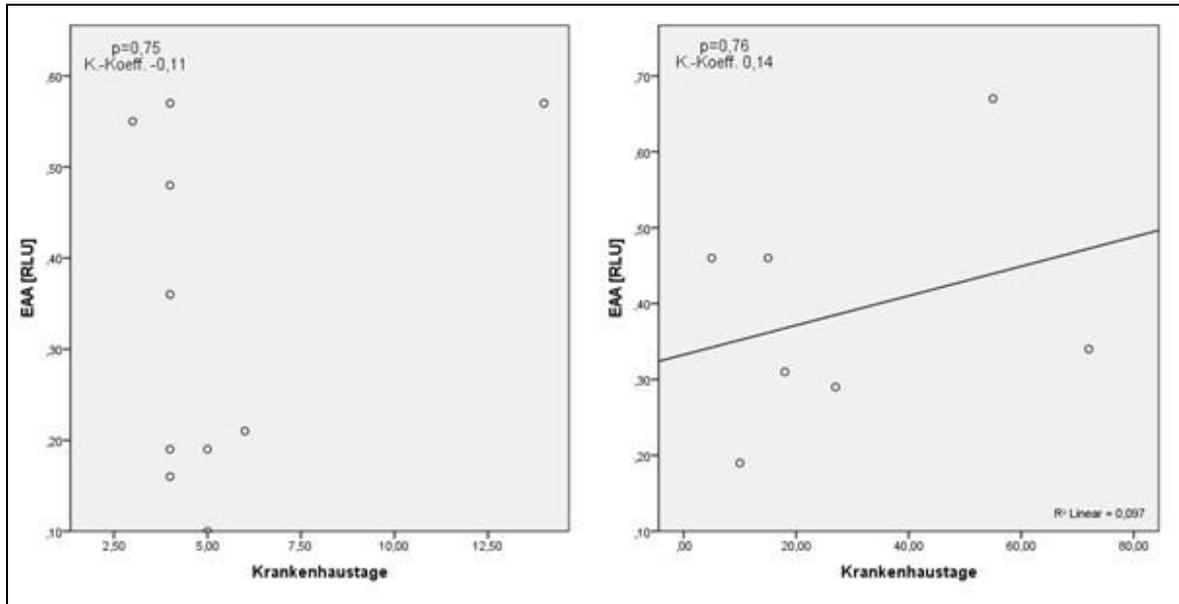
		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Endotoxin	K.-Koeff.	-0,11	<b>-0,90</b>	-0,58	0,18
	p	0,75	<b>0,00</b>	0,08	0,70
Leukos	K.-Koeff.	0,15	0,39	0,59	<b>0,77</b>
	p	0,69	0,27	0,07	<b>0,03</b>
CRP	K.-Koeff.	-0,22	-0,13	0,13	<b>0,77</b>
	p	0,54	0,72	0,72	<b>0,03</b>
PCT	K.-Koeff.	0,22	0,22	0,09	0,10
	p	0,55	0,55	0,80	0,81
IL-6	K.-Koeff.	-0,18	0,40	0,35	0,54
	p	0,63	0,26	0,32	0,17
HLA-DR	K.-Koeff.	-0,26	-0,29	-0,46	<b>-0,90</b>
	p	0,47	0,42	0,18	<b>0,01</b>
Tregs	K.-Koeff.	0,42	0,31	0,47	0,28
	p	0,22	0,38	0,17	0,59
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	0,04	-0,46	-0,03	-0,36
	p	0,91	0,18	0,94	0,43
IL-10	K.-Koeff.			-0,43	
	p			0,47	

Tab. 32 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten mit SIRS/Sepsis.

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	0,14	-0,21	0,32	0,14	-0,05	0,03
	p	0,76	0,64	0,48	0,76	0,91	0,96
Leukos	K.-Koeff.	-0,18	0,04	0,29	0,54	0,46	0,49
	p	0,70	0,94	0,53	0,22	0,29	0,32
CRP	K.-Koeff.	-0,11	-0,21	0,32	0,54	0,57	0,26
	p	0,82	0,64	0,48	0,22	0,18	0,62
PCT	K.-Koeff.	-0,09	-0,07	0,29	0,09	0,29	0,10
	p	0,85	0,88	0,53	0,87	0,53	0,87
IL-6	K.-Koeff.	0,36	0,57	<b>0,86</b>	0,37	0,64	<b>0,94</b>
	p	0,43	0,18	<b>0,01</b>	0,47	0,12	<b>0,00</b>
HLA-DR	K.-Koeff.	-0,43	-0,43	-0,71	-0,71	-0,57	-0,09
	p	0,34	0,34	0,07	0,07	0,18	0,87
Tregs	K.-Koeff.	0,18	-0,54	-0,20	-0,37	-0,37	-0,14
	p	0,70	0,22	0,70	0,47	0,47	0,79
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,21	-0,57	0,57	0,21	-0,04	-0,49
	p	0,64	0,18	0,18	0,64	0,94	0,33
IL-10	K.-Koeff.	-0,30					
	p	0,62					

## Ergebnisse

In Abb. 168 bis Abb. 176 sind die Korrelationen der einzelnen untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer dargestellt. Gezeigt wird jeweils die Subgruppe ohne und mit systemischer Immunreaktion exemplarisch an Tag 0. Endotoxin zeigt ohne SIRS/Sepsis eine negative, mit SIRS/Sepsis eine positive Korrelation. Beide Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant. Das Gleiche gilt für Interleukin-6 (Abb. 171).



**Abb. 168** Korrelation von Endotoxin mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis.

In Abb. 169 erkennt man sowohl ohne als auch mit systemischer Immunreaktion einen negativen Zusammenhang zur Krankenhausverweildauer. Dies gilt auch für die monozytäre HLA-DR-Expression (Abb. 173). Bei Tregs ist jeweils ein positiver Zusammenhang zu erkennen (Abb. 174). Für PCT, Leukozyten, und TGF- $\beta$  gilt bei Patienten ohne SIRS/Sepsis ein positiver und ohne SIRS/Sepsis ein negativer Zusammenhang.

Die regulatorischen Zellen korrelieren in beiden Fällen positiv mit der Krankenhausverweildauer.

Keines dieser Ergebnisse ist statistisch signifikant und deshalb am ehesten als Trend zu werten.

## Ergebnisse

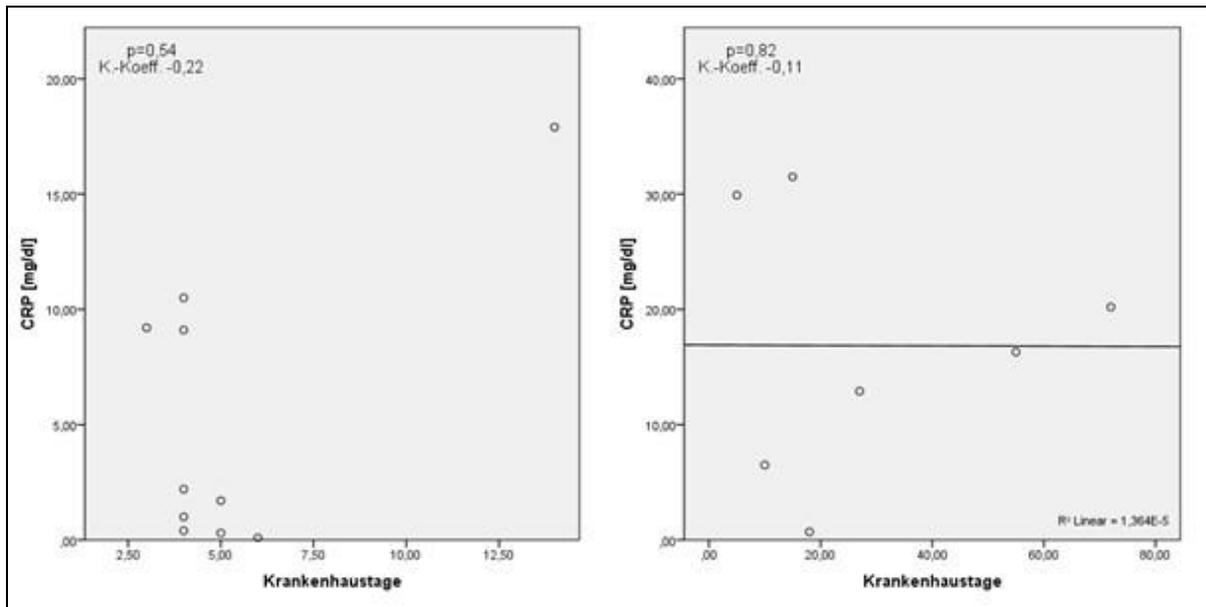


Abb. 169 Korrelation von CRP mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis.

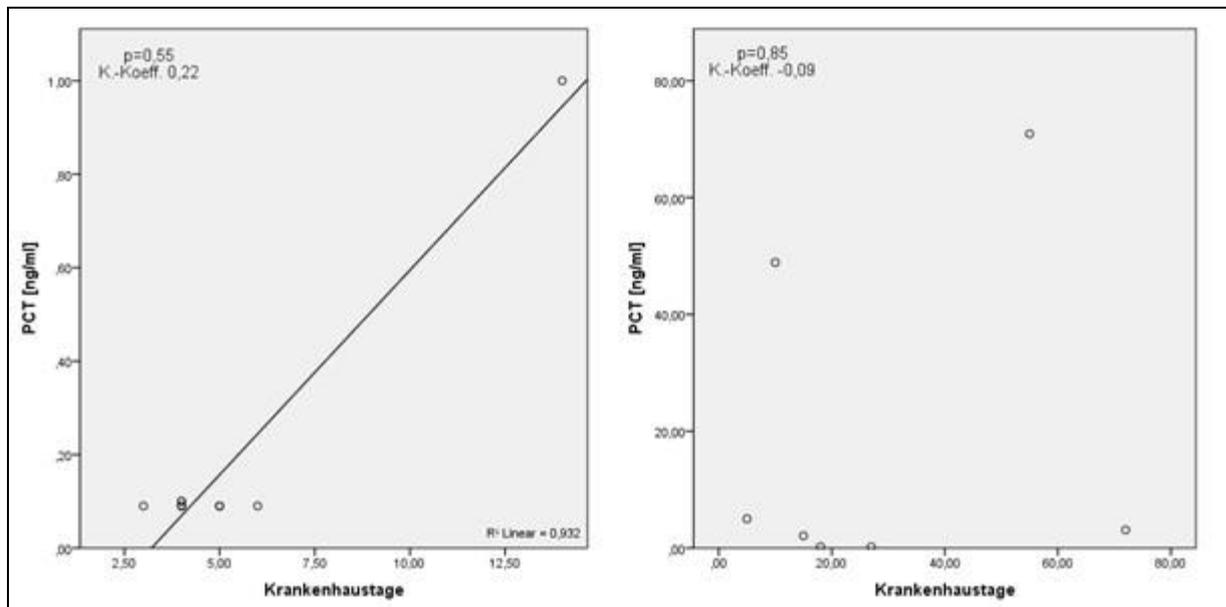


Abb. 170 Korrelation von PCT mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis.

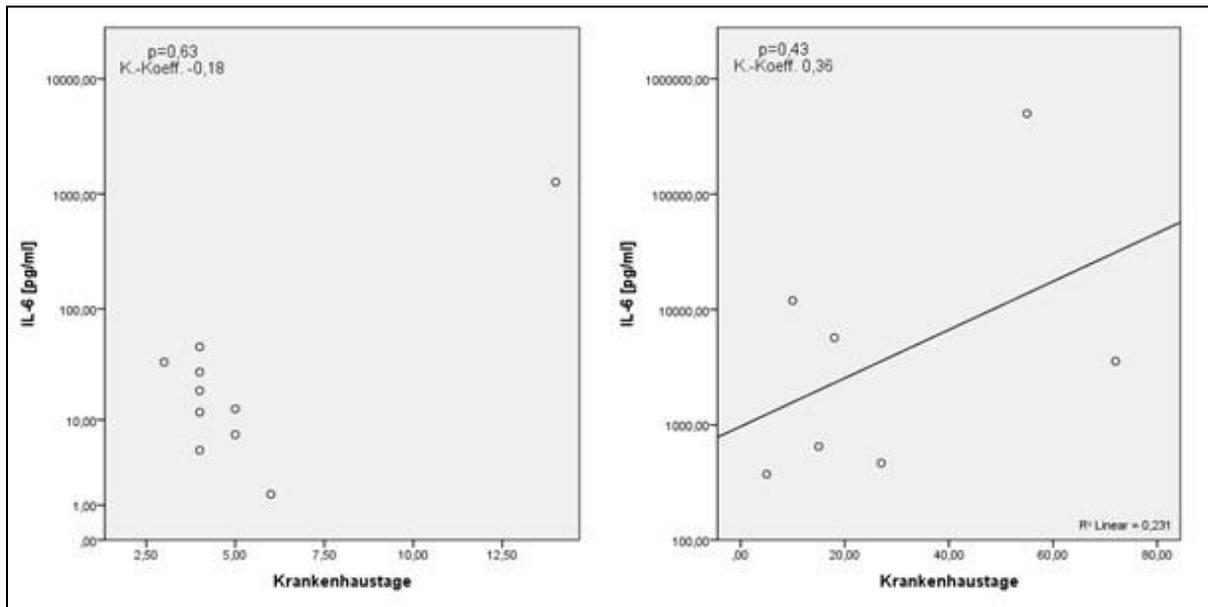


Abb. 171 Korrelation von IL-6 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.

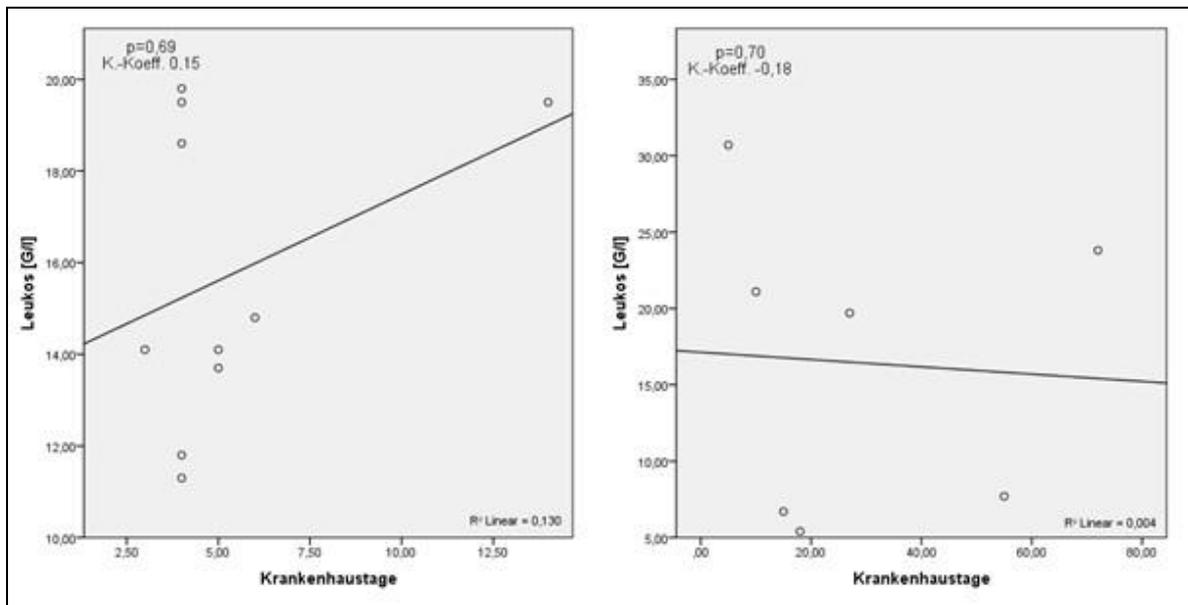


Abb. 172 Korrelation der Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis.

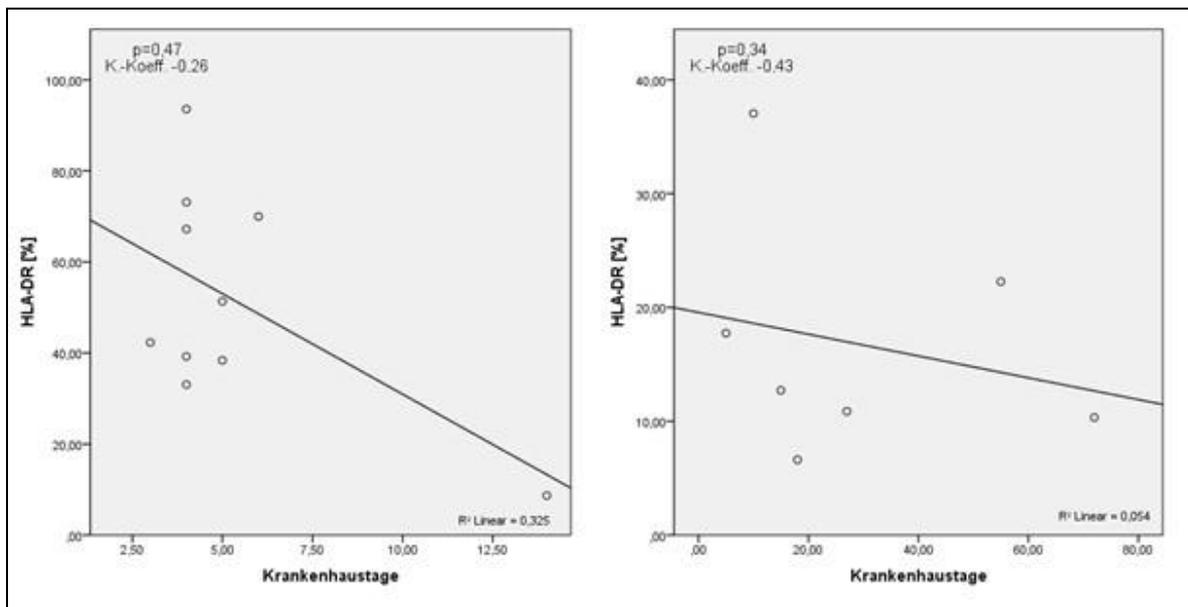


Abb. 173 Korrelation von HLA-DR mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis.

