

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,  
Anästhesiologisch-operative Intensivstation C1  
Direktor Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski, FRCA

**Interleukin 22: Ein Marker der primären Immunantwort  
bei Patienten mit schwerer Sepsis**  
Eine klinisch-experimentelle Studie

Dissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Lara Madalena Just  
aus Heidelberg

Frankfurt am Main, 2010



Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,  
Anästhesiologisch-operative Intensivstation C1  
Direktor Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski, FRCA

**Interleukin 22: Ein Marker der primären Immunantwort  
bei Patienten mit schwerer Sepsis**  
Eine klinisch-experimentelle Studie

Dissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Lara Madalena Just  
aus Heidelberg

Frankfurt am Main, 2010

Dekan:	Prof. Dr. Josef M. Pfeilschifter
Referent:	PD Dr. med. Dipl.- Ing. Heimo Wissing
Korreferent:	Prof. Dr. med. Wolf Otto Bechstein
Tag der mündlichen Prüfung:	04.10.2010

Und wie klein kann ein Feuer sein,  
das einen großen Wald in Brand steckt.

*Das neue Testament ,  
Jakobus, 3:5*

Für meine Familie.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>11</b>
1.1	Hintergrund .....	11
1.2	Bedeutung von Zytokinen.....	13
1.2.1	IL-22 .....	14
1.2.2	Th-17-Zellen.....	17
1.2.3	Interleukin-6 .....	17
1.2.4	Interleukin-10 .....	18
1.2.5	PCT.....	19
1.3	Sepsis.....	20
1.3.1	Definition.....	21
1.3.2	Pathophysiologie .....	21
1.3.3	Kontroversität der Zytokine in der Sepsis .....	22
1.3.4	Diagnostik.....	23
1.3.5	Diagnosekriterien.....	24
1.3.6	Abdominelle Sepsis .....	25
1.3.7	RIFLE-Kriterien .....	26
1.4	Abdominalchirurgische Patienten .....	27
1.4.1	Partiellen Duodenopankreatektomie .....	28
1.4.2	Pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD) .....	28
1.4.3	duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion .....	29
1.5	Lebertransplantation .....	29
1.5.1	MELD-Score (Model for end-stage liver disease) .....	29
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>31</b>
2.1	Studiendesign .....	31
2.2	Patientenkollektiv und Auswahlkriterien .....	32
2.2.1	Septische Patienten .....	32
2.2.2	Viszeralchirurgische Eingriffe (CAB).....	33
2.2.3	Lebertransplantierte Patienten .....	34
2.3	Material und Methoden .....	35
2.3.1	Abnahmeschema der Blutproben.....	35
2.3.2	Aufarbeitung der Proben .....	37
2.3.3	Vitalparameter und weitere Datenerhebung.....	37
2.4	Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (ELISA) zur Bestimmung der IL-22-Serumkonzentrationen .....	39
2.4.1	Testprinzip .....	39
2.4.2	Material.....	40
2.4.3	Substanzen .....	42
2.4.4	Durchführung .....	42
2.5	Statistische Analyse .....	43
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>45</b>
3.1	Gruppe Sepsis .....	45
3.1.1	Patientenkollektiv – Charakteristika.....	45
3.1.2	Gründe für den Ausschluss von Patienten .....	46

3.1.3	IL-22 in der Gesamtgruppe Sepsis .....	47
3.1.4	Detaillierte Betrachtung präoperativer IL-22 Werte >170pg/ml und <20pg/ml <sup>49</sup>	
3.1.5	Kinetik von IL-22 in der Gesamtgruppe der Sepsis.....	50
3.1.6	IL-22 in den Subgruppen der Sepsis.....	55
3.1.7	Sepsis mit pulmonalem Fokus.....	56
3.1.8	Korrelation zwischen Entzündungswerten und IL-22.....	58
<b>3.2</b>	<b>Gruppe CAB .....</b>	<b>60</b>
3.2.1	Patientenkollektiv – Charakteristika.....	60
3.2.2	Gründe für den Ausschluss von Patienten.....	61
3.2.3	IL-22 in der Gesamtgruppe CAB .....	62
3.2.4	IL-22 Kinetik bei CAB .....	63
3.2.5	IL-22 in den Subgruppen.....	65
3.2.6	Korrelationen von IL-22 mit Entzündungsparametern.....	66
<b>3.3</b>	<b>Gruppe Lebertransplantation .....</b>	<b>68</b>
3.3.1	Patientenkollektiv- Charakteristika .....	68
3.3.2	Gründe für den Ausschluss von Patienten.....	69
3.3.3	IL-22 in der Gesamtgruppe LTX.....	71
3.3.4	IL-22 Kinetik bei LTX .....	73
3.3.5	IL-22 in Subgruppen LTX.....	75
3.3.6	Korrelationen von Entzündungsparametern und IL-22 bei LTX .....	81
3.3.7	IL-22, MELD-Score und Überleben.....	82
<b>3.4</b>	<b>IL-22 und dessen Ausscheidung.....</b>	<b>86</b>
<b>3.5</b>	<b>Überleben .....</b>	<b>86</b>
3.5.1	Überleben der Gruppe Sepsis .....	86
3.5.2	Überleben der Gruppe LTX.....	87
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>89</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion Studiendesign und -durchführung .....</b>	<b>90</b>
<b>4.2</b>	<b>IL-22 Inflammations- oder Infektionsparameter? .....</b>	<b>92</b>
<b>4.3</b>	<b>IL-22 in der Sepsis .....</b>	<b>93</b>
4.3.1	Verhalten von IL-22 in der Sepsis.....	93
4.3.2	Kinetik von IL-22 in der Sepsis.....	94
4.3.3	IL-22 in den Subgruppen abdominelle und pulmonale Sepsis .....	95
4.3.4	Klinische Bedeutung sehr hoher IL-22 Werte.....	98
<b>4.4</b>	<b>IL-22 bei CAB .....</b>	<b>99</b>
4.4.1	Perioperatives Verhalten von IL-22 bei abdominalchirurgischen Patienten 99	
4.4.2	IL-22 in den Subgruppen.....	99
<b>4.5</b>	<b>IL-22 bei LTX .....</b>	<b>100</b>
4.5.1	Perioperatives Verhalten von IL-22 bei LTX.....	100
4.5.2	Kinetik von IL-22 bei LTX .....	101
4.5.3	Septische Patienten nach Lebertransplantation .....	102
4.5.4	LTX – Gruppen eingeteilt nach zugrunde liegender Erkrankung .....	103
4.5.5	Der MELD-Score .....	104
4.5.6	Überleben.....	105
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>106</b>

<b>6</b>	<b><i>Abstract</i></b> .....	<b>109</b>
<b>7</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>111</b>
<b>8</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>112</b>
<b>9</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>124</b>
<b>9.1</b>	<b>IL-22 Sepsis Gesamt</b> .....	<b>124</b>
9.1.1	IL-22 Sepsis- abdominelle Sepsis .....	124
9.1.2	IL-22 Sepsis- pulmonale Sepsis .....	125
9.1.3	IL-6 Sepsis gesamt .....	125
<b>9.2</b>	<b>CAB-Patienten</b> .....	<b>126</b>
9.2.1	Eingeteilt nach Genese .....	127
9.2.2	IL-6 CAB gesamt .....	127
<b>9.3</b>	<b>LTX-Patienten</b> .....	<b>128</b>
9.3.1	IL-22 LTX- ohne Inflammation .....	129
9.3.2	IL-22 LTX- bei Sepsis .....	129
9.3.3	IL-22 LTX eingeteilt nach Genese .....	130
9.3.4	IL-6 LTX gesamt .....	130
<b>10</b>	<b><i>Curriculum vitae</i></b> .....	<b>132</b>