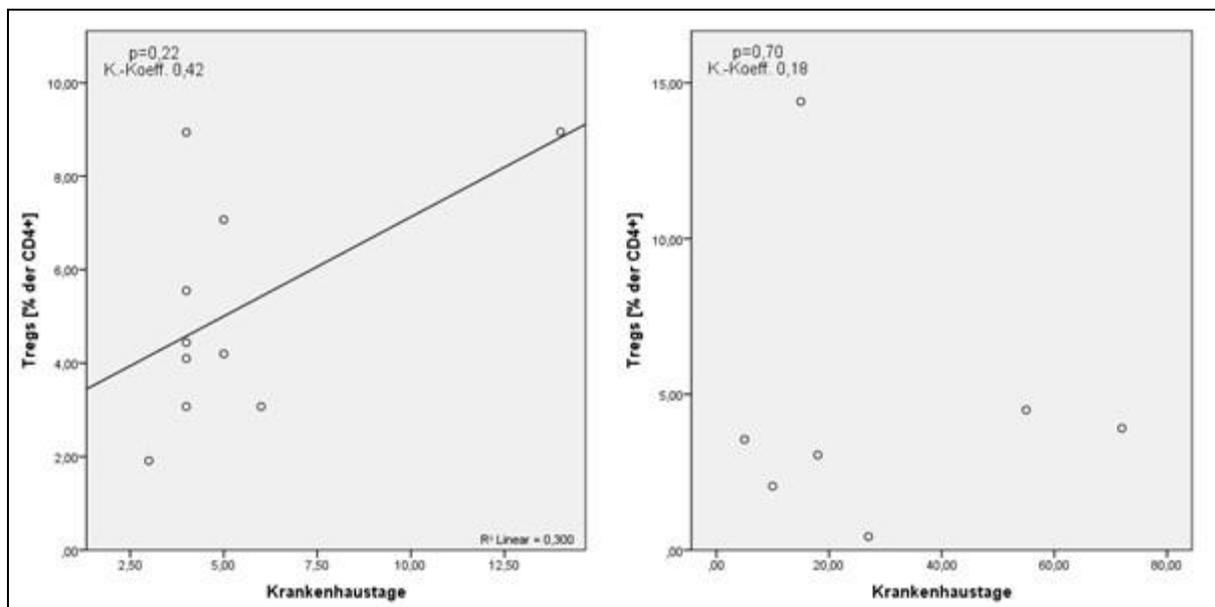


Abb. 174 Korrelation der Tregs mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit SIRS/Sepsis.

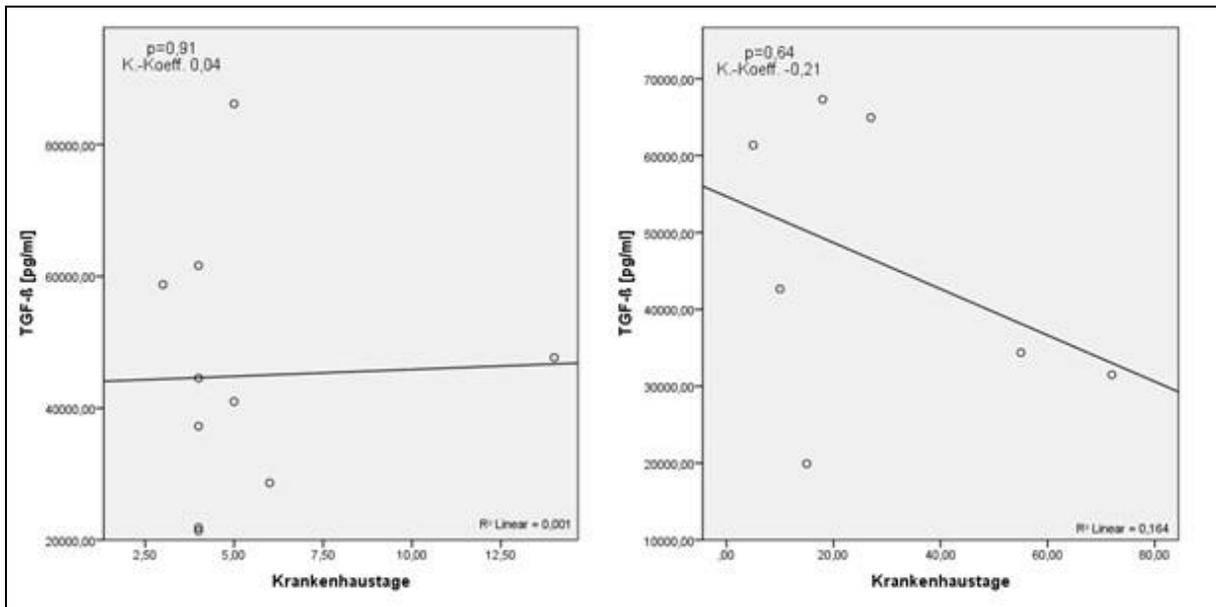


Abb. 175 Korrelation von TGF-β mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis.

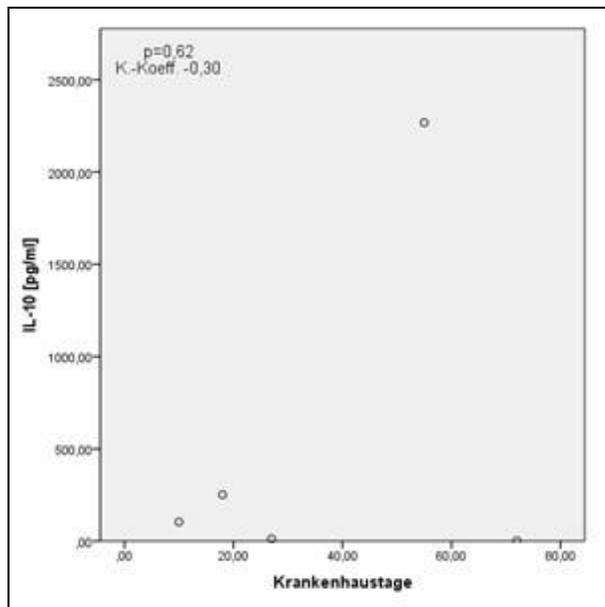


Abb. 176 Korrelation von IL-10 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis.

### 3.5.2. Korrelation mit Intensivverweildauer

#### 3.5.2.1. Ohne Subgruppenbildung

Tab. 33 zeigt den Zusammenhang der einzelnen bestimmten Parameter mit der Dauer des Intensivaufenthaltes. Bei dieser Auswertung wurden alle Patienten berücksichtigt, unabhängig davon, ob eine Intensivbehandlung durchgeführt wurde. War dies nicht der Fall wurde dies in der statistischen Auswertung als null gewertet.

## Ergebnisse

Bei den in der klinischen Routine eingesetzten proinflammatorischen Biomarkern CRP, PCT und IL-6 zeigt sich über den gesamten Untersuchungszeitraum eine positive Korrelation, das Gleiche gilt für Endotoxin, ebenso für die antiinflammatorischen Parameter Tregs und IL-10. Bei der monozytären HLA-DR-Expression ist bis auf Tag 5 wie schon bei der Krankenhausverweildauer eine negative Korrelation zu beobachten. Das heißt, dass auch hier eine geringe immunmodulatorische Aktivität mit einer verlängerten Intensivtherapiedauer einhergeht. TGF- $\beta$  zeigt im Beobachtungszeitraum Schwankungen zwischen den einzelnen Tagen. Das Gleiche gilt auch für die Leukozytenzahl. Hierbei ist an Tag 0, 1 und 5 eine negative Korrelation zu beobachten, an Tag 2 bis Tag 4 eine positive Korrelation. Jegliche Werte konnten aber nicht als signifikant angenommen werden. Die Abb. 177 bis Abb. 181 zeigen die Korrelation der untersuchten Werte exemplarisch an Tag 0, d.h. vor der Intervention. Dabei ist nur bei PCT ( $p < 0,05$ ), IL-6 ( $p < 0,05$ ) und HLA-DR ( $p < 0,05$ ) eine statistische Signifikanz zu beobachten. Die anderen Ergebnisse sind also allenfalls als Trend zu werten. Die weiteren Signifikanzen sind aus Tab. 33 zu entnehmen.

**Tab. 33 Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU).**

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	0,28	0,15	<b>0,49</b>	<b>0,70</b>	0,36	0,15
	p	0,27	0,57	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,34	0,75
Leukos	K.-Koeff.	-0,32	-0,14	0,03	0,33	0,07	-0,11
	p	0,22	0,61	0,90	0,22	0,85	0,81
CRP	K.-Koeff.	0,41	0,37	<b>0,72</b>	<b>0,76</b>	<b>0,79</b>	0,44
	p	0,10	0,15	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	0,32
PCT	K.-Koeff.	<b>0,56</b>	<b>0,55</b>	<b>0,68</b>	<b>0,70</b>	0,64	0,58
	p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,06	0,23
IL-6	K.-Koeff.	<b>0,62</b>	<b>0,74</b>	<b>0,74</b>	<b>0,78</b>	<b>0,71</b>	0,59
	p	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,16
HLA-DR	K.-Koeff.	<b>-0,55</b>	-0,47	<b>-0,56</b>	<b>-0,55</b>	-0,51	0,19
	p	<b>&lt;0,05</b>	0,06	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	0,16	0,69
Tregs	K.-Koeff.	0,15	0,13	0,14	0,07	0,13	0,30
	p	0,56	0,62	0,60	0,81	0,74	0,52
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,27	-0,23	0,14	0,03	-0,57	-0,26
	p	0,29	0,37	0,59	0,93	0,11	0,57
IL-10	K.-Koeff.	0,08	0,45	0,40		0,50	
	p	0,87	0,45	0,37		0,67	

## Ergebnisse

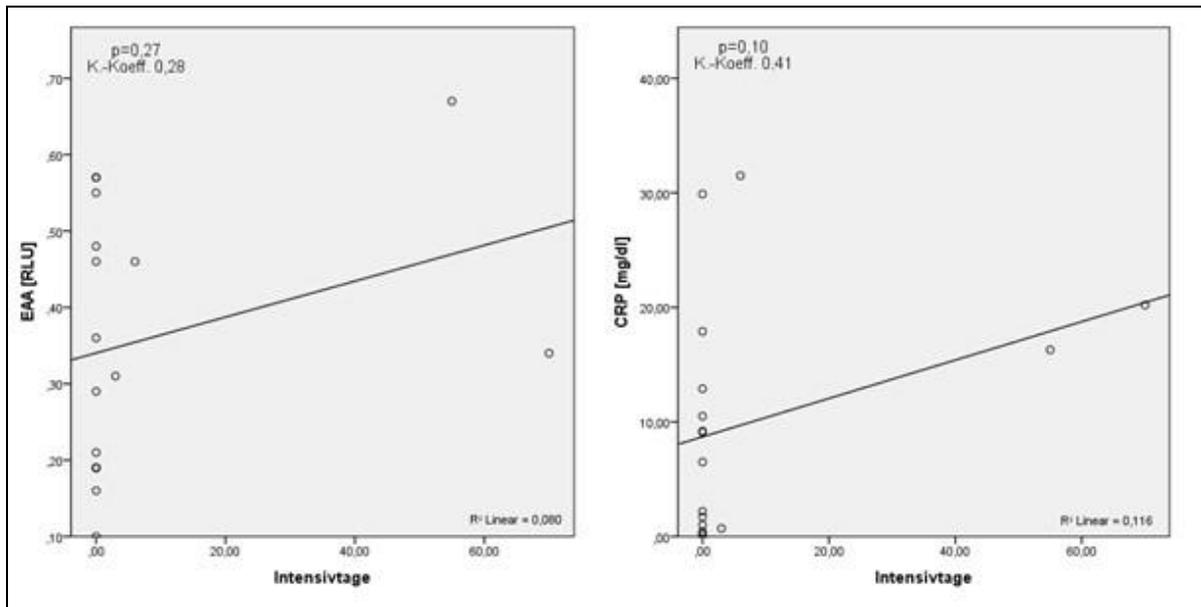


Abb. 177 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0.

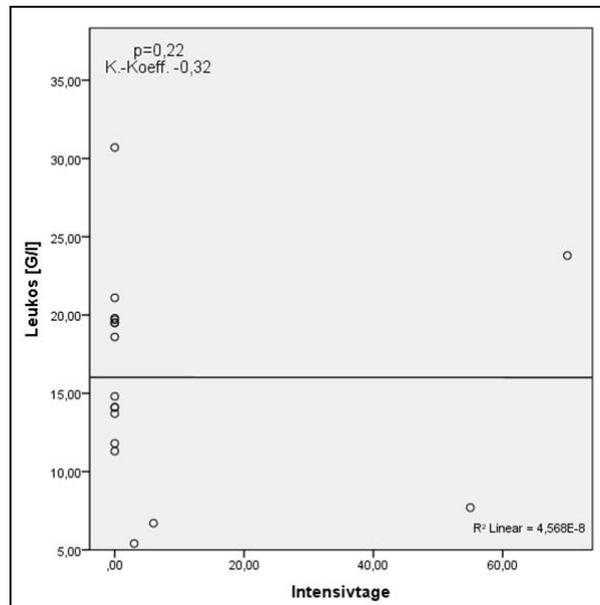


Abb. 178 Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0.

## Ergebnisse

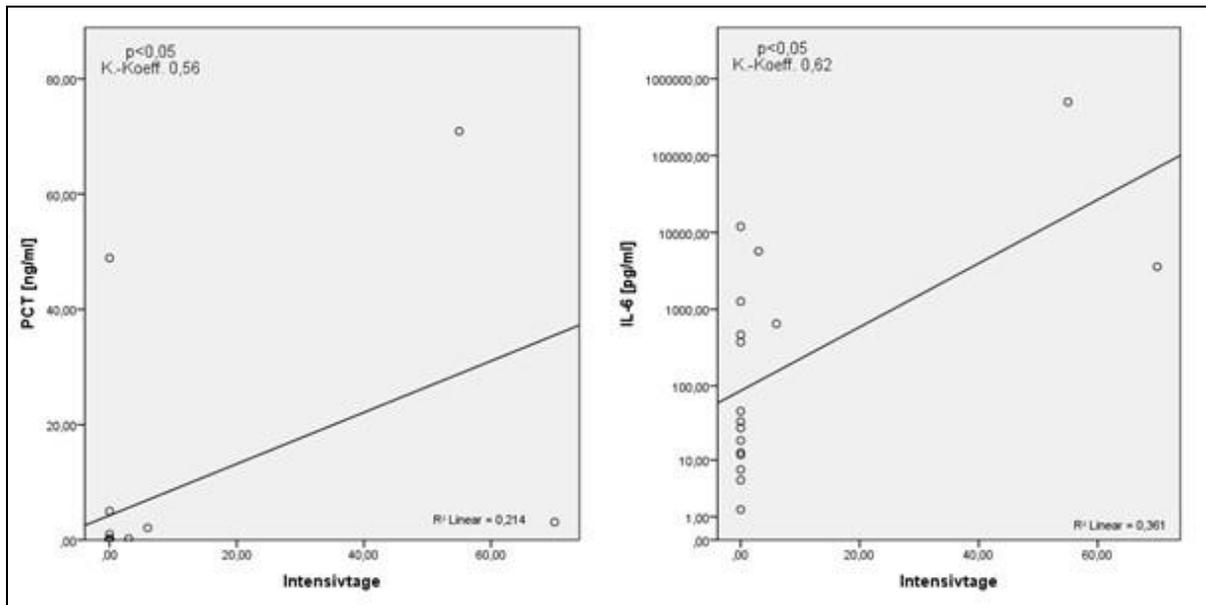


Abb. 179 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0. Zur besseren Darstellung wurde bei IL-6 (rechts) eine logarithmische Skala gewählt.

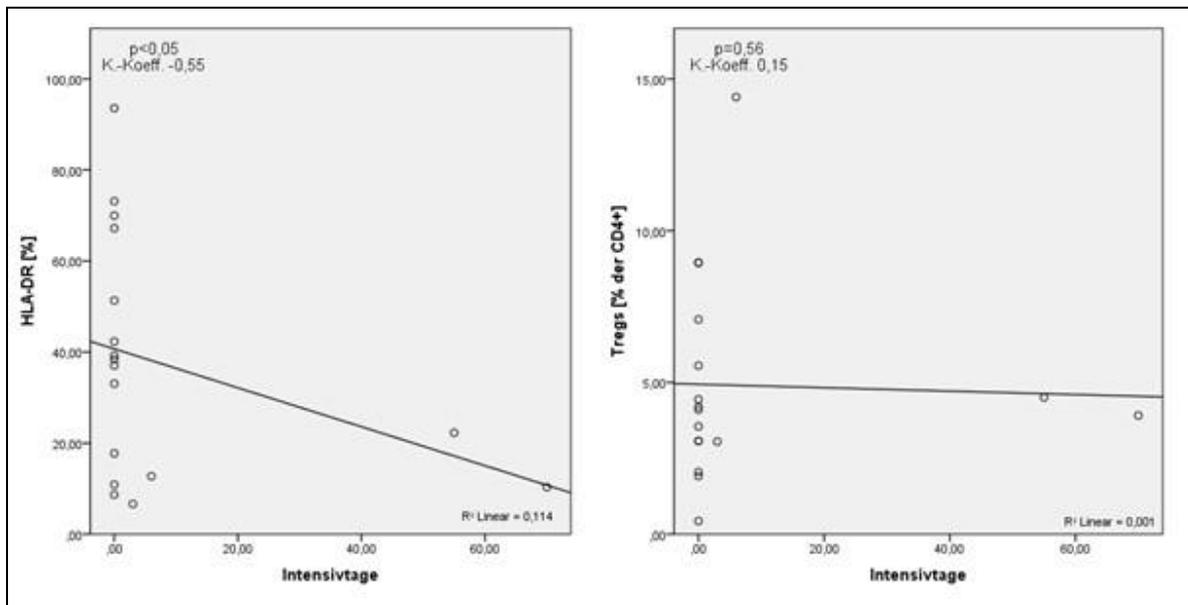


Abb. 180 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0.

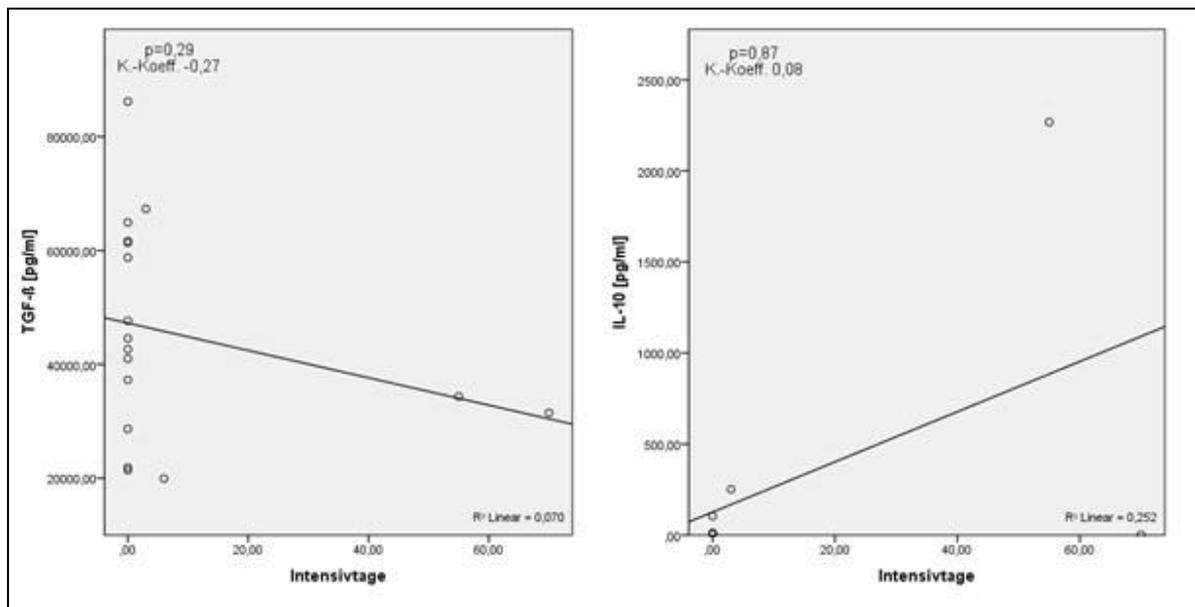


Abb. 181 Korrelation von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0.

Bei der obigen Analyse wurden die Patienten die einer Intensivtherapie zugeführt wurden aufgrund der geringen Fallzahl (n=4) nicht unabhängig vom Gesamtkollektiv untersucht. Sicher sollten die untersuchten Parameter, um eine aussagekräftige Analyse des Zusammenhangs mit der Intensivverweildauer zu erhalten, nochmals speziell an Intensivpatienten getestet werden.

### 3.5.2.2. Patienten mit Peritonitis

Tab. 34 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU) bei Patienten mit Peritonitis.

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	0,45	0,17	<b>0,66</b>	<b>0,70</b>	0,36	0,15
	p	0,14	0,60	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	0,34	0,75
Leukos	K.-Koeff.	-0,32	-0,15	-0,04	0,21	0,07	-0,11
	p	0,31	0,64	0,90	0,52	0,85	0,81
CRP	K.-Koeff.	0,42	0,35	<b>0,79</b>	<b>0,81</b>	<b>0,79</b>	0,44
	p	0,17	0,26	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,01</b>	0,32
PCT	K.-Koeff.	0,49	0,44	<b>0,69</b>	<b>0,69</b>	0,64	0,58
	p	0,10	0,15	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>	0,06	0,23
IL-6	K.-Koeff.	<b>0,61</b>	<b>0,82</b>	<b>0,83</b>	<b>0,83</b>	<b>0,71</b>	0,59
	p	<b>0,04</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,03</b>	0,16
HLA-DR	K.-Koeff.	-0,47	-0,36	-0,53	-0,51	-0,51	0,19
	p	0,13	0,25	0,08	0,11	0,16	0,69
Tregs	K.-Koeff.	0,11	-0,01	0,01	-0,13	-0,04	0,30
	p	0,74	0,97	0,98	0,74	0,93	0,52
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,44	-0,37	0,11	-0,03	-0,57	-0,26
	p	0,16	0,24	0,74	0,93	0,11	0,57
IL-10	K.-Koeff.	0,03	0,63	0,69		0,50	
	p	0,95	0,37	0,20		0,67	

In Tab. 34 sind die Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer bei Patienten mit Peritonitis dargestellt. Im Patientenkollektiv wurden keine Patienten ohne Peritonitis auf der Intensivstation behandelt. Die proinflammatorischen Biomarker Endotoxin, CRP, PCT und Interleukin-6 zeigen über alle untersuchten Tage eine positive Korrelation. Die Signifikanzen sind aus der Tabelle zu entnehmen. Die monozytäre HLA-DR-Expression korreliert über den gesamten Zeitraum negativ mit der Dauer der Intensivbehandlung. Allerdings konnte hier kein signifikantes Ergebnis errechnet werden. Für Interleukin-10 konnte an Tag 3 und Tag 5 keine Korrelation errechnet werden. Als Grund hierfür sind Werte unterhalb der Nachweisgrenze und das sehr kleine Patientenkollektiv zu sehen.

In Abb. 182 bis Abb. 186 sind exemplarisch die Korrelationen an Tag 0 dargestellt.

## Ergebnisse

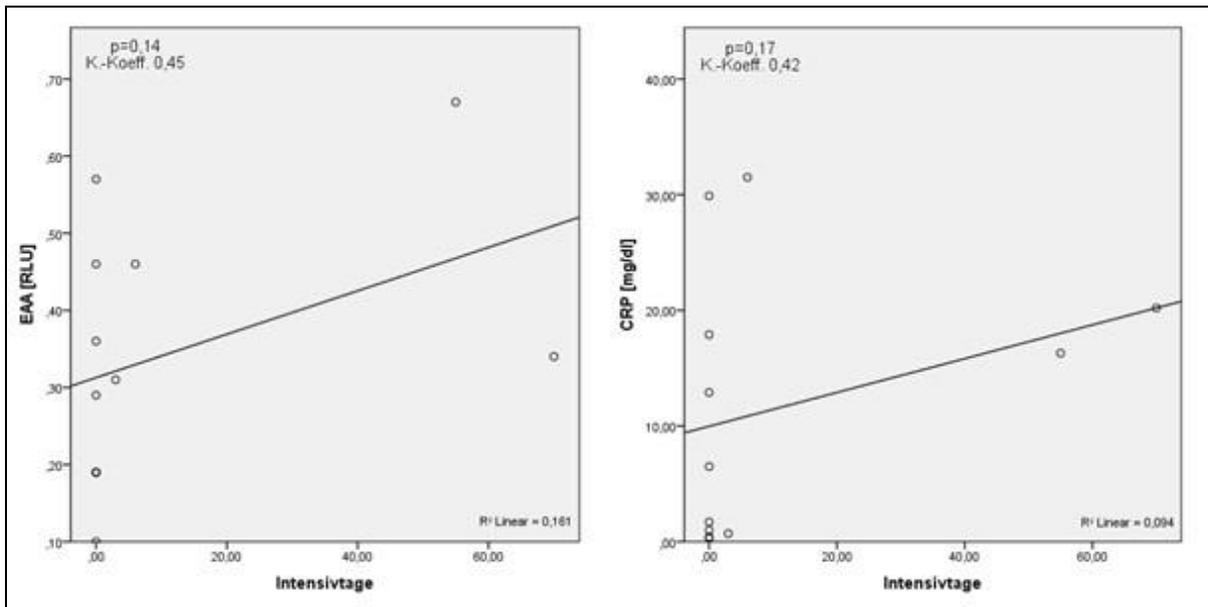


Abb. 182 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit Peritonitis.

In Abb. 182 ist die Korrelation für Endotoxin und CRP mit der Intensivverweildauer bei Patienten mit Peritonitis an Tag 0 dargestellt. Beide Zusammenhänge sind positiv ohne statistische Signifikanz.

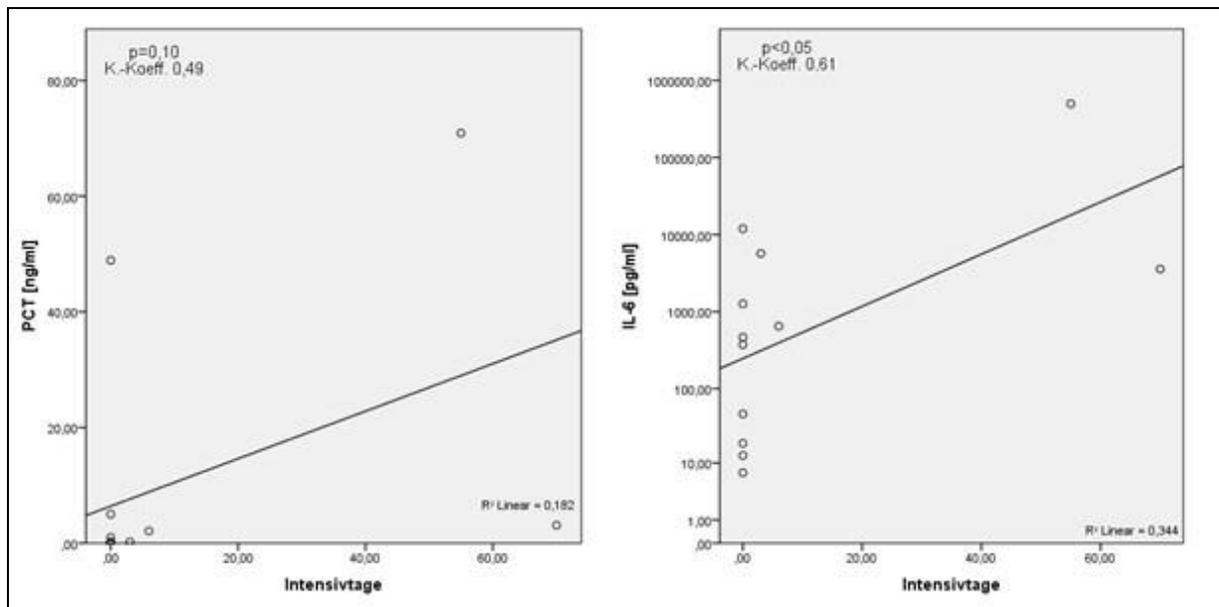


Abb. 183 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis. Bei IL-6 wurde zur besseren Darstellung eine logarithmische Skala gewählt.

Das Gleiche gilt für PCT und Interleukin-6 (Abb. 183), wobei letztere Korrelation signifikant ist ( $p < 0,05$ ).

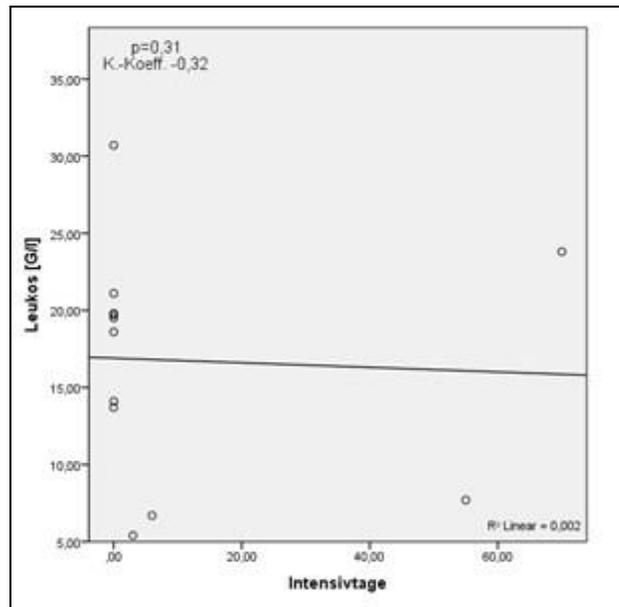


Abb. 184 Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis.

Die Leukozytenzahl (Abb. 184) ist als einziger proinflammatorischer Marker in dieser Subgruppe negativ.

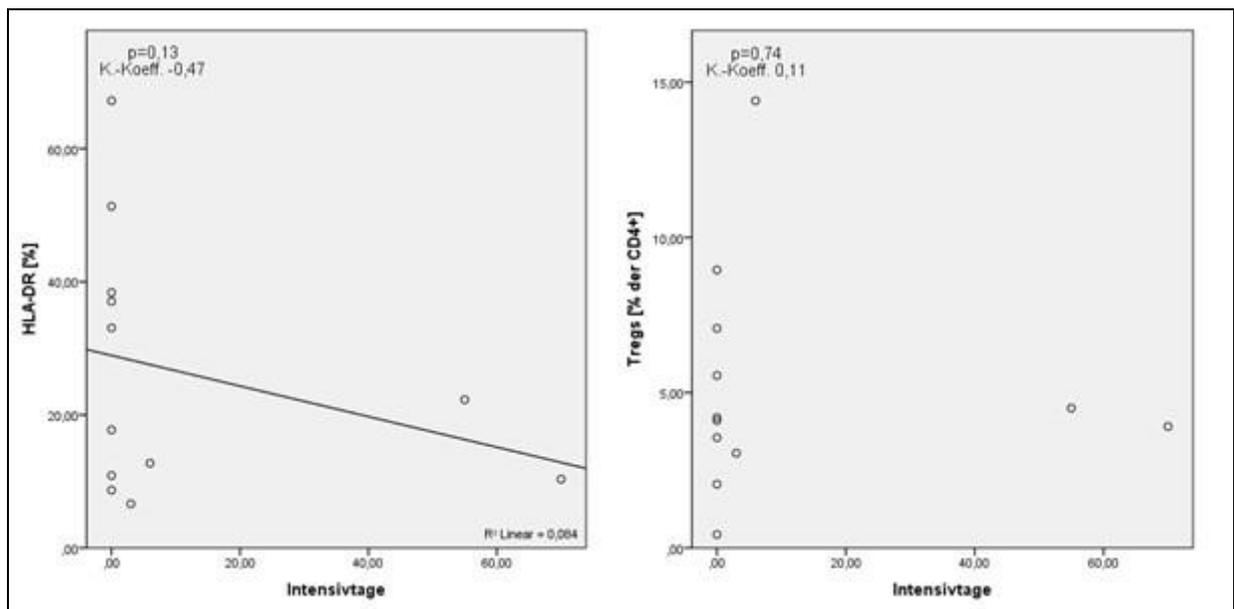


Abb. 185 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis.

Die monozytäre HLA-DR-Expression korreliert an Tag 0 negativ mit der Dauer der Intensivbehandlung (Abb. 185), d.h. niedrige Werte gehen mit einer hohen Verweildauer auf der Intensivstation einher.

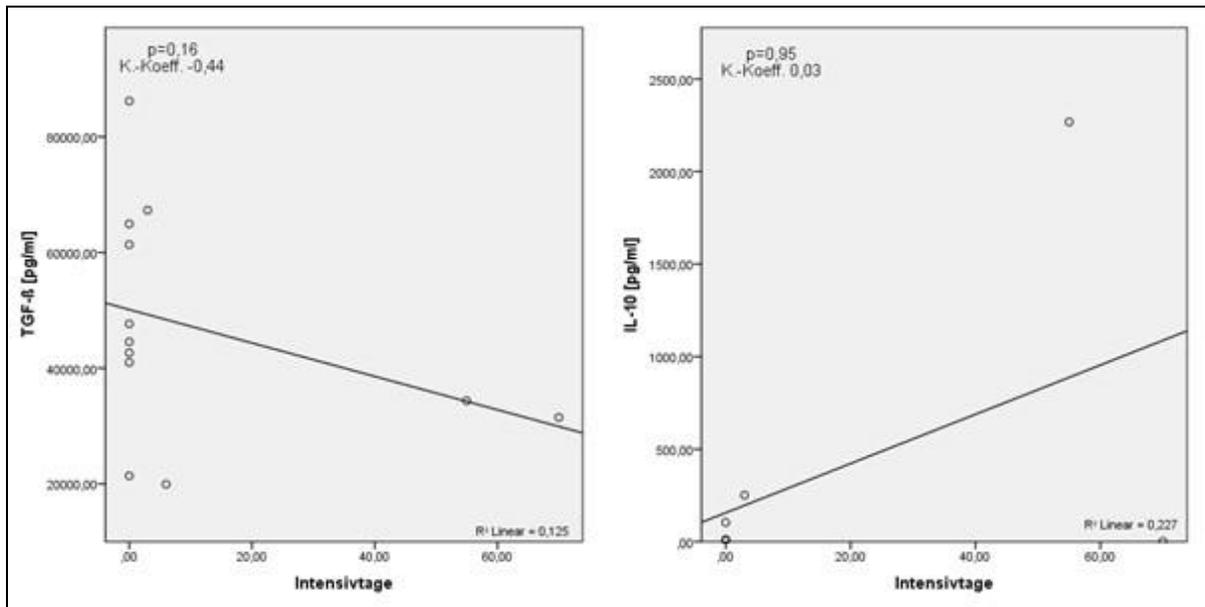


Abb. 186 Korrelation von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis.