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Expression von IL-22R1 in verschiedenen humanen Geweben.....	14
Abbildung 2: Signalkaskade von IL-22.....	15
Abbildung 3: Formel zur Berechnung des MELD-Score.....	30
Abbildung 4: 3-Monats-Sterblichkeit in Abhängigkeit vom MELD-Score.....	30
Abbildung 5: Leeres Pipettierschema.....	40
Abbildung 6: Pipettierschema zum Anlegen der Standardreihe.....	41
Abbildung 7: Pipettierschema mit aufgetragener Standardreihe.....	41
Abbildung 8: IL-22 präoperativ Vergleich Sepsis vs. CAB.....	48
Abbildung 9: IL-22 präoperativ abdominelle Sepsis vs. CAB.....	48
Abbildung 10: IL-22 Werte >170pg/ml in der Gesamtgruppe der Sepsis.....	49
Abbildung 11: IL-22 Verlauf in der Gesamtgruppe der Sepsis.....	51
Abbildung 12: detaillierte Darstellung eines exemplarischen IL-22 Verlaufs (Nr. 50).....	52
Abbildung 13: detaillierte Darstellung eines exemplarischen IL-22 Verlaufs (Nr. 71).....	52
Abbildung 14: atypische IL-22 Verläufe.....	53
Abbildung 15: IL-22 Zeitpunkt 1- abdominelle Sepsis vs. Pulmonale Sepsis.....	55
Abbildung 16: IL-22 präoperativ in den Subgruppen der Sepsis.....	56
Abbildung 17: IL-22 Zeitpunkt 1- pulmonale Sepsis vs. CAB.....	57
Abbildung 18: Korrelation von IL-22 und Leukozyten- postoperativ.....	58
Abbildung 19: Korrelation von IL-22 mit IL-6- am 1. Tag postoperativ.....	59
Abbildung 20: IL-22 prä- vs. postoperativ bei CAB-Patienten.....	62
Abbildung 21: IL-22 prä- und postoperativ bei CAB-Patienten.....	63
Abbildung 23: exemplarischer IL-22 Verlauf eines CAB-Patienten.....	65
Abbildung 25: Korrelation von IL-22 und pH-Wert- postoperativ bei CAB-Patienten.....	67
Abbildung 26: Korrelation von IL-22 und Leukozyten- postoperativ bei CAB-Patienten.....	68
Abbildung 27: IL-22 prä- und postoperativ bei LTX-Patienten.....	71
Abbildung 28: IL-22 prä- und postoperativ bei LTX-Patienten.....	72
Abbildung 29: IL-22 präoperativ LTX vs. CAB.....	73
Abbildung 30: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten.....	74
Abbildung 31: exemplarischer IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten (Nr. 94).....	75
Abbildung 32: IL-22 zum Zeitpunkt 1 LTX ohne Sepsis vs. CAB.....	77
Abbildung 33: IL-22 zum Zeitpunkt 1 LTX ohne Sepsis vs. LTX mit Sepsis.....	78
Abbildung 34: IL-22 zum Zeitpunkt 1 septische LTX vs. abdominelle Sepsis.....	79

Abbildung 35: IL-22 in den Subgruppen der LTX.....	80
Abbildung 36: Korrelation von IL-22 und Leukozyten .....	81
Abbildung 37: Korrelation von IL-22 und CRP .....	82
Abbildung 38: Korrelation von IL-22 und MELD-Score.....	83
Abbildung 39: MELD $\leq$ 30 und MELD $>$ 30 vs. Präoperative IL-22 Werte .....	84
Abbildung 40: 1-Jahres-Überleben vs. MELD.....	85
Abbildung 41: 1-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von präoperativem IL-22 bei LTX- Patienten .....	88

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: IL-22 und seine Wirkungen bei verschiedenen Erkrankungen .....	16
Tabelle 2: Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis und schwere Sepsis (ACCP/SCCM 1992) .....	25
Tabelle 3: RIFLE-Kriterien .....	27
Tabelle 4: Abnahmeschema der Blutproben nach Amendment vom 20.10.2005 .....	36
Tabelle 5: neues Abnahmeschema der Blutproben nach Amendment von 07.02.2007 .....	38
Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpatienten .....	45
Tabelle 7: Demographische, Erkrankungs- und Operationscharakteristika der abdominellen Sepsispatienten.....	47
Tabelle 8: IL-22 Verlauf in der Gesamtgruppe der Sepsis.....	51
Tabelle 9: Vergleich von IL-22 zum Zeitpunkt 1 in den Subgruppen der Sepsis .....	55
Tabelle 10: Demographische, Erkrankungs- und Operationscharakteristika der CAB- Patienten .....	61
Tabelle 11: IL-22 Werte prä- und postoperativ bei CAB-Patienten.....	62
Tabelle 12: IL-22 Verlauf bei CAB-Patienten .....	64
Tabelle 13: Patientengliederung nach der Genese der CAB-Patienten .....	65
Tabelle 14: Erkrankungs- und Operationsspektrum der Lebertransplantierten; .....	70
Tabelle 15: IL-22 prä- und postoperativ bei LTX-Patienten.....	71
Tabelle 16: IL-22 präoperativ LTX vs. CAB .....	72
Tabelle 17: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten .....	74
Tabelle 18: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten ohne Inflammation .....	76
Tabelle 19: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten mit Sepsis .....	78
Tabelle 20: Der LTX zugrundeliegende Erkrankungen und deren IL-22 Werte .....	80

Tabelle 21: IL-22 bei MELD $\leq$ 30 und $>$ 30 .....	83
Tabelle 22: detaillierte Auflistung der Patienten mit einem MELD-Score $>$ 30.....	84
Tabelle 23: IL-22 Werte präoperativ bei MELD.....	85
Tabelle 24: 28-Tage-Überleben und IL-22.....	86
Tabelle 25: 1-Jahres-Überleben und IL-22 bei LTX.....	87
Tabelle 26: IL-22 Werte und 1-Jahres-Überleben.....	87
Tabelle 27: Vergleich der Ergebnisse mit bisheriger Literatur .....	95

## Abkürzungsverzeichnis

ACCP:	American College of Chest Physicians
ADQI:	Acute Dialysis Quality Initiative
ANP:	Atriales Natriuretisches Peptid
ANV:	akutes Nierenversagen
APP:	akute Phase Protein
BNP:	Brain Natriuretisches Peptid
CAB:	Centrum für abdominelle Chirurgie
CD:	Cluster of differentiation
CRP:	C-reaktives Protein
CSF:	Colonie stimulierender Faktor
CTP:	Child-Turcotte-Pugh Score
DNA:	Desoxyribonukleinsäure
ETDA:	Etylendiamintetraacetat
GCS:	Glaskow-Coma-Scale
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HBV:	Hepatitis B-Virus
HCC:	Hepatocelluläres Carzinom
HCV:	Hepatitis C-Virus
HNPCC:	hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom
ICG:	Indocyaningrün
IFABP:	Intestinal Fatty Acid Binding Protein
IL:	Interleukin
IL-22:	Interleukin 22
IL-22BP:	Interleukin 22-bindendes Protein
IL-22R:	Interleukin 22-Rezeptor
INR:	International Normalized Ratio
LBP:	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LPS:	Lipopolysaccharid
LTX:	Lebertransplantation
MALT:	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MELD:	Model for end-stage liver disease
NASH:	Nichtalkoholische Steatohepatitis

NET:	Neuroendokriner Tumor
MOV:	Multiorganversagen
NO:	Stickstoffmonoxid
NT-ProBNP:	N-Terminales Pro Brain-Natriuretisches Peptid
PCR:	Polymerase Chain Reaktion
PCT:	Procalcitonin
PPPD:	Pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie
RASS:	Richmond Agitation Sedation Scale
RIFLE:	Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD (End Stage Renal Disease)
SCCM:	Society of Critical Care Medicine
SIRS:	systemic inflammatory response syndrome
SOAP:	Sepsis Occurrence in the Acutely ill Patient
STAT:	Signal Transducers and Activators of Transcription
TIPS:	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TNF:	Tumornekrosefaktor
UO:	Urinausscheidung (-output)
VASS:	Vasopressin bei schwerer Sepsis
ZVK:	Zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Patienten auf chirurgischen Intensivstationen der westlichen Welt unterliegen einem sehr hohen Risiko an nosokomialen Infektionen zu erkranken, die häufig über die Sepsis zum Tode führen. Die Sepsis ist die Haupttodesursache auf nichtkardiologischen Intensivstationen und trägt bedeutend zur postoperativen Morbidität und Mortalität nach viszeralchirurgischen Eingriffen bei (Emmanuel, Weighardt et al. 2005). Bei stagnierenden Mortalitätsraten ist die Inzidenz der Sepsis in den letzten Jahren mit mehr als 1,5 Millionen in der westlichen Welt pro Jahr stetig gestiegen (Dombrovskiy, Martin et al. 2007). Die Therapie der schweren Sepsis stellt heutzutage eine der größten Herausforderungen dar. Trotz großer Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der Sepsis und verbesserter therapeutischer Ansätze, haben sich die Mortalitätsraten des septischen Schocks mit 40-60% in den letzten 20 Jahren kaum verändert (Rangel-Frausto, Pittet et al. 1995; Schoenberg, Weiss et al. 1998; Dombrovskiy, Martin et al. 2007). Der Zeitpunkt der Diagnose und die damit frühzeitig eingeleitete kausale und supportive Therapie ist die entscheidende Determinante der Letalität. Es gibt derzeit keinen Parameter der allein zur Diagnose der Sepsis führen kann.

Zur Detektion einer Infektion stehen unterschiedliche Laborparameter zu Verfügung. In der klinischen Routinediagnostik werden hauptsächlich das C-reaktive Protein (CRP), die Leukozytenzahl mit dem Differentialblutbild und die Messung der Körpertemperatur als Indikatoren einer Infektion bestimmt. Diese Parameter zeichnen sich jedoch durch eine geringe Spezifität aus und können auch durch nichtinfektiologische Ursachen wie Operationstraumata, autoimmunologische und chronische Erkrankungen beeinflusst werden. Das seit 1993 bekannte Procalcitonin (PCT) erleichterte mit seiner Spezifität für bakterielle Infektionen die Differenzierung zwischen viralen und durch Bakterien verursachte Infektionen (Gendrel, Assicot et al. 1996; Gendrel and Bohuon 1997) und stellt mit Interleukin-6 einen wichtigen Grundstein in der Sepsisdiagnostik dar. Ein weiteres Problem in der Frühdiagnostik der schweren Sepsis ist die Latenz mit der die verschiedenen Parameter reagieren und sich dadurch die Sepsis nicht früh genug diagnostizieren lässt.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob bei Patienten mit schwerer Sepsis oder im septischen Schock die Bestimmung von Interleukin-22 eine frühe Detektion der

Sepsis ermöglicht und damit durch eine frühzeitige therapeutische Intervention die schlechten Überlebensraten der septischen Patienten positiv beeinflusst werden können.

Zusammenfassend sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie verhält sich IL-22 bei Patienten mit schwerer Sepsis als Marker der primären Immunantwort?
  - a. Wird IL-22 durch die Sepsis hochreguliert?
  - b. Gibt es Unterschiede in den Gruppen der abdominalen Sepsis und pulmonalen Sepsis?
  - c. Wie ist der Verlauf von IL-22 in den ersten 5 Tagen?
  - d. Korreliert IL-22 in der Sepsis mit anderen klinischen Daten und infektiologischen Parametern?
2. Spielt IL-22 als Marker der primären Immunantwort nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen eine Rolle?
  - a. Wie ist der Normalwert von IL-22 bei viszeralchirurgischen Tumorpatienten?
  - b. Wird IL-22 durch ein operatives Trauma beeinflusst?
  - c. Wie ist der Verlauf von IL-22 in den ersten 5 Tagen postoperativ?
  - d. Korreliert IL-22 perioperativ mit anderen klinischen Daten und infektiologischen Parametern?
3. Wie verhält sich IL-22 bei immunsupprimierten Lebertransplantierten perioperativ?
  - a. Wird IL-22 durch die Immunsuppression verändert?
  - b. Wie ist der Verlauf von IL-22 in den ersten 5 Tagen nach Transplantation?
  - c. Korreliert IL-22 bei diesem Patientengut mit anderen klinischen Daten wie dem präoperativen MELD-Score oder infektiologischen Parametern?
4. IL-22: Ein Parameter der Infektion oder Inflammation?

## 1.2 Bedeutung von Zytokinen

Zytokine sind eine strukturell heterogene Gruppe von kleinen (< 60kD) Glykoproteinen, die im menschlichen Organismus einen hohen Stellenwert in der Regulation der Immunreaktion besitzen. Als Regulatorproteine sind Zytokine Botenstoffe der interzellulären Kommunikation des Immunsystems. Sie sind in der Lage Entzündungsreaktionen zu modulieren, die Produktion von Antikörpern zu stimulieren und stellen damit einen effektiven Schutzmechanismus des Körpers dar. Sie aktivieren die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten, sowie die Proliferation von Granulozyten, Makrophagen und vielen anderen Zellen. Zytokine unterscheiden sich stark in ihren Ursprungsquellen, Angriffsziele und Funktionen. Produziert werden sie von einer großen Anzahl verschiedener Zelltypen, aber hauptsächlich von Makrophagen und Monozyten (Gabay and Kushner 1999)

Zytokine sind hydrophile Signalstoffe, die durch Bindung an Oberflächenrezeptoren, eine Signalkaskade in Gang setzen und somit die Transkription spezifischer Gene bewirken. Sie wirken pro-, sowie antiinflammatorisch. Ihre Wirkungen können autokrin, endokrin und parakrin erfolgen. Im Allgemeinen wirken Zytokine in sehr geringen Konzentrationen und haben relativ kurze Halbwertszeiten.

Der Zytokinspiegel im Blut korreliert mit dem systemischen Aktivierungszustand des Immunsystems als Folge einer sofortigen Reaktion auf ein Geschehen des Immunsystems. Alle bakteriellen Infektionen führen zu einer mehr oder weniger starken Produktion von Zytokinen und anderen akute Phase Proteinen (APP) (Gendrel, Raymond et al. 1999). Man unterscheidet prinzipiell zwischen:

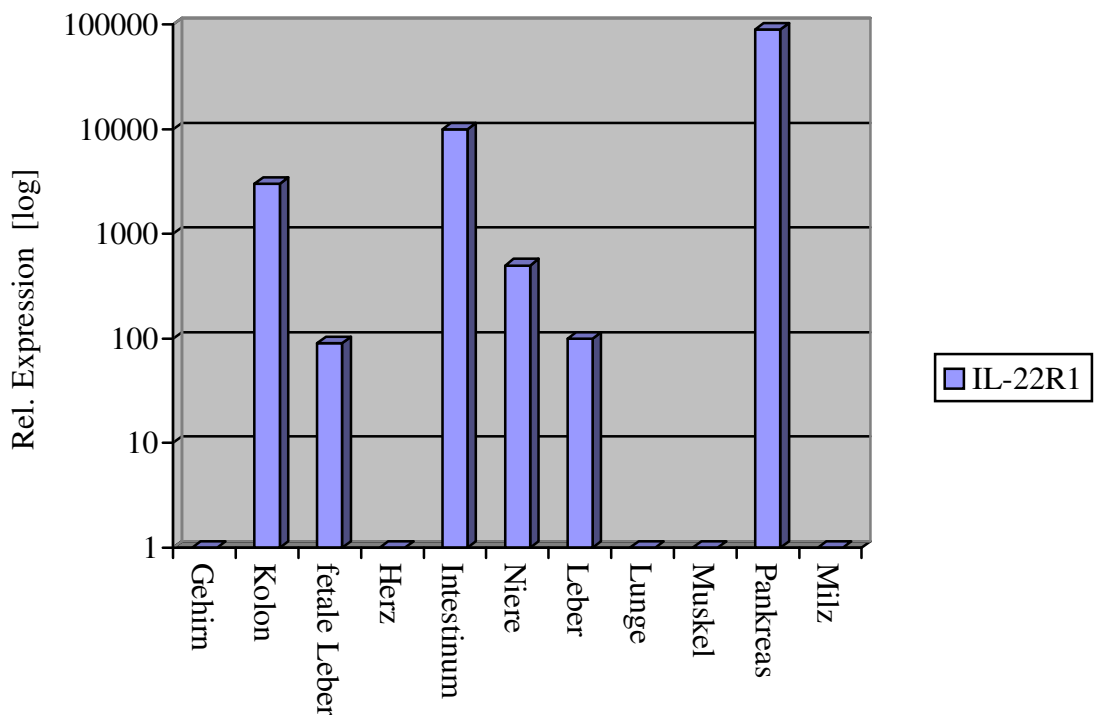
- Interferonen,
- Tumornekrosefaktoren alpha und beta,
- Koloniestimulierende Faktoren (CSF) und
- Interleukinen.