Interleukin-10 zeigt zwar eine positive Korrelation, diese ist aber so gering, dass diese Aussage als kritisch anzusehen ist. Außerdem ist dieses Ergebnis als nicht signifikant zu werten (Abb. 186).

### 3.5.2.3. Patienten mit Perforation

In Tab. 35 sind die Korrelationen der untersuchte Parameter mit der Intensivverweildauer bei Patienten die unter einer Hohlorganperforation litten dargestellt. In dieser Studie wurden auf der Intensivstation keine Patienten ohne Perforation behandelt. Die proinflammatorischen Biomarker Endotoxin, PCT und Interleukin-6 zeigen über alle untersuchten Tage einen positiven Zusammenhang mit der Dauer der Intensivbehandlung. Das Gleiche gilt bis auf Tag 1 auch für CRP. Aufgrund der niedrigen Korrelationskoeffizienten und der fehlenden Signifikanz scheint die Leukozytenzahl nicht mit der ICU-Behandlungsdauer zu korrelieren. Interleukin-6 und Procalcitonin zeigen postoperativ eine hohe signifikante Korrelation. Bei den antiinflammatorischen Parametern fehlt jegliche Signifikanz. Dabei scheint hier die Tendenz zum negativen Zusammenhang gehen.

Bei Interleukin-10 konnten an Tag 2 und Tag 3 sowie an Tag 5 keine Korrelation errechnet werden.

Tab. 35 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU) bei Patienten mit Perforation.

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	0,17	0,15	0,70	0,44	0,17	-0,20
	p	0,72	0,75	0,08	0,32	0,72	0,70
Leukos	K.-Koeff.	-0,22	-0,04	-0,04	0,07	0,07	
	p	0,63	0,94	0,94	0,87	0,87	
CRP	K.-Koeff.	0,15	-0,11	0,74	<b>0,82</b>	0,74	0,26
	p	0,75	0,81	0,06	<b>0,03</b>	0,06	0,62
PCT	K.-Koeff.	0,45	0,19	<b>0,78</b>	0,70	<b>0,79</b>	0,67
	p	0,31	0,69	<b>0,04</b>	0,12	<b>0,04</b>	0,22
IL-6	K.-Koeff.	0,67	<b>0,89</b>	<b>0,93</b>	<b>0,81</b>	0,63	0,49
	p	0,10	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>	<b>0,05</b>	0,13	0,32
HLA-DR	K.-Koeff.	0,15	0,19	-0,30	-0,30	-0,33	0,35
	p	0,75	0,69	0,52	0,52	0,46	0,50
Tregs	K.-Koeff.	0,33	0,04	-0,17	-0,29	-0,29	0,29
	p	0,46	0,94	0,74	0,58	0,58	0,58
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,63	-0,33	0,15	0,37	-0,41	0,03
	p	0,13	0,46	0,75	0,41	0,36	0,96
IL-10	K.-Koeff.	-0,20	0,50			0,50	
	p	0,80	0,67			0,67	

In Abb. 187 bis Abb. 191 sind exemplarisch die Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer bei Patienten mit Hohlorganperforation an Tag 0 gezeigt. Wie schon aus Tab. 35 zu entnehmen zeigen alle proinflammatorischen Biomarker außer Leukozyten einen positiven Zusammenhang an Tag 0. Dabei ist keines dieser Ergebnisse signifikant.

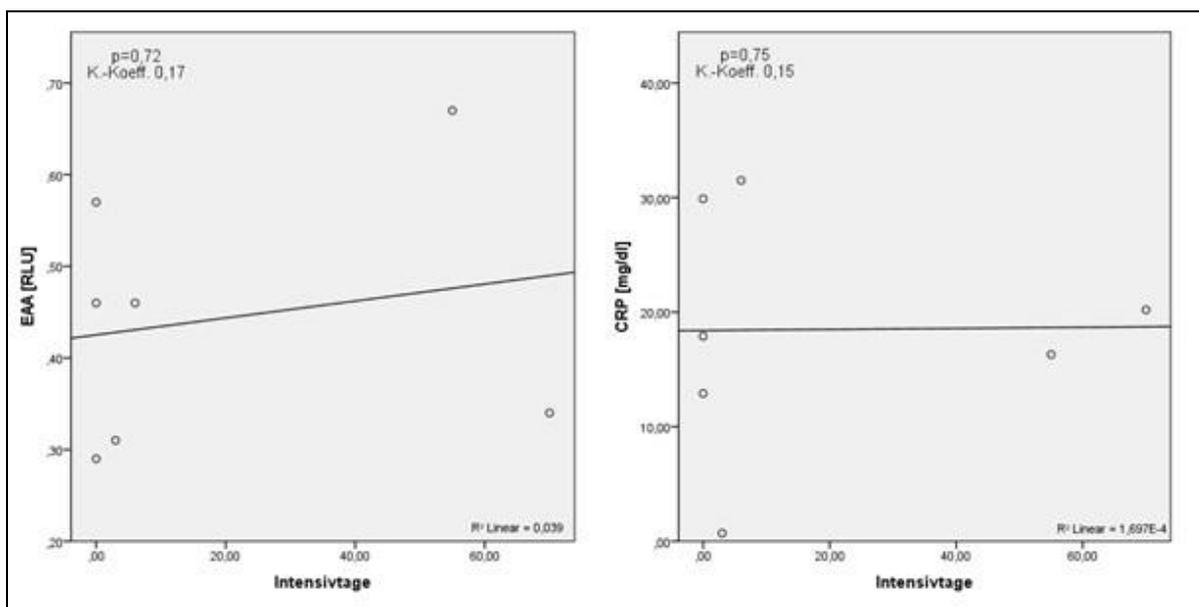


Abb. 187 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation.

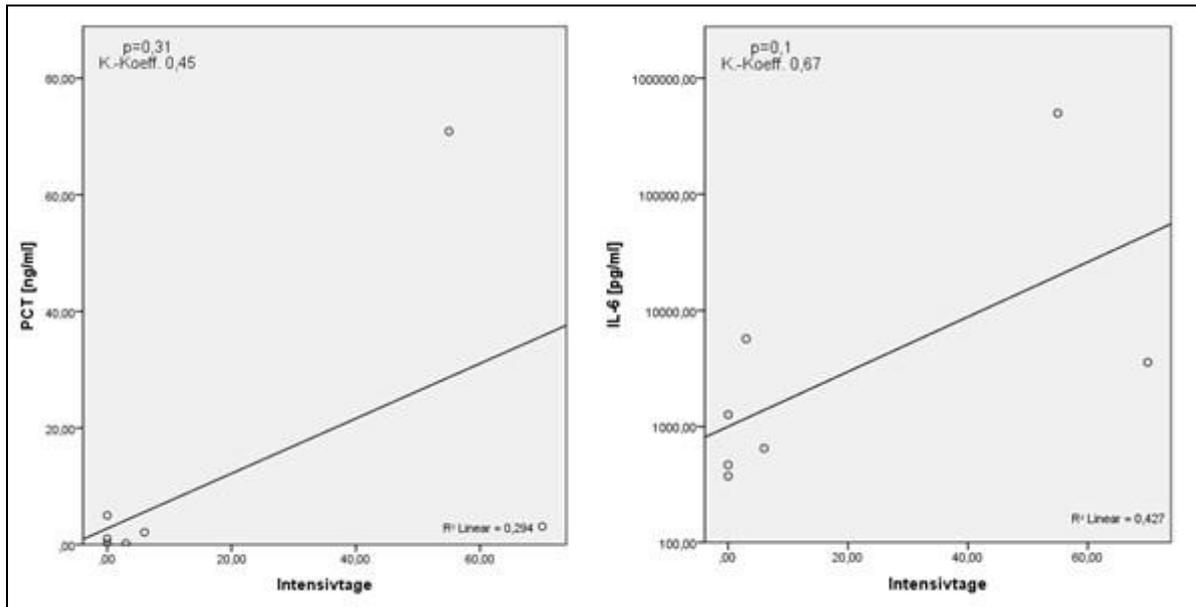


Abb. 188 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation. Bei IL-6 wurde zur besseren Darstellung eine logarithmische Skala gewählt.

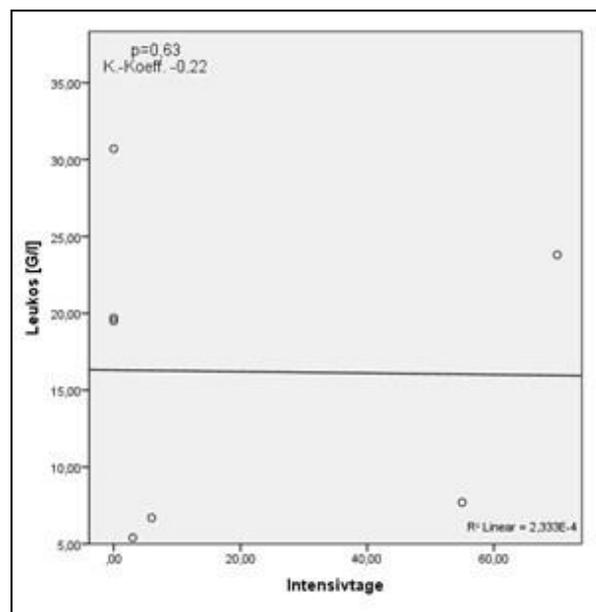


Abb. 189 Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation.

Auch die monozytäre HLA-DR-Expression (Abb. 190) korreliert positiv mit der Intensivbehandlungsdauer. TGF- $\beta$  und Interleukin-10 (Abb. 191) zeigen an Tag 0 eine negative Korrelation welche allerdings keine Signifikanzen aufweist.

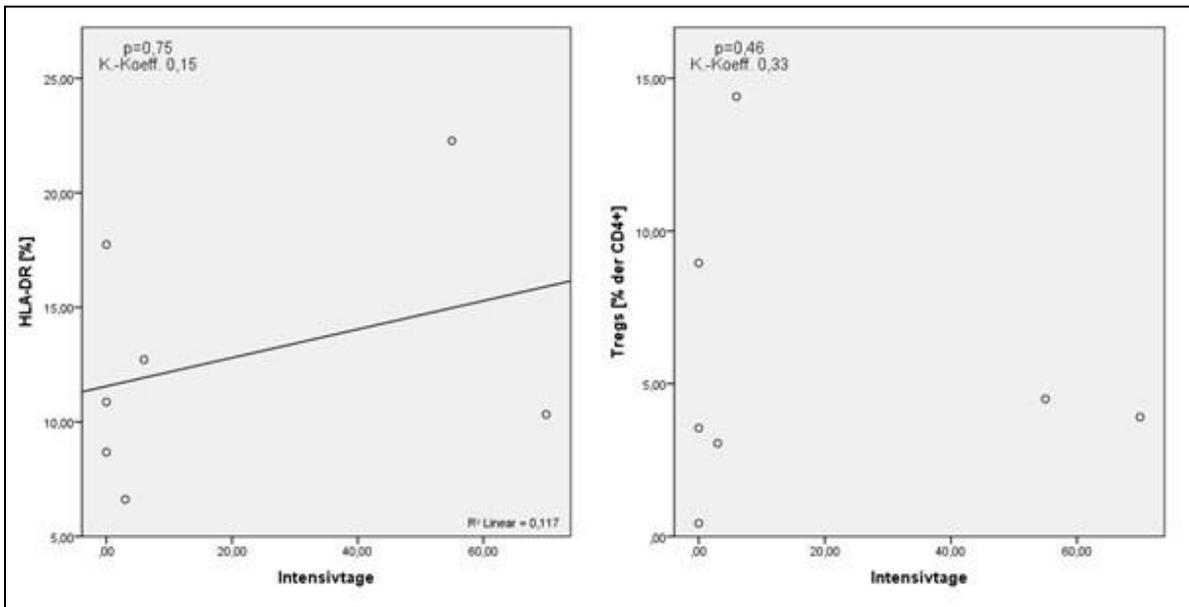


Abb. 190 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation.

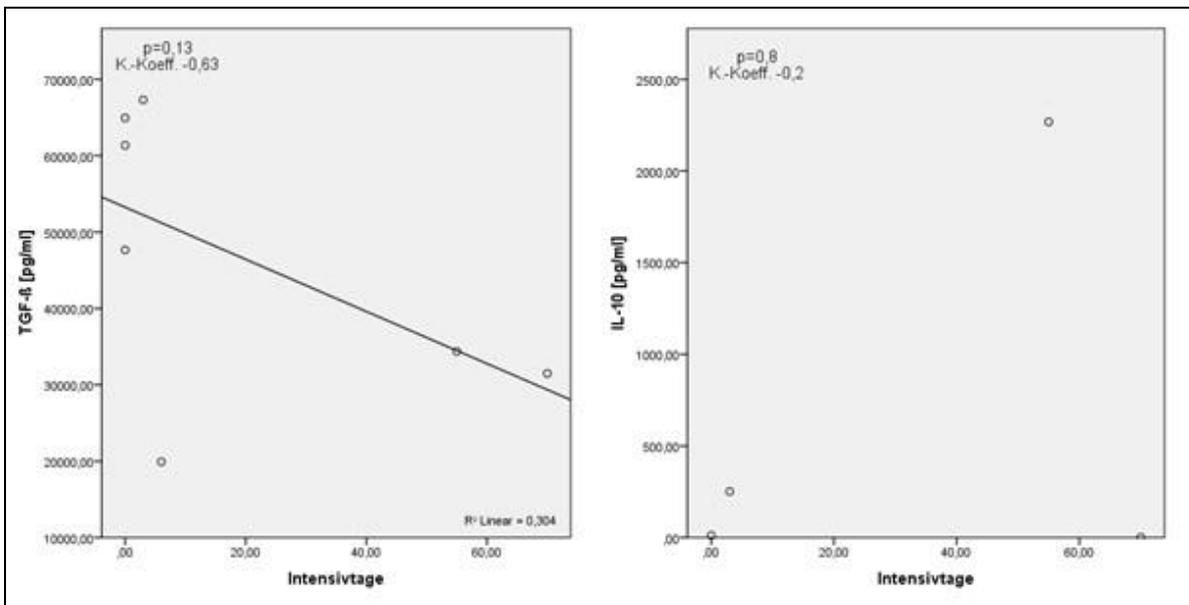


Abb. 191 Korrelation von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation.

### 3.5.2.4. Vorhandensein einer systemischen Immunreaktion (SIRS/Sepsis)

Tab. 36 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU) bei Patienten mit SIRS/Sepsis.

		Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
Endotoxin	K.-Koeff.	0,54	-0,04	0,70	0,44	0,17	-0,20
	p	0,21	0,94	0,08	0,32	0,72	0,70
Leukos	K.-Koeff.	-0,22	-0,04	-0,04	0,15	0,07	
	p	0,63	0,94	0,94	0,75	0,87	
CRP	K.-Koeff.	0,30	0,04	0,74	<b>0,82</b>	0,74	0,26
	p	0,52	0,94	0,06	<b>0,03</b>	0,06	0,62
PCT	K.-Koeff.	0,15	0,11	0,48	0,29	0,48	0,41
	p	0,75	0,81	0,27	0,58	0,27	0,49
IL-6	K.-Koeff.	0,41	<b>0,89</b>	<b>0,93</b>	<b>0,81</b>	0,63	0,49
	p	0,36	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>	<b>0,05</b>	0,13	0,32
HLA-DR	K.-Koeff.	-0,30	-0,19	-0,37	-0,37	-0,41	0,12
	p	0,52	0,69	0,41	0,41	0,36	0,83
Tregs	K.-Koeff.	0,74	0,04	0,12	-0,03	-0,03	0,38
	p	0,06	0,94	0,83	0,96	0,96	0,46
TGF- $\beta$	K.-Koeff.	-0,63	<b>-0,85</b>	0,15	0,00	-0,63	-0,58
	p	0,13	<b>0,01</b>	0,75	1,00	0,13	0,23
IL-10	K.-Koeff.	-0,05	0,50			0,50	
	p	0,93	0,67			0,67	

Abb. 192 bis Abb. 196 zeigen exemplarisch die Korrelationen der einzelnen untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer bei Patienten mit systemischer Immunreaktion.