Diese Zytokingruppe wird im Folgenden besprochen.



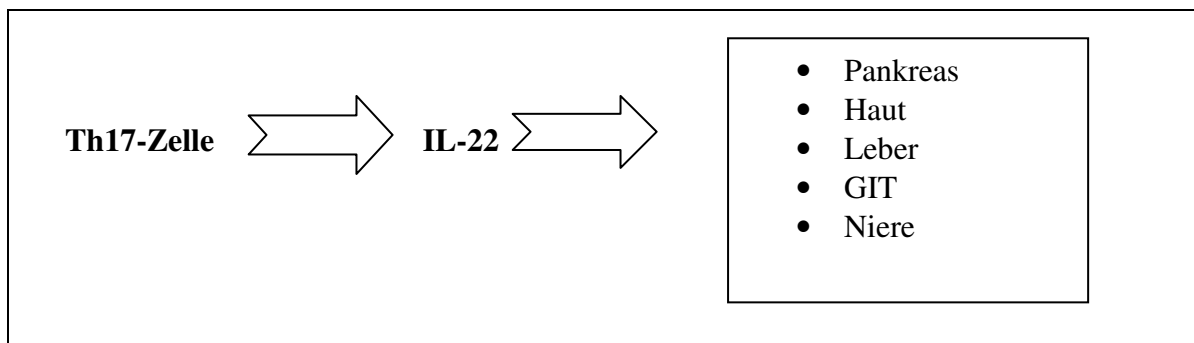
### 1.2.1 IL-22

Interleukin-22 ist ein kürzlich entdecktes Zytokin, welches Mitglied der wachsenden Interleukin-10-Familie ist (Dumoutier, Louahed et al. 2000; Xie, Aggarwal et al. 2000). IL-22 gleicht zu 22% der Aminosäuresequenz von IL-10 (Kotenko 2002). Diese strukturelle Ähnlichkeit und der gemeinsame Gebrauch der IL-10R2-Rezeptorkette ist Grund für die Eingliederung von IL-22 in die IL-10-Familie. Besondere Verwandtschaft findet sich außerdem zu Interleukin-6, sowohl biochemisch als auch funktionell. Gleichwohl bedeutendster Unterschied von IL-22 und IL-6 ist die reduzierte Expression von IL-22R1 auf Immunzellen und damit die Unfähigkeit von IL-22, Leukozyten zu aktivieren. Damit ist IL-22 nicht wie andere Interleukine ein Kommunikator zwischen Immunzellen und regt auch nicht die Produktion oder Aktivierung von Abwehrzellen an, sondern fördert vielmehr die unspezifische Abwehr der Gewebe. Eine besondere Rolle übernimmt es somit bei der Vermittlung zwischen Leukozyten und Epithelzellen (Wolk and Sabat 2006).



**Abbildung 1: Expression von IL-22R1 in verschiedenen humanen Geweben**  
(Aggarwal, Xie et al. 2001)

IL-22 wird vorwiegend von aktivierten T-Zellen, Mastzellen und natürlichen Killerzellen produziert (Dumoutier, Van Roost et al. 2000; Wolk, Kunz et al. 2002; Wolk, Kunz et al. 2004). Neuere Daten weisen darauf hin, dass die Hauptsynthesequelle eine spezielle Gruppe von CD4+-T-Zellen, die Th17-Zelle (siehe 1.2.2) ist (Chung, Yang et al. 2006; Liang, Tan et al. 2006)



**Abbildung 2: Signalkaskade von IL-22**

Der Wirkmechanismus entfaltet sich über das Binden an einen heterodimeren Rezeptorkomplex, bestehend aus IL-22R1 und der oben bereits erwähnten gemeinsamen IL-10R2 Rezeptorkette (Xie, Aggarwal et al. 2000; Kotenko, Izotova et al. 2001). Da IL-10R2 von vielen verschiedenen Zellen gebildet wird, ist die Expression von IL-22R1 der limitierende Faktor in der IL-22 Signalkaskade. Weder ruhende, noch aktive Immunzellen exprimieren IL-22R1 oder reagieren auf IL-22. Es sind die Epithelzellen von Haut, Niere, Verdauungs- und Respirationstrakt, die als Hauptangriffsort von IL-22 nachgewiesen wurden (siehe Abbildung) (Aggarwal, Xie et al. 2001; Kotenko, Izotova et al. 2001; Wolk, Kunz et al. 2004; Ikeuchi, Kuroiwa et al. 2005; Wolk and Sabat 2006). In den Hepatozyten von Ratten aktiviert IL-22 nach Bindung an den dazugehörigen Rezeptor STAT1, STAT3 und STAT5 und wirkt über die Induktion mitogen-aktivierter Proteinkinasen in verschiedenen Zellprozessen wie der Apoptose und der Angiogenese (Dumoutier, Van Roost et al. 2000; Xie, Aggarwal et al. 2000; Dumoutier, Leemans et al. 2001; Kotenko, Izotova et al. 2001; Lejeune, Dumoutier et al. 2002; Boniface, Bernard et al. 2005).

Ähnlich dem Interleukin-6, ist auch Interleukin-22 ein sowohl pro-, als auch anti-inflammatorisch wirkendes Zytokin. So verändert sich die Rolle von IL-22 in der Inflammation je nach Zielgewebe. Proinflammatorische Aktivitäten konnten von IL-22 während T-Zell-vermittelter chronisch entzündlicher Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (Ikeuchi, Kuroiwa et al. 2005), dem M.Crohn (Boniface,

Bernard et al. 2005; Brand, Beigel et al. 2006) und der Psoriasis (Whittington, Armstrong et al. 2004; Boniface, Bernard et al. 2005; Wolk, Witte et al. 2006; Zheng, Danilenko et al. 2007) nachgewiesen werden, wobei die Konzentrationen mit der Schwere der Erkrankung korrelierten. Auch die Akanthose, sowie Hautentzündungen werden über IL-22 vermittelt (Nagalakshmi, Rascle et al. 2004). Die Expression von IL-22R1 konnte auch in den Epithelzellen der Lunge nachgewiesen werden (Whittington, Armstrong et al. 2004). Dies lässt mutmaßen, dass IL-22 bei der pulmonalen Inflammation eine wichtige Rolle spielt (Dumoutier, Van Roost et al. 2000; Aggarwal, Xie et al. 2001; Wolk and Sabat 2006).

	<b>proinflammatorisch</b>	<b>Antiinflammatorisch</b>
Rheumatoide Arthritis (Ikeuchi, Kuroiwa et al. 2005)	X	X
M. Crohn (Brand, Beigel et al. 2006)	X	
Colitis ulcerosa (Sugimoto, Ogawa et al. 2008)		X
Psoriasis (Zheng, Danilenko et al. 2007)	X	
Pulmonale Inflammation (Whittington, Armstrong et al. 2004)	X	
Akute Hepatitis (Radaeva, Sun et al. 2004)		X

**Tabelle 1: IL-22 und seine Wirkungen bei verschiedenen Erkrankungen**

Interleukin-22 induziert die Expression von Akute-Phase-Proteinen in vitro, sowie in vivo (Dumoutier, Van Roost et al. 2000; Aggarwal, Xie et al. 2001) und triggert die Produktion proinflammatorischer Zytokine und Defensine in Keratinozyten (Wolk, Kunz et al. 2004; Boniface, Bernard et al. 2005; Wolk, Witte et al. 2006) und intestinalen Epithelzellen (Brand, Beigel et al. 2006). Eine protektive Aktivität von IL-22 wurde erstmals 2004 im Rahmen von Mausmodellen der T-Zell-vermittelten experimentellen Hepatitis (Radaeva, Sun et al. 2004; Zenewicz, Yancopoulos et al. 2007) und 2008 bei der Colitis ulcerosa (Sugimoto, Ogawa et al. 2008) beobachtet.

Die Funktion von IL-22 wird weiterhin von dem IL-22-bindenden Protein (IL-22BP) reguliert, welches als ein natürlicher Antagonist von IL-22 zu wirken scheint

(Dumoutier, Lejeune et al. 2001; Kotenko, Izotova et al. 2001; Wolk, Kunz et al. 2004; Zheng, Danilenko et al. 2007). Sowohl IL-22, als auch IL-22BP, werden von Lipopolysaccharid (LPS) in vivo induziert (Weiss, Wolk et al. 2004).

In neusten Studien fand man zusätzliche Effekte von IL-22 in vitro in der Induktion antimikrobieller Peptide in Keratinozyten oder Zytokinen von Kolonmyofibroblasten (Andoh, Zhang et al. 2005; Liang, Tan et al. 2006). Aufgrund dieser Ansätze widmeten wir uns in unserer Studie den Wirkungen von IL-22 in vivo während der akuten bakteriellen Sepsis.

### **1.2.2 Th-17-Zellen**

Th-17-Lymphozyten erscheinen, wichtig in der Pathogenese verschiedener entzündlicher Erkrankungen zu sein. Sie sind eine Zelllinie proinflammatorischer CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen, die charakteristischerweise Interleukin-17 produzieren (Weaver, Harrington et al. 2006). Th-17-Zellen exprimieren eine Reihe an weiteren Zytokinen, unter ihnen auch, wie in 1.2.1 schon erwähnt, Interleukin-22, ein IL-10-Familienmitglied. Kürzlich wurde bestätigt, dass Th-17-Zellen sogar höhere Konzentrationen an IL-22 produzieren, als es von Th1- und 2-Helferzellen beobachtet wurde (Liang, Tan et al. 2006). Ähnlich wie IL-17A, wird auch die Expression von IL-22 durch TGF- $\beta$  (transforming growth factor) zusammen mit IL-6 und anderen proinflammatorischen Zytokinen hervorgerufen (Bettelli, Carrier et al. 2006; Mangan, Harrington et al. 2006). IL-17 und IL-22 werden hochreguliert bei Patienten mit chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie der Psoriasis, den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der rheumatoiden Arthritis (Wolk, Kunz et al. 2004; Andoh, Zhang et al. 2005; Liang, Tan et al. 2006).

### **1.2.3 Interleukin-6**

Interleukin-6 ist ein proinflammatorisch wirkendes Interleukin mit pleiotropen biologischen Effekten. Es besitzt ein Molekulargewicht von 20.000 Dalton. Wirkweise ist allen voran die Induktion von akute-Phase-Proteinen wie das CRP und ebenso das Wachstum, sowie die Proliferation und Differenzierung von B-Zellen und Vorläufern

von Leukozyten. Vorwiegend wird es von CD4+-T-Zellen, Monozyten, Mastzellen und dendritischen Zellen produziert.

Eine bedeutende Rolle spielt IL-6 in der Entstehung, der Pathogenese und dem Outcome des SIRS (systemic inflammatory response syndrome) (Hack, De Groot et al. 1989; Waage, Brandtzaeg et al. 1989). Plasmaspiegel sind dauerhaft erhöht (bis zu 500.000pg/ml) bei septischen Patienten und korrelieren mit signifikant erhöhter Mortalität ab einer Konzentration von 1000pg/ml (Damas, Ledoux et al. 1992). Durch seinen schnellen Anstieg bei Entzündungsreaktionen, bereits 24 Stunden vor dem CRP, und seinen schnellen Abfall bei gesunkener Entzündungsaktivität ist IL-6 ein dynamischer Monitoringparameter und ein wichtiger diagnostischer Frühparameter der Sepsis. Die IL-6 Halbwertszeit liegt bei unter einer Stunde, während es beim CRP 48 Stunden sind. Unter normalen Umständen kann IL-6 nur in geringen Mengen (ca. 1-3 pg/ml) (Yamamura, Yamada et al. 1998) im Serum gesunder Individuen nachgewiesen werden. Jedoch können unter bestimmten Bedingungen, z.B. nach großen Operationen die IL-6-Spiegel in den ersten Tagen bis auf 30-1800 pg/ml ansteigen (Sakamoto, Arakawa et al. 1994). Hohe IL-6 Konzentrationen korrelieren nach Leberresektion mit niedrigen postoperativen Transaminasen und einem verbesserten Outcome. (Clavien, Camargo et al. 1996)

#### **1.2.4 Interleukin-10**

IL-10 ist ein antiinflammatorisch wirkendes Protein mit einem Gewicht von 35.000 Dalton bestehend aus 160 Aminosäuren. Es ist zusammen mit TGF- $\beta$  (transforming growth factor), IL-4 und IL-13 eines der wichtigsten antientzündlichen Zytokine (Cartmell, Ball et al. 2003). In verschiedenen Phasen der Immunaktivierung wird es von Th2-Zellen, Monozyten und B-Zellen produziert. IL-10 unterbindet die Produktion diverser proinflammatorischer Zytokine, wie IL-2, IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$ , (Howard and O'Garra 1992) und hemmt die Funktion von Th1-Zellen und Makrophagen. Zugleich stimuliert es Monozyten, Makrophagen, Neutrophile und T-Zellen (Llopart, Lombardi et al. 1997; Moore, de Waal Malefyt et al. 2001), sowie die Immunglobulinproduktion in B-Zellen. Somit induziert IL-10 ein Abklingen der Entzündung und eine Rückkehr der Integrität des Gewebes (Opal and DePalo 2000). Interleukin-10 ist ein wesentlicher Immunmodulator im Intestinaltrakt und kann bei Abwesenheit zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa führen. Dabei

erfolgt die IL-10 Ausschüttung im Vergleich zu anderen Zytokinen verzögert, das Maximum wird erst nach 24-48 Stunden erreicht (de Waal Malefyt, Abrams et al. 1991).

### **1.2.5 PCT**

Wie oben erwähnt ist Procalcitonin (PCT) ein seit 1993 bekanntes akute-Phase-Protein, welches einen entscheidenden Fortschritt in der Diagnostik der Sepsis ermöglicht. Es erfasst im Gegensatz zu herkömmlichen Entzündungsparametern systemische bakterielle Infektionen und wird nur geringfügig von viralen Infektionen beeinflusst (Gendrel, Assicot et al. 1996; Gendrel and Bohuon 1997). PCT hilft nicht nur in der Differenzierung zwischen bakteriellen und viralen Infektionen, sondern auch bei der Einteilung SIRS und Sepsis (Aouifi, Piriou et al. 2000; Boeken, Feindt et al. 2000).

PCT ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Protein. Bei gesunden Patienten spielt PCT eine Rolle als Vorläufermolekül des in den C-Zellen der Schilddrüse produzierten Calcitonins, weshalb bei gesunden Probanden kaum PCT im Blutkreislauf zu messen ist (Braithwaite 1998; Meisner 2000). Während sowohl TNF- $\alpha$ , als auch IL-6, die Zytokine, die primär an der Initialisierung der Entzündungskaskade beteiligt sind, von zirkulierenden Zellen produziert werden, wird PCT, dessen Synthese stark von diesen Zytokinen abhängig ist, nicht von zirkulierenden Zellen produziert wird (Monneret, Laroche et al. 1999). Der Ursprung des PCT ist unklar, da sich auch bei thyreoidektomierten Patienten im Rahmen der Sepsis deutliche PCT-Erhöhungen gefunden wurde und folglich die Schilddrüse in diesem Fall nicht als Produktionsstätte in Frage kommt (Assicot, Gendrel et al. 1993). Am ehesten scheint unter anderem die Leber Hauptproduktionsstätte von Procalcitonin während der Sepsis zu sein (Nijsten, Olinga et al. 2000).

PCT kann innerhalb 3-4 Stunden nach Beginn einer Sepsis als Reaktion auf bakterielle Endotoxine und als Peak nach 6 Stunden im Blut gemessen werden. Seine Halbwertszeit liegt bei 24-30 Stunden und kann noch immer im Blut nachgewiesen werden, wenn TNF- $\alpha$  und IL-6 lange verschwunden sind. Die Anstiegskinetik des PCT ist gegenüber der Interleukine nur wenig verzögert und reagiert im Vergleich zum CRP wesentlich schneller.