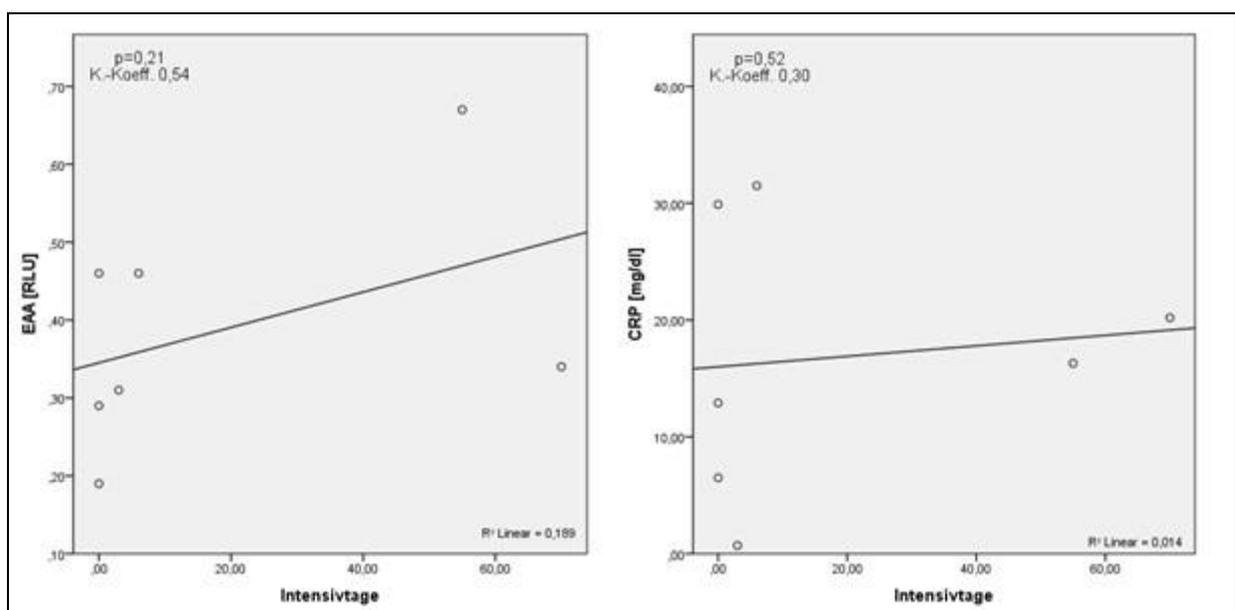
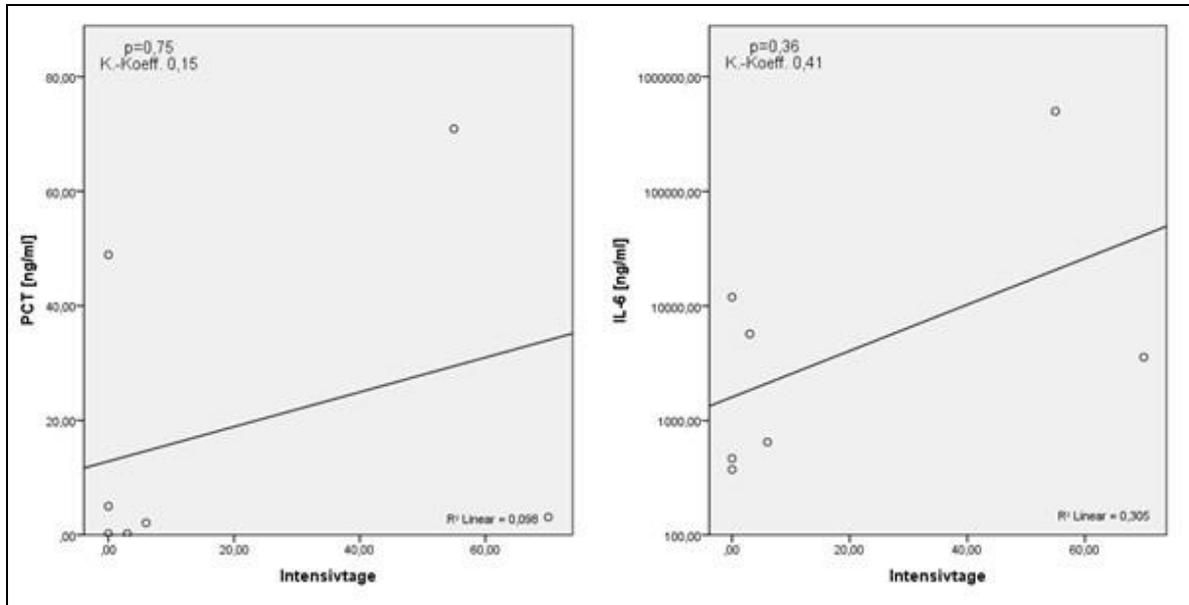


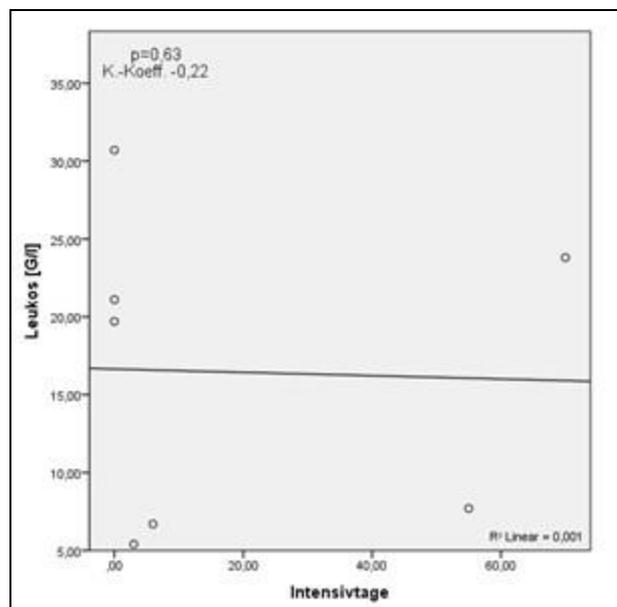
Abb. 192 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis.

## Ergebnisse

Die proinflammatorischen Biomarker Endotoxin, CRP (Abb. 192), PCT und Interleukin-6 (Abb. 193) zeigen an Tag 0 einen positiven Zusammenhang. Die Leukozytenzahl (Abb. 194) korreliert negativ mit der Intensivverweildauer.



**Abb. 193** Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis. Zur besseren Darstellung wurde bei IL-6 (rechts) eine logarithmische Skala gewählt.



**Abb. 194** Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis.

Auch die monozytäre HLA-DR-Expression (Abb. 195), TGF- $\beta$  und Interleukin-10 (Abb. 196) zeigen einen negativen Zusammenhang zu den ICU-Tagen. Da der Korrelationskoeffizient für Interleukin-10 sehr nahe am Nullpunkt liegt ist diese Zusammenhang kritisch und eher als nicht vorhanden anzusehen.

## Ergebnisse

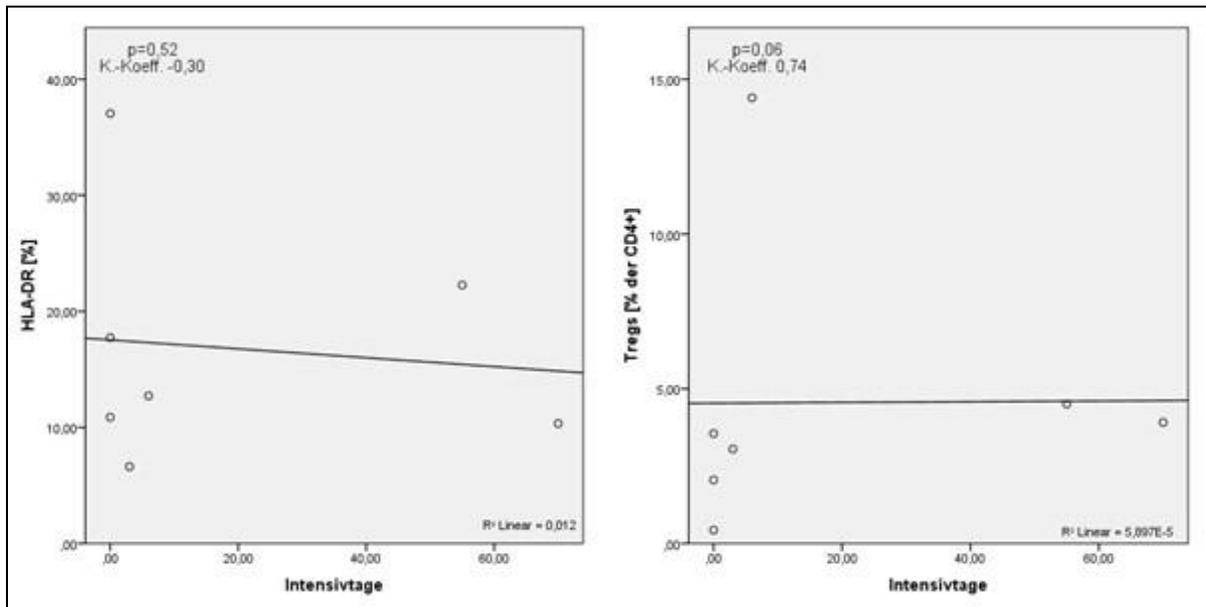


Abb. 195 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis.

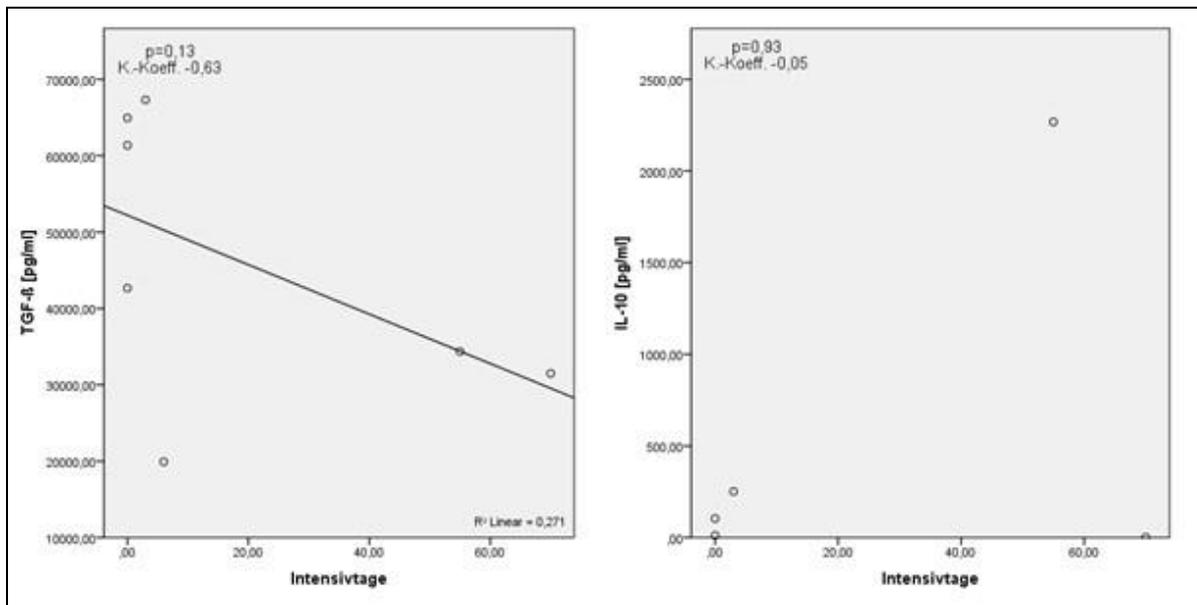


Abb. 196 Korrelation von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis.

Keines der hier dargestellten Ergebnisse an Tag 0 ist statistisch signifikant.

## 4. Diskussion

Ziel dieser Dissertation ist die Beschreibung des Verlaufs pro- und antiinflammatorischer Parameter bei Patienten mit operationspflichtigem akutem Abdomen.

Die untersuchten Parameter C-reaktives Protein, die Leukozytenzahl, Procalcitonin, sowie Interleukin-6 sind in der klinischen Routine etablierte proinflammatorische Marker, die auf einen akuten Infekt oder eine Entzündung hinweisen. Diese wurden durch Endotoxin, ein in der Zellwand gram-negativer Bakterien und Pilzen vorkommendes Lipopolisaccharid, welches mittels Biolumineszenz nachgewiesen wurde, ergänzt. Zudem wurden auf antiinflammatorischer Seite die Zahl der regulatorischen T-Zellen und die Biomarker TGF- $\beta$  und Interleukin-10 gemessen. Zur generellen Einschätzung des Zustandes der Immunmodulation wurde die prozentuale monozytäre HLA-DR-Expression zu Hilfe genommen.

Insgesamt wurden 17 Patienten mit operationspflichtigem akutem Abdomen rekrutiert. Die untersuchten Parameter wurden jeweils vor und bis zu fünf Tage nach der Operation bestimmt. Gleichzeitig erfolgte die Dokumentation der klinischen Parameter und Befunde.

Jedes Zytokin und jeder der klinisch-chemischen Biomarker unterliegt einer spezifischen und untereinander unterschiedlichen Kinetik. So erreicht das C-reaktive Protein etwa nach 48 Stunden postoperativ sein Maximum, um bei normaler und komplikationsloser Rekonvaleszenz wieder abzufallen [44]. Auch hier ist dieser Umstand zu erkennen, wobei in der Subgruppenanalyse bei Nichtvorhandensein einer Peritonitis, Perforation oder SIRS/Sepsis die höchste Serumkonzentration schon an Tag 1 besteht. Auch Endotoxin zeigt bei großen abdominalen Eingriffen einen ähnlichen Verlauf mit einem Maximum nach 24 Stunden um sich nach 48 Stunden wieder zu normalisieren [44]. Dieser Umstand konnte in dieser Studie nur bei unkomplizierten Krankheitsverläufen dargestellt werden. Unter „unkompliziert“ werden im Folgenden Patienten ohne Peritonitis, Hohlorganperforation oder SIRS/Sepsis subsummiert. Bei Vorhandensein einer dieser Pathologien ergibt sich ein Maximum an Tag 4. Grund hierfür sind neben der Krankheitsschwere ebenso eine vermehrte Translokation von Bakterien durch die Darmwand, vor allem bei septischen Patienten, sowie per se das intraperitoneale Vorhandensein von Bakterien bei Darmperforation und Peritonitis. Des Weiteren handelt es sich in dieser Studie nicht um elektive Patienten. Die Diagnose einer Peritonitis oder Perforation wurden dabei intraoperativ gestellt. Auch Interleukin-6 ist eines der proinflammatorischen Zytokine mit der schnellsten Kinetik. Dabei ist IL-6 einer der wichtigsten Trigger bzgl. der Induktion einer Inflammation [26-28]. Auch postoperativ kommt es bei großen elektiven abdominalen Operationen zu einer Erhöhung der

Serumkonzentration. Bei den hier untersuchten Notfallpatienten wurden jeweils präoperativ die höchsten IL-6-Konzentrationen gemessen. Bei intraabdominellen Infektionen wie z.B. der akuten Appendizitis können etwa 8 bis 12 Stunden nach Beginn der ersten Symptome erhöhte Serumwerte festgestellt werden [45]. Postoperative Erhöhung kann eine Komplikation anzeigen. Das gleiche gilt für Procalcitonin [46] was in dieser Studie nicht der Fall war. In allen Subgruppen wurden präoperativ die höchsten Werte für Interleukin-6 gemessen. Es konnten ebenfalls keine akuten perioperativen Komplikationen dokumentiert werden.

Betrachtet man nun die einzelnen Subgruppen so fallen bei Vorhandensein einer Perforation bei den proinflammatorischen Zytokinen signifikant höhere Werte auf als ohne. Dies gilt für CRP, IL-6 und PCT von Tag 0 bis Tag 3. Korrespondierend dazu ist die monozytäre HLA-DR-Expression signifikant geringer. Dabei spielt hier wohl die Schwere der Schädigung eine Rolle. Ebenso kam es im Beobachtungszeitraum nicht zu einer Normalisierung der Werte. Auch die Leukozytenzahl und die Endotoxinwerte sind insgesamt höher, wobei hier nur an Tag 3 eine Signifikanz zu erkennen ist. Es wäre allerdings zu erwarten gewesen, dass bei Perforation und somit die intraabdominelle Aussaat von Keimen schon präoperativ höhere Endotoxinspiegel zu messen sind. Dies war nicht der Fall. Grund dafür könnte eine zu geringe Fallzahl sein. Des Weiteren ist es möglich, dass es noch zu keiner Bakteriämie gekommen ist. Um dies zu verifizieren sollten im Weiteren sowohl intraoperative Abstriche und Blutkulturen abgenommen werden, ebenso wie die Bestimmung von Endotoxin im Blut sowie in der Peritonealflüssigkeit. Trotzdem kann man eine deutliche Tendenz erkennen mit einem Maximum an besagtem Tag 3.

Neben den proinflammatorischen Biomarkern wurden ebenfalls die antiinflammatorischen Parameter TGF- $\beta$ , Interleukin-10 und die Zahl der regulatorischen T-Zellen bestimmt. Es könnte angenommen werden, dass sich beide Gruppen von Parametern gegenläufig verhalten. Betrachtet man die Tregs, so konnte von *Saito et. al.* gezeigt werden, dass die Zellzahl perioperativ abfällt. Dieser Umstand ist abhängig von der Invasivität der Operation [47]. Unter der Annahme, dass in diesem Zusammenhang der Gewebeschaden ausschlaggebend ist, sollte beim akuten Abdomen und der operativen Therapie eine ähnliche Kinetik zu erkennen sein. Dies konnte in dieser Studie so nicht dargestellt werden. Vielmehr stieg die Zahl der Tregs über den Beobachtungszeitraum an um später wiederum abzufallen. In allen Subgruppen wird bei vorhandener Pathologie die höchste Konzentration an Tag 2 erreicht. Dabei wurden hier, anders als bei *Saito et. al.*, nur Notfallpatienten eingeschlossen sowie nur Patienten mit einem inflammatorischen Geschehen. Außerdem wurde nicht nach Umfang des operativen Eingriffes gruppiert, sondern nach Vorhandensein einer spezifischen Pathologie

(Perforation, Peritonitis, SIRS/Sepsis). In Analogie könnte man bei dem eingeschlossenen Patientengut und der Notfall-Indikation der operativen Therapie, sowie in Abhängigkeit der Subgruppe, auf eine maximale Invasivität schließen lassen. Da die Krankheitsbilder sehr heterogen sind und zum Beispiel Patienten mit akuter Appendizitis in den meisten Fällen minimalinvasiv operiert werden, kann dies ohne Subgruppierung so nicht dargestellt werden. *Kühlhorn et al.* beschreiben eine Induktion der Tregs innerhalb 48 Stunden [48]. Allerdings wurden diese Beobachtungen am Sepsis-Maus-Modell (Cecal ligation and puncture, CLP) erhoben. Es kam in diesem Fall zu keiner Intervention und der Zeitpunkt des Entzündungsbeginns ist zumindest in Grenzen bekannt. In dieser Studie konnte nur der Beginn der Symptome grob erfasst werden. Aus diesem Grund ist die Kinetik nur bedingt vergleichbar.