Werte unter 0,5ng/ml im Plasma oder Serum sind als normal anzusehen. Ab einer

Konzentration von 1,0ng/ml ist von einer systemisch-bakteriellen Infektion auszugehen. Es sind Konzentrationen bis zu 1000ng/ml möglich.

Dies zeigt, dass PCT in der Sepsis eine wichtige Vermittlerrolle besitzt (Dandona, Nix et al. 1994). Nachweislich korreliert PCT mit der Schwere einer Infektion und steigt von der Sepsis bis zum septischen Schock in seinen Konzentrationen stetig an. (Harbarth, Holeckova et al. 2001)

### **1.3 Sepsis**

Die Sepsis ist immer noch ein Hauptgrund für postoperative Morbidität und Mortalität nach abdominalchirurgischen Operationen (Emmanuel, Weighardt et al. 2005). Die Inzidenz der Sepsis beläuft sich auf etwa 50-95 Fälle pro 100.000 Menschen pro Jahr. Aktuell wird eine jährlich steigende Inzidenzrate von ungefähr 9% beschrieben. Die Prävalenz der Sepsis liegt bei etwa 23%. Schwere Sepsis und septischer Schock sind zu etwa 10% Ursache der Verlegungen auf die Intensivstation. Nach der KHK und dem Herzinfarkt, belegt die Sepsis den dritten Platz in der Todesursachenstatistik der Intensivstationen (Dombrovskiy, Martin et al. 2007; Engel, Brunkhorst et al. 2007). Die Mortalität beträgt in der Sepsis 16%, in der schweren Sepsis 20% und steigt im septischen Schock bis auf 46% (Rangel-Frausto, Pittet et al. 1995). Vor allem Patienten, die einem höheren Alter angehören und immunkompromitierte Patienten sind gefährdet (Angus and Wax 2001; Annane, Aegerter et al. 2003; Martin 2003). Insbesondere bei diesen Patientenkollektiven stieg in den letzten Jahren die Anzahl invasiver Eingriffe.

Die Sepsis mit pulmonalem Fokus nimmt mit 68% den höchsten Stellenwert ein, gefolgt von der abdominalen Sepsis mit 22% (Vincent, Sakr et al. 2006). Bekannt ist, dass der Darm im septischen Geschehen eine zentrale Rolle spielt. Im Rahmen der Sepsis kann durch Störungen in der Mikrozirkulation die mukosale und vaskuläre Integrität beeinflusst werden und damit eine Translokation von Bakterien vom Darmlumen in den Blutkreislauf ermöglichen. Die fäkale Peritonitis stellt die häufigste Ursache des septischen Schocks auf chirurgischen Intensivstationen dar (McLauchlan, Anderson et al. 1995; Schoenberg, Weiss et al. 1998).

### **1.3.1 Definition**

Die Sepsis wird nach Schweregrad des Syndroms in unterschiedliche Stadien eingeteilt. Man spricht von der Bakteriämie, wenn Erreger im Blut nachgewiesen werden, ohne dass eine systemische Entzündungsreaktion besteht. Von einem SIRS, dem systemic inflammatory response syndrome, bei einer systemischen Entzündungsreaktion ohne vermuteter, oder nachgewiesener Infektion. Die Sepsis wird als ein SIRS mit vermuteter oder nachgewiesener Infektion beschrieben, also eine systemische Entzündungsreaktion mit Infektionsnachweis. Der septische Schock ist eine Sepsis mit fortbestehender Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr, d. h. eine unzureichende Gewebepfusion.

Die Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis wurde getroffen, da auch Verbrennungen, schwere Traumata oder Toxine eine systemische Entzündungsantwort auslösen können, die klinisch nicht von einer Sepsis zu unterscheiden ist und bei der kein Erregernachweis möglich ist und sich die Therapie deswegen unterscheidet. (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.)

### **1.3.2 Pathophysiologie**

Im Prinzip sind alle Erreger, seien es Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten, in der Lage, eine Sepsis zu triggern. Das Resultat der eingedrungenen Erreger hängt von der Anzahl der Erreger, deren Pathogenität und Virulenz und außerdem von den Abwehrmechanismen des Körpers, also der Immunkompetenz ab. Auch Tumorerkrankungen, sowie Leber- und Nierenerkrankungen können zu einer Abwehrschwäche des Organismus führen sowie Patienten nach Organtransplantationen mit entsprechender Immunsuppression. Normalerweise ist die Immunabwehr des Körpers durchaus in der Lage, diese eingedrungenen Keime zu bekämpfen und zu eliminieren. Besteht jedoch eine eingeschränkte Immunabwehr oder das Eindringen besonders vieler oder aggressiver Erreger, kann sich auch aus einer harmlosen Infektion, eine Sepsis entwickeln (Angus and Wax 2001; Annane, Aegerter et al. 2003; Martin 2003). Über den Blutkreislauf breitet sich die Infektion dann auf den gesamten Körper aus und aktivierte Monozyten und Makrophagen führen zu einer überschießenden Freisetzung exzessiver Mengen an proinflammatorischen Mediatoren



wie dem TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 und Interleukin-6 (Shalaby, Waage et al. 1989; Waage, Halstensen et al. 1989). Es kommt zu einer Entzündung des gesamten Körpers und zu Schwellungen, Durchblutungsstörungen und Sauerstoffmangel damit zu einer Störung der Makro- und Mikrozirkulation. Der für das Überleben der Patienten limitierende Faktor ist der daraus folgende Funktionsverlust lebenswichtiger Organe, die ebenfalls von der systemischen Entzündungsreaktion betroffen sind. In der Sepsis sind die proinflammatorischen Prozesse stark aktiviert, trotzdem kann man neben dieser Hyperinflammation auch eine antiinflammatorische Reaktion beobachten (Munford 2001). Sie besteht aus der Bildung antiinflammatorischer Substanzen wie lösliche TNF- $\alpha$ -Rezeptoren, IL-1-Rezeptorantagonisten, IL-4 und IL-10 (siehe 1.2.4), sowie durch die Apoptose von Lymphozyten (van der Poll and Opal 2008). Die genaue Funktion dieses Zusammenspiels von Inflammation und Antiinflammation bei der Sepsis ist bisher noch unklar. Jedoch befindet sich die inflammatorische Phase zu Beginn der Sepsis, während sich antiinflammatorische Phase erst daran anschließt (Hotchkiss and Karl 2003), bzw. beide Phasen parallel stattfinden. Gewiss ist jedoch, dass dieses Zusammenspiel bedeutende Körperfunktionen schädigt. Die Expression von tissue factor auf Monozyten, neutrophilen Granulozyten und Endothelzellen der Blutgefäße führt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Parallel wird die physiologische Antikoagulation verhindert und es folgt eine disseminierte Blutgerinnung und Thrombenbildung, sowie ausgedehnte Blutungen (Aird 2005). Endothelzellen setzen weiterhin Substanzen frei, die Leukozyten anlocken. Die Leukozyten vernichten durch das Freisetzen zytotoxischer Substanzen nicht nur eingedrungene Erreger, sondern schädigen auch die Endothelzellen und es kommt so zu einer Verschiebung von Flüssigkeit vom Intravasalraum in den Extravasalraum. Der hierdurch hervorgerufene massive intravasale Volumenmangel und die gesteigerte Viskosität des Blutes führt zu Gewebsminderperfusion, Hypoxie und Ischämie, was zu Organversagen (MOV) und dem Tode führt (Fan, Kapus et al. 2000; Nimah and Brill 2003).

### **1.3.3 Kontroversität der Zytokine in der Sepsis**

In der Genese der Sepsis spielt das Versagen des Immunsystems im Sinne einer unkontrollierten Immunantwort eine entscheidende Rolle. In Modellen der schweren systemischen Infektion, führte die exzessive Produktion von Zytokinen zu Organversagen und Tod, was durch ein Neutralisieren proinflammatorischer Zytokine

wie TNF- $\alpha$  oder IL-1 bestätigt wurde, da dies eine reduzierte Mortalität mit sich brachte (Hinshaw, Archer et al. 1980; Tracey, Fong et al. 1987; Fischer, Marano et al. 1992). Im Gegensatz zeigten weitere Experimente, dass eine lokale Aktivität proinflammatorischer Zytokine wichtig für eine antibakterielle Reaktion des Körpers während einer Infektion ist (Echtenacher, Falk et al. 1990; Echtenacher, Mannel et al. 1996; Laichalk, Kunkel et al. 1996). Dies verdeutlicht die Kontroversität der Zytokine, die einerseits lokal für eine effektive antibakterielle Reaktion des Körpers essentiell sind, jedoch andererseits zu Organversagen führen, gelangen sie in den systemischen Kreislauf (van der Poll and van Deventer 1999; van der Poll 2001; Hotchkiss and Karl 2003; Buras, Holzmann et al. 2005).

#### **1.3.4 Diagnostik**

Die frühe Diagnose und Therapie der Sepsis sind wichtig, um das Outcome dieser Patienten zu verbessern. Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, zwischen SIRS ohne Infektion und der Sepsis zu unterscheiden. Diese Unterscheidung war bisher schwierig, da konventionelle Parameter wie das CRP und Leukozyten in beiden Fällen ähnliche Reaktionen zeigen (Aouifi, Piriou et al. 1999).

Ein großer Schritt in der Frühdiagnostik der Sepsis war die Etablierung des Interleukin-6 als Frühmarker einer septischen Komplikation, da dieses proinflammatorische Zytokin eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Sepsis spielt und die Ausschüttung von Adrenalin und Cortisol verstärkt, sowie die Gerinnungskaskade aktiviert. Interleukin-6 korreliert mit dem Ausmaß der Entzündungsreaktion und kann damit zur Risikoabschätzung der Sepsis genutzt werden. Im Gegensatz zum SIRS, findet man bei der Sepsis einen weitaus höheren IL-6-Spiegel. Mit einer Halbwertszeit im Serum im Minutenbereich kann IL-6 als ein wichtiges diagnostisches Kriterium zur akuten Unterscheidung zwischen SIRS und Sepsis eingesetzt werden. Durch eine kombinierte Labordiagnostik bestehend aus IL-6 (siehe 1.2.3) und PCT (siehe 1.2.5) können innerhalb von 24 Stunden nach Beginn einer Inflammation 90% aller Sepsis und 70% aller SIRS Patienten diagnostiziert werden und damit eine lebensrettende adäquate Therapie zeitnah eingeleitet und gleichzeitig das Entstehen resistenter Keime vermieden werden (Du, Pan et al. 2003; Castelli, Pognani et al. 2006).

### 1.3.5 Diagnosekriterien

1989 wurde eine moderne Definition der Sepsis von Bone veröffentlicht. Er schrieb: "Sepsis ist definiert als eine Invasion von Mikroorganismen und/oder ihrer Toxine in den Blutstrom zusammen mit der Reaktion des Organismus auf diese Invasion" (Bone, Balk et al. 1992). Die Komplexität der pathophysiologischen Vorgänge machte eine Definition schwer. Seit 1992 werden SIRS, Sepsis, Schwere Sepsis und septischer Schock getrennt definiert. Danach ist Sepsis ein Systemisch inflammatorisches Response-Syndrom mit nachgewiesener Infektion. (ACCP/SCCM 1992)

1992 wurden auf einer internationalen Konferenz dann erstmals Definition und Diagnosekriterien von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischen Schock standardisiert. Ein „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) ist eine, sich im Körper ausbreitende Entzündung oder die klinische Antwort darauf. Definiert durch 2 Kriterien der untenstehenden Kriteriengruppe II. Von der „Sepsis“ spricht man, sobald ein SIRS durch eine Infektion dokumentiert, also belegt werden kann (Kriteriengruppe I). Werden Kriteriengruppe I-III erfüllt, liegt definitionsgemäß eine schwere Sepsis vor. Der septische Schock liegt vor, wenn zusätzlich zur schweren Sepsis noch ein, für mindestens 1 Stunde bestehender, systolischer arterieller Blutdruck < 90mmHg, bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck von < 65mmHg besteht oder Vasopressoren zum Blutdruckerhalt, d.h. oberhalb der gerade beschriebenen Blutdruckgrenzen, therapeutisch notwendig werden. (ACCP/SCCM 1992)

<b>Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis und schwere Sepsis (ACCP/SCCM Konsensus-Konferenz)</b>
<b>I - Nachweis der Infektion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder durch klinische Kriterien</li> </ul>
<b>II – Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) (mindestens 2 Kriterien erfüllt)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpertemperatur &gt; 38°C oder &lt; 36°C</li> <li>• Tachykardie: Herzfrequenz &gt; 90 /min</li> <li>• Tachypnoe: Atemfrequenz &gt; 20 /min oder Hyperventilation (pCO<sub>2</sub> &lt; 4,3 kPa bzw. 33 mmHg)</li> <li>• Leukozytose (&gt; 12.000 weiße Blutkörperchen/mm<sup>3</sup>) oder Leukopenie (&lt; 4.000 weiße Blutkörperchen /mm<sup>3</sup>) oder &gt; 10% unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild</li> </ul>
<b>III - Akute Organdysfunktion (mindestens 1 Kriterium erfüllt)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hirnschädigung (Enzephalopathie): eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium</li> <li>• Abfall der Blutplättchen (Thrombozytopenie): innerhalb von 24 Stunden Abfall der Thrombozyten um mehr als 30 % oder Thrombozytenzahl &lt; 100.000 /mm<sup>3</sup> bei Ausschluss einer Erkrankung des Immunsystems oder einer akuten Blutung</li> <li>• Sauerstoffmangel (Hypoxie bis Hypoxämie): pO<sub>2</sub> &lt; 10 kPa (75 mmHg) oder ein pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Verhältnis &lt; 33 kPa (250 mmHg) unter Sauerstoffverabreichung bei Ausschluss einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung</li> <li>• Akutes Nierenversagen: Harnproduktion (Diurese) &lt; 0,5 ml/(kgKG•h) für mindestens zwei Stunden, trotz ausreichender Volumensubstitution, und / oder Anstieg des Serumkreatinins um das Doppelte des lokal üblichen oberen Referenzbereichs</li> <li>• Akutes Leberversagen: Icterus, Bilirubinkonzentration &gt; 3mg/dl, Plasma-GPT 3facher Normalwert, hepatische Enzephalopathie</li> <li>• Metabolische Azidose: BE &lt; -5mmol oder Laktat &gt; 1,5facher Wert des lokal üblichen Referenzwertes</li> </ul>

**Tabelle 2: Diagnosekriterien für SIRS, Sepsis und schwere Sepsis (ACCP/SCCM 1992)**

### 1.3.6 Abdominelle Sepsis

Die Sepsis ist eine häufige Ursache für die hohe Letalität von Patienten auf Intensivstationen. Mit einer Gesamtmortalität der Sepsis von 25-30%, beträgt diese bei Patienten mit abdominaler Sepsis sogar 60%-80% (Holzheimer, Muhrer et al. 1991; Bosscha, Reijnders et al. 1997; Hotchkiss and Karl 2003). Die abdominelle Sepsis ist in der Regel mit einer Peritonitis assoziiert, welche eine der häufigsten abdominalen Notfälle darstellt und in den meisten Fällen (bis zu 60%) mit E.coli assoziiert ist (Lorber and Swenson 1975).

Die primäre Peritonitis ist eine Entzündung ohne Kontamination der Bauchhöhle aus dem Gastrointestinaltrakt. Die sekundäre Peritonitis entsteht meist im Rahmen einer iatrogenen oder traumatischen Perforation eines Bauchorgans, durch ischämische Darmwandnekrose, durch die postoperative Anastomoseninsuffizienz oder durch Infektion intraabdomineller Organe. Die Letalität der Peritonitis wird je nach Klassifikation und Schweregrad mit 20-50% angegeben und ist in den letzten Jahren nur unwesentlich gesunken (Holzheimer and Dralle 2001).