Regulatorische T-Zellen sezernieren die antiinflammatorischen Zytokine TGF- $\beta$  und Interleukin-10. Dabei gibt es keinen Zusammenhang zwischen der Zahl der Tregs und der Zytokin-Konzentration. So ändert sich bei Erniedrigung der Treg-Zahl nicht die Zytokin-Ausschüttung [48]. Dies ist hier auch zu beobachten, wobei kritisch anzumerken ist, dass in anderen Arbeiten ein Zusammenhang zwischen der TGF- $\beta$ -Erhöhung und der Treg-Expansion gesehen wird [49]. In dieser Studie konnte für TGF- $\beta$  jeweils am postoperativen Tag unkomplizierter Pathologie ein Maximum nachgewiesen werden. Nachdem der Infektfokus operativ saniert wurde kann angenommen werden, dass so eine überschießende, weiter aufflammende Inflammation unterdrückt bzw. gedrosselt wird. Im umgekehrten Sinne kann angenommen werden, dass bei schwerem Krankheitsbild mit verzögerter Rekonvaleszenz die Immunreaktion mehr in Richtung Inflammation verschoben bliebe. Dafür spricht, dass die Werte bei Vorhandensein einer Perforation, Peritonitis oder einer SIRS/Sepsis während des gesamten Untersuchungszeitraums ungefähr auf dem gleichen Niveau verbleiben, ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Tagen. Allerdings ist zwischen den Subgruppen kein signifikanter Unterschied zu erkennen, es ist lediglich von einer Tendenz zu sprechen. Auch spricht für diese Annahme, dass die proinflammatorischen Biomarker über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht auf Normalniveau abfallen.

Interleukin-10 ist ein potentes antiinflammatorisches Zytokin. Unter Anderem fördert es die phagozytotische Aktivität von Monozyten und führt zu einer peripheren Endotoxin-Toleranz [42]. In allen Subgruppen ist bei Vorhandensein einer Pathologie das Maximum an Tag 0 zu erkennen. Dies lässt auf eine aktive Gegenregulation zur Proinflammation schließen. Allerdings ist hier keine Signifikanz zu erkennen. Es wäre ein synergistischer Effekt zu TGF- $\beta$  zu erwarten, welcher sich in dieser Analyse allerdings nicht abzeichnet.

Interleukin-10 und TGF- $\beta$  können bei Patienten mit septischem Schock zu einer Immunparalyse führen [42]. Betrachtet man die monozytäre HLA-Expression so stellt man fest, dass unabhängig von der Subgruppen eine Verminderung dieser zu erkennen ist. Dabei ist bei Perforation, Peritonitis und SIRS/Sepsis eine stärkere Suppression zu erkennen als ohne diese Umstände. In einigen Studien wurde bei unkompliziertem Verlauf eine Normalisierung nach 7 Tagen beschrieben [50, 51]. Trotz kürzerem Beobachtungszeitraum kann diese Aussage unter Berücksichtigung des Verlaufs an den ersten fünf postoperativen Tagen nicht bestätigt werden. Andererseits wurden Normalisierungszeiträume von bis zu drei Wochen bei postoperativer Infektion beschrieben, bei verstorbenen Patienten erholte sich die postoperative Expression zu keinem Zeitpunkt [50]. Auch hier ist ein Vergleich aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums nicht eindeutig zu treffen.

Als nächstes wurde der perioperative Zeitraum näher betrachtet und die Werte am prä- und postoperativen Tag verglichen, sowie die Werte an Tag 0 und Tag 1 mit den bekannten Normwerten und Medianen der Kontrollgruppe.

Bei den proinflammatorischen Biomarkern wurden ohne Subgruppenanalyse sowie in allen Subgruppen vor der Operation und am ersten postoperativen Tag von der Norm abweichend höhere Werte gemessen. Diese waren in fast allen Subgruppen bei vorhandener Pathologie signifikant (außer Leukozyten bei Patienten mit Perforation und SIRS/Sepsis). Das Gleiche gilt insbesondere auch für Endotoxin. Dabei lässt sich beim Vergleich der unterschiedlichen Pathologien anhand der Höhe des bestimmten Wertes leider nicht unterscheiden, ob eine Perforation, eine Peritonitis oder schon eine SIRS/Sepsis vorliegt. Deswegen ist der diagnostische Mehrwert in Bezug zum Datenverlauf in diesem Zusammenhang in Frage zu stellen. Für Procalcitonin ist ein differentialdiagnostisches Potential in Bezug auf bakterielle Infektionen in mehreren Studien beschrieben worden [32, 52]. Durch den bakteriellen Ursprung des Endotoxins könnte man vermuten, dass auch dieser Werte eine Differentialdiagnose zwischen einer bakteriellen und nicht-bakteriellen Genese einer Erkrankung zulässt.

Regulatorische T-Zellen zeigen sowohl ohne als auch in allen Subgruppen präoperativ niedrigere Zellpopulationen als die Kontrollgruppe. Außerdem steigt die Zellzahl in allen Fällen postoperativ an. Allerdings ist dieser Anstieg in keinem Fall signifikant. In allen Subgruppen erkennt man einen postoperativen Anstieg bei vorhandener Perforation, Peritonitis oder SIRS/Sepsis auf Werte über denen der Kontrollgruppe. Grund dafür könnte die Krankheitsschwere oder auch das Ausmaß der Inflammation sein. So bestehen jeweils

auch höhere Werte für die proinflammatorischen Biomarker. Wie schon beschrieben kommt es bei *Saito et al.* zu einem Abfall der Treg-Zahl am ersten postoperativen Tag. Als Grund wird eine Verschiebung der regulatorischen T-Zellen in entzündetes Gewebe genannt [47]. Dabei geht aus den Beschreibungen nicht hervor ob es sich bei den untersuchten Patienten um inflammatorische Krankheitsbilder handelt. Geht man aber von einem „Homing“ der T-Zellen in entzündetem Gewebe aus, erklärt dies die präoperativ niedrigen Werte. Nach Beseitigung des Entzündungsherdens besteht nur noch die sterile Entzündung im Sinne des operativen Gewebeschadens sodass es zu einer Erhöhung der Tregs im peripheren Blut kommt. Außerdem kommt es nun, wie schon weiter oben erwähnt, zu einer antiinflammatorischen Gegenregulation, um eine überschießende Immunantwort zu verhindern. Bei Normwerten für Zellpopulationen werden, wie bei der Leukozytenzahl, auch ein unterer Grenzwert angegeben. Als Normwert der Treg-Populationsgröße wurde hier der Median der Kontrollgruppe gewählt. Aus diesem Grund kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob der präoperative Wert tatsächlich eine erniedrigte Treg-Zahl anzeigt. Dies gilt auch für einen oberen Grenzwert. Für eine genauere Aussage sollte auch hier ein Normintervall etabliert werden. Des Weiteren ist die Höhe der Treg-Zahl postoperativ nicht ausreichend um einen deutlichen Unterschied zu eben diesem Normalbereich einfach anzunehmen.

TGF- $\beta$  liegt ohne Subgruppen sowie in alle Subgruppen am präoperativen Tag 0 unterhalb des Medians der Kontrollgruppe. Bei den Patienten ohne spezifischer Pathologie steigt der Wert postoperativ sichtbar an. Dies ist bei Patienten mit Perforation, Peritonitis oder SIRS/Sepsis nicht zu beobachten. TGF- $\beta$  greift regulierend in die Immunantwort ein [38]. Dabei ist der postoperative Anstieg mit einer Gegenregulation zu erklären, um einer überschießenden proinflammatorischen Antwort entgegenzuwirken. Bei Patienten mit positiver Subgruppenzugehörigkeit könnte es aufgrund der Höhe des Gewebeschadens und der Schwere der Entzündung zu einer verlängerten Inflammation kommen. Ebenso ausschlaggebend könnte bei diesen Patienten das Operationsausmaß sein.

Auch die monozytäre HLA-DR-Expression ist direkt prä- und postoperativ erniedrigt. Bei Perforation, Peritonitis und SIRS/Sepsis sinkt diese nach der Operation sogar weiter ab. Bei Werten von <30 % der Expression kann von einer Immunparalyse gesprochen werden. Dieser Umstand lässt sich ebenfalls durch die Krankheitsschwere und das Ausmaß der Operation erklären [34]. In diesem Zusammenhang können die Patienten ohne Perforation, Peritonitis oder SIRS/Sepsis als nicht-immunparalysiert angesehen werden, denn es finden sich über den gesamten Beobachtungszeitraum Werte >30 % für die monozytären HLA-DR-Expression.

Im Gegensatz zum Zytokin TGF- $\beta$  welches präoperativ erniedrigt ist, wurden bei Interleukin-10 bei positiver Subgruppenzugehörigkeit präoperativ höhere Werte als in der Kontrollgruppe gemessen. Diese fallen nach Intervention am ersten postoperativen Tag ab, aber nicht unter das Niveau des Kontrollwertes. IL-10 ist ein sowohl antiinflammatorisches als auch immunmodulatorisches Zytokin [41]. Die präoperativ erhöhten Werte sind insofern als Gegenregulation zum Schutz vor Hyperinflammation zu interpretieren. Des Weiteren ist Interleukin-10 für die periphere Endotoxin-Toleranz verantwortlich [42]. So wird einem drohenden Endotoxin-Schock entgegengewirkt. Ebenso kommt es zu einer proinflammatorischen Modulation. Hierbei spielt die Erhöhung des phagozytotischen Potentials der Makrophagen eine Rolle, sowie die B-Zell-Reifung und die Beeinflussung ihrer Überlebensdauer [41]. Nach Operation ist nun der Entzündungsstimulus entfernt. Die Konzentration an Interleukin-10 nimmt somit ab. IL-10 und TGF- $\beta$  führen in Kombination im septischen Schock zu einer Immunparalyse [42]. Dieser Umstand ist hier nicht zu beobachten. Auch die formal immunparalysierten Patienten (monozytäre HLA-DR-Expression <30 %) zeigen einen gegenläufigen perioperativen Verlauf. Allerdings wurde bei keinem der hier eingeschlossenen Patienten ein septischer Schock beobachtet. Aus diesem Grund kann darüber keine Aussage getroffen werden.

Als letztes wurde untersucht, ob während des Beobachtungszeitraums Zusammenhänge zwischen den untersuchten Parametern und der Krankenhaus- bzw. Intensivverweildauer bestehen. Zunächst wurden die Korrelationen ohne Subgruppenbildung berechnet.

Präoperativ ergeben sich nur für Procalcitonin, Interleukin-6 und HLA-DR signifikante Zusammenhänge. PCT und IL-6 zeigen als proinflammatorische Marker eine positive Korrelation, das heißt hohe Werte gehen mit einem längeren stationärem Aufenthalt beziehungsweise einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation einher. Für HLA-DR verhält es sich umgekehrt. In diesem Fall ist eine geringere Expression assoziiert mit einer längeren Behandlungsdauer. So lassen diese Zusammenhänge eventuell auf die Schwere der Erkrankung schließen. Für die anderen pro- und antiinflammatorischen Parameter lässt sich dieser Umstand perioperativ nicht beobachten. Obwohl PCT auf eine bakterielle Genese der Erkrankung hinweisen kann [52], besteht für Endotoxin keine signifikante Korrelation. Wie schon beschrieben, ist die Kinetik der einzelnen Zytokine zu beachten. CRP zeigt postoperativ an Tag 2, Tag 3 und Tag 4 signifikante Korrelationen. Dabei muss allerdings erwähnt werden, dass bis zum dritten postoperativen Tag ein Anstieg des C-reaktiven Proteins als normal zu werten ist [46]. Aus diesem Grund ist die dargestellte positive Korrelation kritisch zu werten.

Interleukin-6 und PCT allerdings können postoperative infektiöse Komplikationen andeuten. Auch ist das Risiko eines komplikativen postoperativen Verlaufs bei erhöhtem IL-6 an Tag 1 um das Dreifache erhöht [46, 53]. Bezieht man sich hierbei nur auf die Verweildauer im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation, kann dies hier auch gezeigt werden. Geht man nun in die Analyse nach den Subgruppen Perforation, Peritonitis und SIRS/Sepsis, so erkennt man ebenfalls diese signifikanten Korrelationen von Interleukin-6 mit der Verweildauer im Krankenhaus sowie auf der Intensivstation. Dabei muss kritisch erwähnt werden, dass bei der Analyse nicht die Krankheitsschwere mitebezogen wurde. Wenn man also annimmt, dass primär kränkere Patienten auch höhere Entzündungswerte aufweisen, und eben diese Patienten vorrangig auf der Intensivstation behandelt werden, so ist es nicht verwunderlich, dass hierbei eine signifikante Korrelation besteht.

Interessant ist, dass es bei Patienten ohne Perforation, Peritonitis oder SIRS/Sepsis an Tag 1 eine signifikante negative Korrelation zwischen Endotoxin und der Krankenhausverweildauer besteht. Das kann bedeuten, dass es im Gegensatz zur positiven Subgruppenzugehörigkeit zu einer geringeren bakteriellen Translokation kommt. Somit kann indirekt auf eine geringere Krankheitsschwere geschlossen werden. Das bedeutet nicht, dass bei dieser Korrelation auf eine Art negativ-prädiktive Wertigkeit zu schließen ist. Hierzu sollten weitere Untersuchungen angestellt werden, ggf. durch die Messung von Endotoxin aus der Peritonealflüssigkeit.

Für die antiinflammatorischen Parameter lassen sich weder für die Krankenhausverweildauer noch für die Verweildauer auf der Intensivstation signifikante Korrelationen berechnen. Dies gilt auch für die Subgruppenanalyse. Auch Tendenzen lassen sich bei schwankenden Werten und nur sehr geringen Korrelationskoeffizienten nicht ableiten.

In Zusammenschau der dargestellten Ergebnisse muss bei jeglicher Interpretation bedacht werden, dass das Patientenkollektiv sehr klein ist und somit sowohl signifikante als auch nicht-signifikante Ergebnisse kritisch hinterfragt werden sollten.

Bei den hier dargelegten Ergebnissen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  angenommen. Dadurch ist die Irrtumswahrscheinlichkeit die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen ( $\alpha$ -Fehler) sehr gering. Dies gilt allerdings nur für das Testen einer Hypothese mit Hilfe eines Signifikanztests [54]. In dieser Studie wurden verschiedene Hypothesen an einem Datensatz getestet. Dadurch erhöht sich der  $\alpha$ -Fehler für die versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit, das heißt die Wahrscheinlichkeit mindestens eine der individuellen Nullhypothesen irrtümlich abzulehnen. Aus diesem Grund muss in solchen

Fällen das multiple Signifikanzniveau berechnet werden, da es in natura unrealistisch ist, dass alle einzelnen Nullhypothesen zutreffen (im Sinne des globalen Signifikanzniveaus). Das multiple Signifikanzniveau ist definiert als die maximale Wahrscheinlichkeit eine der Nullhypothesen fälschlicherweise abzulehnen, unabhängig vom Zutreffen der anderen Nullhypothesen. In verifizierenden Studien, in denen das globale oder multiple Signifikanzniveau überprüft werden soll, ist eine Adjustierung des Signifikanzniveaus zwingend erforderlich [54]. Daher muss an dieser Stelle verdeutlicht werden, dass es sich bei den hier dargestellten Ergebnissen um eine Exploration handelt und somit nur das Einhalten des lokalen Signifikanzniveaus erforderlich ist. Wie oben beschrieben ist es in dieser Konstellation möglich eine Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. In einem weiteren Schritt sollten die Ergebnisse verifiziert werden.

## 5. Zusammenfassung

Zur Untersuchung des perioperativen Verlaufs pro- und antiinflammatorischer Biomarker und deren Zusammenhang mit der Krankenhaus- sowie der Intensivverweildauer wurden in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Transplantationschirurgie des Klinikums der Universität München 17 Patienten mit operationspflichtigem akutem Abdomen untersucht. Als Proinflammationsmarker wurden die in der klinischen Routine etablierten Parameter C-reaktives Protein, Procalcitonin, Interleukin-6, sowie die Leukozytenzahl bestimmt. Des Weiteren wurde als zusätzlicher proinflammatorischer und nicht in der Akutdiagnostik verwendeter Parameter Endotoxin gemessen, ein in der Zellwand gramnegativer Bakterien vorkommendes Lipopolysaccharid. Als Antiinflammationsmarker wurde die Zahl der regulatorischen T-Zellen, TGF- $\beta$  und Interleukin-10 gemessen. Als Indikator für die immunmodulatorische Aktivität wurde die monozytäre HLA-DR-Expression herangezogen. Die Probenasservierung erfolgte an bis zu sechs konsekutiven Tagen, vom präoperativen Tag 0 an bis zum fünften postoperativen Tag. Die Bestimmung des Endotoxins, CRP, PCT, IL-6, der Leukozytenzahl, und der HLA-DR-Expression erfolgte etwa eine Stunde nach Blutentnahme. Die Bestimmung der weiteren Zytokine, sowie die Messung der Tregs, erfolgte nach Kryokonservierung zu einem späteren Zeitpunkt.

Es konnte gezeigt werden, dass gerade bei schweren Verläufen wie Perforationen, Peritonitis oder SIRS/Sepsis höhere Werte für die proinflammatorischen Zytokine gemessen werden können. Dieser Umstand ließ sich allerdings für Endotoxin nicht suffizient zeigen. Auch wenn in einzelnen Subgruppen Tendenzen zu erkennen sind, kann eine generelle Aussage über die Diskrimination zwischen Vorhandensein einer spezifischen Pathologie wie oben beschrieben alleinig anhand des Endotoxins nicht erwogen werden. Da die Kinetik denen der etablierten Parameter ähnelt, kann zwar nicht von einem alleinigen diagnostischen Mehrwert ausgegangen werden, jedoch ergibt sich hieraus eine Ergänzungsmöglichkeit, insbesondere auch durch die schnelle Durchführungsmöglichkeit des Testes.

Unter der Annahme, dass es nach Sanierung des proinflammatorischen Fokus zu einer Gegenregulation und somit zu einer vermehrten Antiinflammation kommt, konnte gezeigt werden, dass es bei unkomplizierten Verläufen (ohne Perforation, Peritonitis oder SIRS/Sepsis), zu einer Erhöhung der TGF- $\beta$ -Konzentration kommt. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei komplizierter Pathologie die Werte für TGF- $\beta$  auf konstant niedrigem Niveau. Dabei kam es zu keiner signifikanten Änderung der Zahl der regulatorischen T-Zellen. Es wurde angenommen, dass sich IL-10 und TGF- $\beta$  synergistisch zueinander verhalten und gemeinsam der Proinflammation regulatorisch gegenüber stehen. Dies ließ sich

nicht bestätigen. Vielmehr scheint Interleukin-10 in der akuten Phase der Entzündung begrenzend immunmodulatorisch zu wirken da es sein Maximum gleich den Proinflammationsmarkern präoperativ erreicht.

Bezüglich der Krankenhaus- und der Intensivverweildauer konnte ein signifikanter Zusammenhang mit den etablierten Entzündungsparametern gezeigt werden, genau wie mit der monozytären HLA-DR-Expression. Für Endotoxin besteht präoperativ kein Zusammenhang. Allerdings konnte gezeigt werden, dass ohne vorhandener Perforation, Peritonitis oder SIRS/Sepsis direkt postoperativ eine signifikante negative Korrelation mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes besteht. Allerdings lässt sich eine Konsequenz im Sinne einer Prädiktion daraus nicht ableiten, da der Infektfokus zu diesem Zeitpunkt schon saniert ist. Auch die Antiinflammationsmarker zeigen keine Korrelation mit der Krankenhausverweildauer und der Intensivverweildauer.

Zusammenfassend stellt sich der alleinige diagnostische Mehrwert für Endotoxin, TGF- $\beta$ , Interleukin-10 und der Zahl der regulatorischen T-Zellen in der Initialphase eines akuten Abdomens, bzw. der Akutphase einer operationspflichtigen intraabdominellen Infektion als fragwürdig dar. Allerdings besteht doch ein gewisser Stellenwert bei genauer Fragestellung, v.a. im postoperativen Setting und im individuellen Fall. Darum ist die Beschreibung der Antiinflammation zur Evaluierung der immunmodulatorischen Aktivität eines Patienten ebenso wichtig wie die Proinflammation. Darüber hinaus bietet die schnelle Durchführbarkeit des Endotoxin Activity Assays<sup>®</sup> einen Grund etablierte proinflammatorische Biomarker durch Endotoxin zu ergänzen und eine schnelle Diagnosestellung zu gewährleisten. Dabei sollten die Ergebnisse dieser Studie an einem größeren Patientengut über einen längeren Beobachtungszeitraum verifiziert werden um den Verlauf nach der direkt postoperativen Phase ebenfalls zu untersuchen.

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Lagebeziehungen der inneren Organe zum Peritoneum (nach [1]).	3
Tab. 2 Auswahl an Ursachen für ein akutes Abdomen [8].	5
Tab. 3 Dringlichkeiten bei operativer Therapie des akuten Abdomens [10].	6
Tab. 4 Differenzialdiagnosen nach Schmerzcharakter [10].	6
Tab. 5 Definitionen der Peritonitisformen nach [11-14].	8
Tab. 6 Komponenten des Immunsystems (nach [3]).	10
Tab. 7 Funktion des Komplementsystems.	11
Tab. 8 Ein- und Ausschlusskriterien.	25
Tab. 9 Verwendete Scores zur Patienten- bzw. Krankheitsevaluation.	25
Tab. 10 Übersicht über dokumentierte supportive Therapie.	26
Tab. 11 Pipettierschema Oberflächenfärbung.	31
Tab. 12 Pipettierschema intrazelluläre Färbung.	32
Tab. 13 Volumen der Stocklösung der Magnetic Beads.	34
Tab. 14 Volumen der Stocklösung des Detection Antibody.	34
Tab. 15 Volumen der Stocklösung von Streptavidin-PE.	34
Tab. 16 Normwerte für die bestimmten Routineparameter.	38
Tab. 17 Normwerte für die bestimmten pro- und antiinflammatorischen Parameter.	38
Tab. 18 Anzahl der Geschlechter, der einzelnen Erkrankungen, der Klassifikation und der Perforationen (gesamt n=17).	39
Tab. 19 Altersverteilung der Männer (n=12) und Frauen (n=5) (gesamt n=17).	39
Tab. 20 Anzahl der SIRS- (gesamt n=17) und Sepsis-Fälle (n=7).	40
Tab. 21 Anzahl der Patienten mit Peritonitis (gesamt n=17) und deren Ausprägung (n=12).	40
Tab. 22 Dauer der stationären Behandlung.	41
Tab. 23 Dauer der stationären Behandlung der Patienten mit SIRS, Sepsis, Perforation und Peritonitis.	41
Tab. 24 Anzahl der Behandlungen auf der Intensivstation.	41
Tab. 25 Dauer der Behandlung auf der Intensivstation.	42
Tab. 26 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH).	109
Tab. 27 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten ohne Peritonitis.	112
Tab. 28 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten mit Peritonitis.	113
Tab. 29 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten ohne Perforation.	118
Tab. 30 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten mit Perforation.	119
Tab. 31 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis.	125
Tab. 32 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Krankenhausverweildauer (KH) bei Patienten mit SIRS/Sepsis.	125
Tab. 33 Korrelationen der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU).	131
Tab. 34 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU) bei Patienten mit Peritonitis.	135
Tab. 35 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU) bei Patienten mit Perforation.	139
Tab. 36 Korrelation der untersuchten Parameter mit der Intensivverweildauer (ICU) bei Patienten mit SIRS/Sepsis.	142

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Mediansagittalschnitt durch den Körper mit Markierung der Peritonealhöhle und der mit ihr in Beziehung stehenden Organe [1].	3
Abb. 2 Drainageräume innerhalb der Peritonealhöhle (nach [1]).	4
Abb. 3 Differenzialdiagnosen nach abdomineller Schmerzlokalisierung [10]	7
Abb. 4 Differenzierungsschema Tregs (modifiziert nach [22],[20]).	15
Abb. 5 Struktur des Endotoxins [24].	17
Abb. 6 Signalkaskade im Monozyten nach Endotoxin-Bindung [14].	18
Abb. 7 Schema zur Blutentnahme und Datenerhebung.	26
Abb. 8 Pipettierschema Endotoxinmessung.	28
Abb. 9 Blutprobe eines Probanden im Vacutainer® vor (links) und nach (rechts) Zentrifugation.	29
Abb. 10 Pipettierschema der FACS-Messung der HLA-DR-Expression.	30
Abb. 11 Beispiel eines Scatterplots zur Quantifizierung der Tregs (Links: Detektion der Lymphozytenpopulation; Mitte: Detektion der CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> -Zellen; Rechts oben: Detektion der Tregs mit CD25lo; Rechts unten: Detektion der Tregs mit CD25hi)	33
Abb. 12 Standardverdünnungsreihe für BioPlex®. Jeder Standard stellt eine 4-fache Verdünnung des vorherigen Standards dar.	34
Abb. 13 Häufigkeitsverteilung der Werte von Endotoxin (links) und CRP (rechts) an Tag 0.	36
Abb. 14 Häufigkeitsverteilung der Werte von PCT (links) und IL-6 (rechts) an Tag 0.	36
Abb. 15 Häufigkeitsverteilung der Werte von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) an Tag 0.	37
Abb. 16 Häufigkeitsverteilung der Werte von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) an Tag 0.	37
Abb. 17 Häufigkeitsverteilung der Werte für Leukozyten an Tag 0.	37
Abb. 18 Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum (*p<0,05, +/- 2SEM).	42
Abb. 19 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum(*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).	43
Abb. 20 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).	44
Abb. 21 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum (*p<0,05, +/- 2SEM).	44
Abb. 22 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.	45
Abb. 23 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).	45
Abb. 24 Datenverlauf der Tregs über den Beobachtungszeitraum (+/- 2SEM).	46
Abb. 25 Datenverlauf von TGF-β über den Beobachtungszeitraum (+/- 2SEM).	46
Abb. 26 Datenverlauf von IL-10 über den Beobachtungszeitraum (+/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.	47
Abb. 27 Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM).	47
Abb. 28 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM).	48
Abb. 29 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM).	48
Abb. 30 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).	49
Abb. 31 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM).	49

Abb. 32 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	50
Abb. 33 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	50
Abb. 34 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	51
Abb. 35 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM).....	51
Abb. 36 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM).....	52
Abb. 37 Vergleich der Werte von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM). .....	52
Abb. 38 Vergleich der Werte der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).....	53
Abb. 39 Vergleich der Werte von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). .....	53
Abb. 40 Vergleich der Werte von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM).....	54
Abb. 41 Vergleich der Werte von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	54
Abb. 42 Vergleich der Werte von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).....	55
Abb. 43 Vergleich der Werte der Tregs über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM).....	55
Abb. 44 Vergleich der Werte von TGF- $\beta$ über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM). .....	56
Abb. 45 Vergleich der Werte von IL-10 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Peritonitis (+/- 2SEM).....	56
Abb. 46 Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	57
Abb. 47 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Perforation (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).....	58
Abb. 48 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	58
Abb. 49 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	59
Abb. 50 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ..	59
Abb. 51 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	60
Abb. 52 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	60
Abb. 53 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	61
Abb. 54 Datenverlauf von TGF- $\beta$ über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	61
Abb. 55 Vergleich der Werte von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	62

Abb. 56 Vergleich der Werte der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	62
Abb. 57 Vergleich der Werte von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	63
Abb. 58 Vergleich der Werte von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	63
Abb. 59 Vergleich der Werte von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.....	64
Abb. 60 Vergleich der Werte von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	64
Abb. 61 Vergleich der Werte der Tregs über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (+/- 2SEM). .....	65
Abb. 62 Vergleich der Werte von TGF-β über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (+/- 2SEM). .....	65
Abb. 63 Vergleich der Werte von IL-10 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) Perforation (+/- 2SEM). .....	66
Abb. 64 Datenverlauf von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	66
Abb. 65 Datenverlauf der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). .....	67
Abb. 66 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	68
Abb. 67 Datenverlauf von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	68
Abb. 68 Datenverlauf von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	69
Abb. 69 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	69
Abb. 70 Datenverlauf von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	70
Abb. 71 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	70
Abb. 72 Datenverlauf von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	71
Abb. 73 Vergleich der Werte von Endotoxin über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).....	71
Abb. 74 Vergleich der Werte der Leukozyten über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).....	72
Abb. 75 Vergleich der Werte von CRP über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). .....	72
Abb. 76 Vergleich der Werte von PCT über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	73
Abb. 77 Vergleich der Werte von IL-6 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	73
Abb. 78 Vergleich der Werte von HLA-DR über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). .....	74

Abb. 79 Vergleich der Werte der Tregs über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).....	74
Abb. 80 Vergleich der Werte von TGF- $\beta$ über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).....	75
Abb. 81 Vergleich der Werte von IL-10 über den Beobachtungszeitraum bei Patienten ohne (blau) und mit (grün) SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).....	75
Abb. 82 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU, **p<0,01, +/- 2SEM). ....	76
Abb. 83 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normalwert (Bereich zwischen roten Linien=4,0-11,0 G/l, *p<0,05, +/- 2SEM). ....	76
Abb. 84 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl, **p<0,01, +/- 2SEM). ....	77
Abb. 85 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml, **p<0,01, +/- SEM). ....	77
Abb. 86 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml, **p<0,01, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	78
Abb. 87 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100%, **p<0,01, +/- 2SEM). ....	78
Abb. 88 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76%, +/- 2SEM). ....	79
Abb. 89 Vergleich von TGF- $\beta$ an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml, **p<0,1, +/- 2SEM).....	79
Abb. 90 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml, +/- 2SEM). ....	80
Abb. 91 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). ....	81
Abb. 92 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten mit Peritonitis (**p<0,01, +/- 2SEM). ....	81
Abb. 93 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). ....	82
Abb. 94 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). ....	82
Abb. 95 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). ....	83
Abb. 96 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). ....	83
Abb. 97 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten ohne Peritonitis (+/- 2SEM). ....	84
Abb. 98 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). ....	84
Abb. 99 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). ....	85
Abb. 100 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,49 pg/ml) bei Patienten mit Peritonitis (**p<0,01, +/- 2SEM).....	85
Abb. 101 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (100 %) bei Patienten ohne Peritonitis (*p<0,05, +/- 2SEM). ....	86
Abb. 102 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (100 %) bei Patienten mit Peritonitis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).....	86

Abb. 103 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4 <sup>+</sup> ) bei Patienten ohne Peritonitis(+/- 2SEM). .....	87
Abb. 104 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4 <sup>+</sup> ) bei Patienten mit Peritonitis(+/- 2SEM). .....	87
Abb. 105 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten ohne Peritonitis(*p<0,05, +/- 2SEM). .....	88
Abb. 106 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten mit Peritonitis(**p<0,01, +/- 2SEM).....	88
Abb. 107 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten ohne Peritonitis (+/- 2SEM). .....	89
Abb. 108 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten mit Peritonitis (+/- 2SEM).....	89
Abb. 109 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM)..	90
Abb. 110 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten ohne Perforation (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).....	90
Abb. 111 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten mit Perforation (+/- 2SEM).....	91
Abb. 112 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten ohne Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	91
Abb. 113 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	92
Abb. 114 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten ohne Perforation (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).....	92
Abb. 115 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	93
Abb. 116 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten ohne Perforation (+/- 2SEM). .....	93
Abb. 117 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	94
Abb. 118 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten ohne Perforation (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	94
Abb. 119 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	95
Abb. 120 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten ohne Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM). .....	95
Abb. 121 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4 <sup>+</sup> ) bei Patienten mit Perforation (+/- 2SEM). .....	96
Abb. 122 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4 <sup>+</sup> ) bei Patienten ohne Perforation (**p<0,01, +/- 2SEM).....	96
Abb. 123 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten mit Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM). .....	97
Abb. 124 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten ohne Perforation (*p<0,05, +/- 2SEM).....	97
Abb. 125 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten mit Perforation (+/- 2SEM). .....	98
Abb. 126 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten ohne Perforation (+/- 2SEM).....	98

Abb. 127 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).	99
Abb. 128 Vergleich von Endotoxin an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=0,15 RLU) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).	99
Abb. 129 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).	100
Abb. 130 Vergleich der Leukozyten an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=4,0-11,0 G/l) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (**p<0,01, +/- 2SEM).	100
Abb. 131 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).	101
Abb. 132 Vergleich von CRP an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,49 mg/dl) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).	101
Abb. 133 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).	102
Abb. 134 Vergleich von PCT an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=0,09 ng/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).	102
Abb. 135 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 pg/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM). Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt.	103
Abb. 136 Vergleich von IL-6 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (rote Linie=5,89 ng/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, **p<0,01, +/- 2SEM).	103
Abb. 137 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).	104
Abb. 138 Vergleich von HLA-DR an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Normwert (100 %) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (**p<0,01, +/- 2SEM).	104
Abb. 139 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4 <sup>+</sup> ) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).	105
Abb. 140 Vergleich der Tregs an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=5,76 % der CD4 <sup>+</sup> ) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).	105
Abb. 141 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).	106
Abb. 142 Vergleich von TGF-β an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=70517,45 pg/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (*p<0,05, +/- 2SEM).	106
Abb. 143 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten mit SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).	107
Abb. 144 Vergleich von IL-10 an Tag 0 und Tag 1 in Bezug zum Median der Kontrollgruppe (rote Linie=38,59 pg/ml) bei Patienten ohne SIRS/Sepsis (+/- 2SEM).	107
Abb. 145 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.	109
Abb. 146 Korrelation von Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.	110
Abb. 147 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0. Zur besseren Darstellung wurde bei IL-6 (rechts) eine logarithmische Skala gewählt.	110
Abb. 148 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.	111
Abb. 149 Korrelation von TGF-β (links) und IL-10 (rechts) mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0.	111
Abb. 150 Korrelation von Endotoxin mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.	114

Abb. 151 Korrelation der Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.....	114
Abb. 152 Korrelation von CRP mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis. ....	115
Abb. 153 Korrelation von PCT mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis. ....	115
Abb. 154 Korrelation von IL-6 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis. Zur besseren Darstellung wurde bei der rechten Grafik eine logarithmische Skala gewählt. ....	116
Abb. 155 Korrelation von HLA-DR mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.....	116
Abb. 156 Korrelation der Tregs mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.....	117
Abb. 157 Korrelation von TGF- $\beta$ mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Peritonitis.....	117
Abb. 158 Korrelation von IL-10 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis. ....	118
Abb. 159 Korrelation von Endotoxin mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. ....	120
Abb. 160 Korrelation der Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. ....	120
Abb. 161 Korrelation von CRP mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. ....	121
Abb. 162 Korrelation von PCT mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. ....	121
Abb. 163 Korrelation von IL-6 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	122
Abb. 164 Korrelation von HLA-DR mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne Perforation.....	122
Abb. 165 Korrelation der Tregs mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. ....	123
Abb. 166 Korrelation von TGF- $\beta$ mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. ....	123
Abb. 167 Korrelation von IL-10 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) Perforation. ....	124
Abb. 168 Korrelation von Endotoxin mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. ....	126
Abb. 169 Korrelation von CRP mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. ....	127
Abb. 170 Korrelation von PCT mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. ....	127
Abb. 171 Korrelation von IL-6 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. Zur besseren Darstellung wurde eine logarithmische Skala gewählt. ....	128
Abb. 172 Korrelation der Leukozyten mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. ....	128
Abb. 173 Korrelation von HLA-DR mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. ....	129
Abb. 174 Korrelation der Tregs mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit SIRS/Sepsis.....	129

Abb. 175 Korrelation von TGF- $\beta$ mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. ....	130
Abb. 176 Korrelation von IL-10 mit der Krankenhausverweildauer an Tag 0 bei Patienten ohne (links) und mit (rechts) SIRS/Sepsis. ....	130
Abb. 177 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0. ....	132
Abb. 178 Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0. ....	132
Abb. 179 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0. Zur besseren Darstellung wurde bei IL-6 (rechts) eine logarithmische Skala gewählt. ....	133
Abb. 180 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0. ....	133
Abb. 181 Korrelation von TGF- $\beta$ (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0. ....	134
Abb. 182 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit Peritonitis. ....	136
Abb. 183 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis. Bei IL-6 wurde zur besseren Darstellung eine logarithmische Skala gewählt. ....	136
Abb. 184 Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis. ....	137
Abb. 185 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis. ....	137
Abb. 186 Korrelation von TGF- $\beta$ (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Peritonitis. ....	138
Abb. 187 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation. ....	139
Abb. 188 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation. Bei IL-6 wurde zur besseren Darstellung eine logarithmische Skala gewählt. ....	140
Abb. 189 Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation. ....	140
Abb. 190 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation. ....	141
Abb. 191 Korrelation von TGF- $\beta$ (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei Patienten mit Perforation. ....	141
Abb. 192 Korrelation von Endotoxin (links) und CRP (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis. ....	142
Abb. 193 Korrelation von PCT (links) und IL-6 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis. Zur besseren Darstellung wurde bei IL-6 (rechts) eine logarithmische Skala gewählt. ....	143
Abb. 194 Korrelation der Leukozyten mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis. ....	143
Abb. 195 Korrelation von HLA-DR (links) und Tregs (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis. ....	144
Abb. 196 Korrelation von TGF- $\beta$ (links) und IL-10 (rechts) mit der Intensivverweildauer an Tag 0 bei mit SIRS/Sepsis. ....	144

## Literaturverzeichnis

1. Wurzinger, L.J.A., G., *Duale Reihe Anatomie*. 2010: Thieme.
2. Hall, J.C., et al., *The pathobiology of peritonitis*. Gastroenterology, 1998. 114(1): p. 185-96.
3. Behrends, J.C., *Duale Reihe Physiologie*. 2010: Thieme.
4. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. 1992. Chest, 2009. 136(5 Suppl): p. e28.
5. Gallinaro, R.N. and H.C. Polk, Jr., *Intra-abdominal sepsis: the role of surgery*. Baillieres Clin Gastroenterol, 1991. 5(3 Pt 1): p. 611-37.
6. Stolte, M., Rüschoff, J, Klöppel, G, *Pathologie ; Bd.: Verdauungstrakt und Peritoneum*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
7. Elder, J.M., *The Acute Abdomen: A Clinical Study*. Can Med Assoc J, 1915. 5(2): p. 85-92.
8. Henne-Bruns, D.D., Michael und Kremer, Bernd (Hrsg.), *Duale Reihe Chirurgie*. 2007: Thieme.
9. Siewert, J.R.u.S., Hubert J. (Hrsg.), *Chirurgie: mit integriertem Fallquiz*. 2012: Springer Berlin Heidelberg.
10. Henne-Bruns, D.u.a., *Duale Reihe - Chirurgie*. 2012: Thieme.
11. Halpern, S.D., et al., *An official American Thoracic Society/American Association of Critical-Care Nurses/American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine policy statement: the Choosing Wisely(R) Top 5 list in Critical Care Medicine*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. 190(7): p. 818-26.
12. Zhao, H., et al., *An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition*. Crit Care Med, 2012. 40(6): p. 1700-6.
13. Berger, D. and K. Buttenschoen, *Management of abdominal sepsis*. Langenbecks Arch Surg, 1998. 383(1): p. 35-43.
14. Pieracci, F.M. and P.S. Barie, *Management of severe sepsis of abdominal origin*. Scand J Surg, 2007. 96(3): p. 184-96.
15. *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med, 1992. 20(6): p. 864-74.
16. Jawad, I., I. Luksic, and S.B. Rafnsson, *Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality*. J Glob Health, 2012. 2(1): p. 010404.
17. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Med, 2007. 33(4): p. 606-18.
18. Schmidt, R.F.L., Florian und Heckmann, Manfred (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
19. Speckmann, E.-J.H., Jürgen und Köhling, Rüdiger (Hrsg.), *Physiologie*. 2008: Urban & Fischer.
20. Fehervari, Z. and S. Sakaguchi, *Development and function of CD25+CD4+ regulatory T cells*. Curr Opin Immunol, 2004. 16(2): p. 203-8.
21. Chatila, T.A., *Role of regulatory T cells in human diseases*. J Allergy Clin Immunol, 2005. 116(5): p. 949-59; quiz 960.

22. Fehervari, Z. and S. Sakaguchi, *CD4+ Tregs and immune control*. Journal of Clinical Investigation, 2004. 114(9): p. 1209-17.
23. Venet, F., et al., *Regulatory T cell populations in sepsis and trauma*. J Leukoc Biol, 2008. 83(3): p. 523-35.
24. Rensing, H., [*Endotoxins. Pathogenetic meaning of sepsis*]. Anaesthesist, 2003. 52 Suppl 1: p. S7-S13.
25. Romaschin, A.D., et al., *A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence*. J Immunol Methods, 1998. 212(2): p. 169-85.
26. Damas, P., et al., *Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity*. Ann Surg, 1992. 215(4): p. 356-62.
27. Hack, C.E., et al., *Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis*. Blood, 1989. 74(5): p. 1704-10.
28. Jones, S.A., *Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6*. J Immunol, 2005. 175(6): p. 3463-8.
29. Meyer, Z.C., J.M. Schreinemakers, and L. van der Laan, *The value of C-reactive protein and lactate in the acute abdomen in the emergency department*. World J Emerg Surg, 2012. 7(1): p. 22.
30. Kaya, B., et al., *The diagnostic value of D-dimer, procalcitonin and CRP in acute appendicitis*. Int J Med Sci, 2012. 9(10): p. 909-15.
31. Nargis, W., M. Ibrahim, and B.U. Ahamed, *Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient*. Int J Crit Illn Inj Sci, 2014. 4(3): p. 195-9.
32. Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. 39(2): p. 206-17.
33. Weiss, G., W. Steffanie, and H. Lippert, [*Peritonitis: main reason of severe sepsis in surgical intensive care*]. Zentralbl Chir, 2007. 132(2): p. 130-7.
34. Tschaikowsky, K., et al., *Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients*. Crit Care Med, 2002. 30(5): p. 1015-23.
35. Wu, J.F., et al., *Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis*. Crit Care, 2011. 15(5): p. R220.
36. Hershman, M.J., et al., *Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient*. Br J Surg, 1990. 77(2): p. 204-7.
37. Palladino, M.A., et al., *The transforming growth factor-betas. A new family of immunoregulatory molecules*. Ann N Y Acad Sci, 1990. 593: p. 181-7.
38. Letterio, J.J. and A.B. Roberts, *Regulation of immune responses by TGF-beta*. Annu Rev Immunol, 1998. 16: p. 137-61.
39. Blobel, G.C., W.P. Schiemann, and H.F. Lodish, *Role of transforming growth factor beta in human disease*. N Engl J Med, 2000. 342(18): p. 1350-8.
40. Taylor, A.W., *Review of the activation of TGF-beta in immunity*. J Leukoc Biol, 2009. 85(1): p. 29-33.
41. Mosser, D.M. and X. Zhang, *Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine*. Immunol Rev, 2008. 226: p. 205-18.
42. Grutz, G., *New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression*. J Leukoc Biol, 2005. 77(1): p. 3-15.
43. Moore, K.W., et al., *Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor*. Annu Rev Immunol, 2001. 19: p. 683-765.

44. Buttenschoen, K., et al., *Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery*. Am J Surg, 2001. 181(1): p. 36-43.
45. Yildirim, O., et al., *The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy*. J Invest Surg, 2006. 19(6): p. 345-52.
46. Adamina, M., et al., *Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery*. Br J Surg, 2015. 102(6): p. 590-8.
47. Saito, Y., et al., *Regulatory T cells in the blood: a new marker of surgical stress*. Surg Today, 2013. 43(6): p. 608-12.
48. Kuhlhorn, F., et al., *Foxp3+ regulatory T cells are required for recovery from severe sepsis*. PLoS One, 2013. 8(5): p. e65109.
49. Johnston, C.J., et al., *TGF-beta in tolerance, development and regulation of immunity*. Cell Immunol, 2015.
50. Das, U., *HLA-DR expression, cytokines and bioactive lipids in sepsis*. Arch Med Sci, 2014. 10(2): p. 325-35.
51. Sista, F., et al., *Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis*. World J Gastrointest Surg, 2013. 5(4): p. 73-82.
52. Yang, S.K., et al., *Significance of serum procalcitonin as biomarker for detection of bacterial peritonitis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Infect Dis, 2014. 14: p. 452.
53. Rettig, T.C., et al., *Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery*. Ann Surg, 2015.
54. R. Bender, S.L., A. Ziegler, *Multipltes Testen*. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. 132: p. e26-e29.

## Abkürzungsverzeichnis

AB	Blutgruppen-Antigene A und B
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Version II
APC	Antigen-presenting Cells
art.	Arteriell
Bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
CSB	Cell Staining Buffer
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4
DC	Dendritic Cell, Dendritische Zelle
DMSO	Dimethylsulfoxid
EAA®	Endotoxin Activity Assay
etc.	et cetera
FACS	Fluorescence activated cell sorting
FKS	Fetales Kälberserum
FMO	Fluorescence Minus One
FOXP3	Forkhead Box P3
FSC	Forward Scatter Channel
GCS	Glasgow Coma Scale
GITR	Glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene
Glc	Glucose
Hkt	Hämatokrit
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
ISO	Isotypen
ISO-AF488	Isotyp Alexa Flour 488
ISO-APC	Isotyp Allophycocyanin
ISO-PE	Isotyp Phycoerythrin
ISO-PerCP/Cy5.5	Isotyp Peridinin Chlorophyll/Cyanin 5.5
K.-Koeff.	Spearman-Korrelationskoeffizient
Krea	Kreatinin
LAL	Limulus-Amöbozyten-Lysat
LMU	Ludwig Maximilians Universität
LPB	Lipopolysaccharid-bindende Protein
LPS	Lipopolysaccharid, Endotoxin
MFI	Mittlere Fluoreszenzaktivität
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minuten
ml	Milliliter
MPI	Mannheimer Peritonitis Index
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCT	Procalcitonin

## Abkürzungsverzeichnis

---

RLU	Relative Light Units
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom
s.o.	siehe oben
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
sog.	sogenannte
s.u.	siehe unten
SSC	Side Scatter Channel
Tab.	Tabelle
TGF- $\beta$	Transforming-growth-factor- $\beta$
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TLR	Toll-like Rezeptor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Treg	Regulatorische T-Zelle
v.a.	vor allem
z.B.	Zum Beispiel
ZVK	Zentraler Venenkatheter

## Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Eugen Faist für die Ermöglichung der Dissertation sowie der wissenschaftlichen Unterstützung bei der Umsetzung.

Ebenso danke ich meiner Laborleitung Dipl. Trophologin Cornelia Limbach für die Unterstützung im Labor bei der Durchführung der Experimente.

Im Weiteren danke ich Julia Reger, Sven Schallhorn, Alena Sint und Rebecca Lutz für die kollegiale sowie freundschaftliche Zusammenarbeit sowie Zuwendung auch über die Arbeit im Labor hinaus.

Ich danke Herrn Dr. med. Florian Bösch für die Betreuung während der Zeit der Verschriftlichung der Doktorarbeit und dessen konstruktive Kritik.

Ferner danke ich Frau Silvia Marth. Sie hat als „gute Seele“ der Arbeitsgruppe bis zuletzt immer unsere Interessen vertreten und sich für unsere Belange eingesetzt. Auch wenn das ein oder andere Mal ein sehr langer Atem von Nöten war.

Dank an Hans-Jürgen Barth sowie Dipl. Lebensmittelchemikerin Carmen Weigand für die Entdeckung des ein oder anderen Rechtsschreibfehlers.

Ebenso danke meinem Großvater Sanitätsrat Dr. med. dent. Herbert Frank. Durch ihn habe ich die Freude und das Interesse an der Medizin entdeckt. Ich habe von seinen Erfahrungen und seinem Rat viel lernen können.

Ich danke meinen Eltern Iris und Harald Frank für deren Fürsorge und Unterstützung. Dass Ihr mir die Möglichkeit gegeben habt den Weg zu bestreiten, den ich heute gehe, kann nicht in Gold aufgewogen werden. Auch wenn dieser nicht immer leicht war habt Ihr mir über alle Hürden hinweg geholfen, und wenn dies nicht möglich war, mit eurer Zuneigung und eurem Rat beigestanden, damit ich diese selbst überwinden kann. Ich liebe euch.

Als letztes danke ich meiner Ehefrau Jasmin Frank. Du bist immer an meiner Seite und stärkst mich in allem was ich tue. Du hast mir geholfen wenn die Hürden zu groß schienen, Du hast mitgefiebert und Dich mitgefremt, Du hast mich immer wieder aufgebaut. Dass Du bei mir bist gibt mir jeden Tag neue Kraft. Ich liebe Dich.

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben

---

Geburtsdatum/-ort 16. November 1987 in Bad Kreuznach, Rheinland-Pfalz  
Nationalität deutsch  
Familienstand verheiratet, keine Kinder

### Ausbildung

---

12/2014 **Erhalt der Approbation**

11/2014 **Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**

10/2010 – 11/2014 **Studium der Humanmedizin, Klinik**  
Ludwig-Maximilians-Universität München

- Praktisches Jahr:
  - Klinik für AVTGT der LMU
  - Medizinische Klinik I und II der LMU
  - Klinik für Anästhesiologie der LMU
- Famulaturen:
  - Chirurgische Poliklinik A, Chirurgische Klinik und Poliklinik der LMU - Campus Großhadern, Chefarzt Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Walter Jauch (zweimalig)
  - Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie des Klinikums Dritter Orden, Chefarzt Dr. med. Detlef Krenz
  - Klinik für Nieren-, Hochdruck- und Rheumakrankheiten des Klinikums München-Schwabing, Chefarzt Prof. Dr. med. Johannes Mann

Titel der Dissertation:  
*„Beschreibung der perioperativen immunoinflammatorischen Situation bei Patienten mit akutem Abdomen mit Hilfe von pro- und antiinflammatorischen Biomarkern“*  
AG Sepsis, Trauma, Inflammation,  
Leitung Prof. Dr. med. Eugen Faist

02. September 2010 **Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**  
Ludwig-Maximilians-Universität München

10/2008 – 09/2010 **Studium der Humanmedizin, Vorklinik**  
Ludwig-Maximilians-Universität München

04/2007 – 07/2007 **Ausbildung zum Rettungssanitäter**  
Bildungsinstitut des Deutschen Roten Kreuzes Mainz

03/2007 **Abitur**  
Gymnasium an der Stadtmauer, Bad Kreuznach  
Leistungskurse: Biologie, Englisch, Erdkunde

---

**Beruflicher Werdegang**

---

- Seit 02/2015 **Klinik für Allgemein-, Viszeral- Gefäß- und Transplantationschirurgie, Klinikum der Universität München**  
Anstellung als Assistenzarzt
- 03/2013 – 11/2014 **ATOS-Klinik, München**  
Arbeit als erste und zweite OP-Assistenz in den Bereichen orthopädische Chirurgie und plastische Chirurgie
- 01/2008 – 06/2013 **DRK Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe gGmbH, Bad Kreuznach**  
Tätigkeit als Rettungssanitäter in den Bereichen Rettungsdienst (RTW, NEF) und Krankentransport (NAW, KTW)
- 04/2007 - 12/2007 **Zivildienst**  
DRK Rettungsdienst Rheinhessen-Nahe gGmbH, Bad Kreuznach

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Beschreibung der perioperativen immunoinflammatorischen Situation bei Patienten mit akutem Abdomen mit Hilfe von pro- und antiinflammatorischen Biomarkern“

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

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

Alexander Harald Ralf Frank, geb. 16.11.1987 in Bad Kreuznach

München, den 18.07.2016