Weber et al zeigten 2007, dass IL-22 nicht nur eine wichtige Rolle bei chronischen Erkrankungen zu spielen vermag, sondern sehr wahrscheinlich auch während einer akuten bakteriellen Infektion wie der fäkalen Peritonitis. IL-22 scheint hier zur Verstärkung der Zytokinüberproduktion zu führen, was über das Organversagen zum Tode führt, gelangt es in den systemischen Kreislauf. (Weber, Schlautkotter et al. 2007)

### **1.3.7 RIFLE-Kriterien**

Das akute Nierenversagen (ANV) ist eine akute, jedoch prinzipiell reversible Verschlechterung der Nierenfunktion und betrifft 1%-25% der Patienten einer Intensivstation. (Bellomo, Kellum et al. 2001) 2004 wurden in einer internationalen ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) Konferenz die bis dahin 30 bestehenden unterschiedlichen Definitionen des ANV durch eine einheitliche Definition und Stadieneinteilung ersetzt. Die RIFLE-Kriterien werden anhand der GFR (glomeruläre Filtrationsrate), dem Serumkreatinin und der Urinausscheidung, in 3 Schweregrade eingeteilt: Risk, Injury und Failure. Zusätzlich gibt es 2 outcome Kategorien: Loss und End-stage renal disease. Entsprechend Risiko, Schädigung, Versagen (der Nieren), Verlust (der Nierenfunktion) und terminales Nierenversagen. (Bellomo, Ronco et al. 2004)

<b>RIFLE</b>	<b>GFR Kriterien</b>	<b>Urin Output (UO) Kriterien</b>
Risk	Kreatinin 1,5x erhöht GFR-Reduktion >25%	UO < 5ml/kg/h x6 Stunden
Injury	Kreatinin 2x erhöht GFR-Reduktion >50%	UO < 5ml/kg/h x12 Stunden
Failure	Kreatinin 3x erhöht oder $\geq 4\text{mg/dl}$ GRF-Reduktion >75%	UO < 3ml/kg/h x24 Stunden oder Anurie x12 Stunden
Loss	Persistentes ANV >4 Wochen	
ESRD	End Stage Renal Disease >3 Monate	

**Tabelle 3: RIFLE-Kriterien**

#### **1.4 Abdominalchirurgische Patienten**

Der bei weitem häufigste Tumor des Pankreas ist das duktales Adenokarzinom. Die Prognose dieser malignen Erkrankung ist äußerst schlecht. Seit den Anfängen der Pankreaschirurgie konnte chirurgisch-onkologisch die Prognose des Pankreaskarzinoms noch nicht in befriedigendem Maße verbessert werden. Lediglich die früher stark kritisierte hohe operative Mortalität der partiellen Duodenopankreatektomie hat sich durch verbesserte perioperative Betreuung und Operationstechniken von anfangs ungefähr 25% auf heute 1-3% wesentlich senken lassen (Janes, Niederhuber et al. 1996). Obgleich die partielle Pankreatoduodenektomie die einzige kurative Therapiemethode ist (Memon, Shiwani et al. 2004), liegt die 5-Jahres-Überlebensrate auch nach Radikal-Operation bisher nur bei 5-15%, da das Pankreaskarzinom nur im Frühstadium kurativ therapiert werden kann und dies nur auf 10-20% der diagnostizierten Patienten zutrifft.

Walter Kausch, 1867- 1928, ein deutscher Chirurg, führte 1912 bereits die erste erfolgreiche Pankreatektomie im August-Viktoria-Krankenhaus Berlin bei einem Patienten mit periampullärem Karzinom durch. (Kausch 1912) Die zunächst zweizeitig durchgeführte Operation wurde von Allen Oldfather Whipple, 1885- 1963, einem amerikanischen Chirurgen, in den 30er-Jahren wieder aufgegriffen und zu einem einzeitigen Standardverfahren entwickelt. (Whipple, Parsons et al. 1935) Deshalb wird die radikale Duodenopankreatektomie, eine Operation zur Behandlung von

Bauchspeicheldrüsenkrebs, heutzutage auch als „Whipple-Operation“ oder korrekterweise als „Kausch-Whipple-Operation“ bezeichnet. (Hirner A)

#### **1.4.1 Partiiellen Duodenopankreatektomie**

Bei der Partiiellen Duodenopankreatektomie, der so genannten OP nach Kausch-Whipple wird der Pankreaskopf, das gesamte Duodenum, die Gallenblase mit Ductus choledochus einschließlich der peripankreatischen Lymphknoten und der distale Magenanteil operativ entfernt. Die Resektion des distalen Magenanteils erfolgt zur Prevention eines Ulcus pepticum jejunum. Das restliche Pankreas, der Ductus hepaticus communis, sowie das Jejunum werden dann als BII oder Roux-Y mit dem Restmagen anastomosiert, auch als Gastro-hepatico-pancreato-jejeunostomie bezeichnet. Indikationen der partiellen Duodenopankreatektomie sind bösartige Prozesse, wie das Pankreaskopfkarzinom, das Papillenkarzinom oder das distale Gallengangskarzinom, aber auch gutartige, entzündliche oder stenotische Prozesse. Prozentual führend unter unseren Studienpatienten war das Adenokarzinom des Pankreaskopfes. (Hirner A; Müller 2004/2005)

#### **1.4.2 Pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD)**

Die Pylorus erhaltende Pankreatoduodenektomie (PPPD) nach Traverso-Longmire ist eine seit den 70er-Jahren standardmäßige Variation der Whipple-Operation, die die Physiologie des oberen Gastrointestinaltrakt weniger kompromittieren und Erhaltung der physiologischen gastroduodenojejunalen Nahrungspassage eine verbesserte Lebensqualität ermöglicht. Hier wird der Magen nicht mitreseziert, sondern der saure Speisebrei erst hinter der Anastomose des Pankreas und der Gallenwege eingeleitet. Eingesetzt wird diese Operationsweise bisher nur bei gutartigen Tumoren, periampullären und kleinen Pankreaskopfkarzinomen, da die onkologische Radikalität der Operation erheblich kleiner ist als bei der ursprünglichen „Kausch-Whipple-Operation“. (Traverso and Longmire 1980; Beger, Krautzberger et al. 1985; Frey and Amikura 1994)

### **1.4.3 duodenerhaltende Pankreaskopfresektion**

Als dritte Variante der „Whipple-Operation“ sei noch die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion erwähnt. Bei dieser Variante wird der Pankreaskopf bis auf einen schmalen Rest im Bereich des duodenalen C unter Erhaltung der Gefäßversorgung des Duodenums entfernt. Der Pankreasschwanz und ein Teil des Korpus bleiben stehen und werden über eine Y-Roux-Schlinge drainiert. Das hat den Vorteil, dass die Duodenumpassage und somit auch die exkretorische Funktion des linken Pankreas erhalten bleibt. Diese Operationsmethode wurde heute jedoch vorwiegend nur bei der chronischen Pankreatitis ohne Malignitätshinweise durchgeführt (Hirner A; Müller 2004/2005).

Die in unsere Studie eingeschlossenen abdominalchirurgischen Patienten wurden vorwiegend durch die klassische „Kausch-Whipple“- und pylorus-erhaltende Pankreatoduodenektomie operativ behandelt.

## **1.5 Lebertransplantation**

Die Patientenzahl auf der Lebertransplantationsliste ist im letzten Jahrzehnt dramatisch gestiegen. In der Vergangenheit und auch noch zu Beginn unserer Studie wurde zur Dringlichkeitseinstufung in die Warteliste der Child-Turcotte-Pugh Score (CTP) in Verbindung mit der ABO-Blut-Kompatibilität und Gesamtwarezeit verwendet. Studien ergaben, dass längere Wartezeiten nicht dringlich mit einer gesteigerten Letalität korrelieren. (Freeman and Edwards 2000). Eine entsprechende Adaptation der Vergabekriterien wurde vorgenommen.

### **1.5.1 MELD-Score (Model for end-stage liver disease)**

Der MELD-Score wurde ursprünglich eingeführt, um die Kurzzeitprognosen von Zirrhosepatienten, die sich einer TIPS (transjugulare intrahepatische portosystemischen Shunt) unterziehen vorauszusagen (Malinchoc, Kamath et al. 2000). Der seit 2006 in den Vereinigten Staaten eingeführte MELD-Score ist eine geringe Modifikation des original TIPS-Modells und wird aus 3 objektiven Laborparametern, dem INR

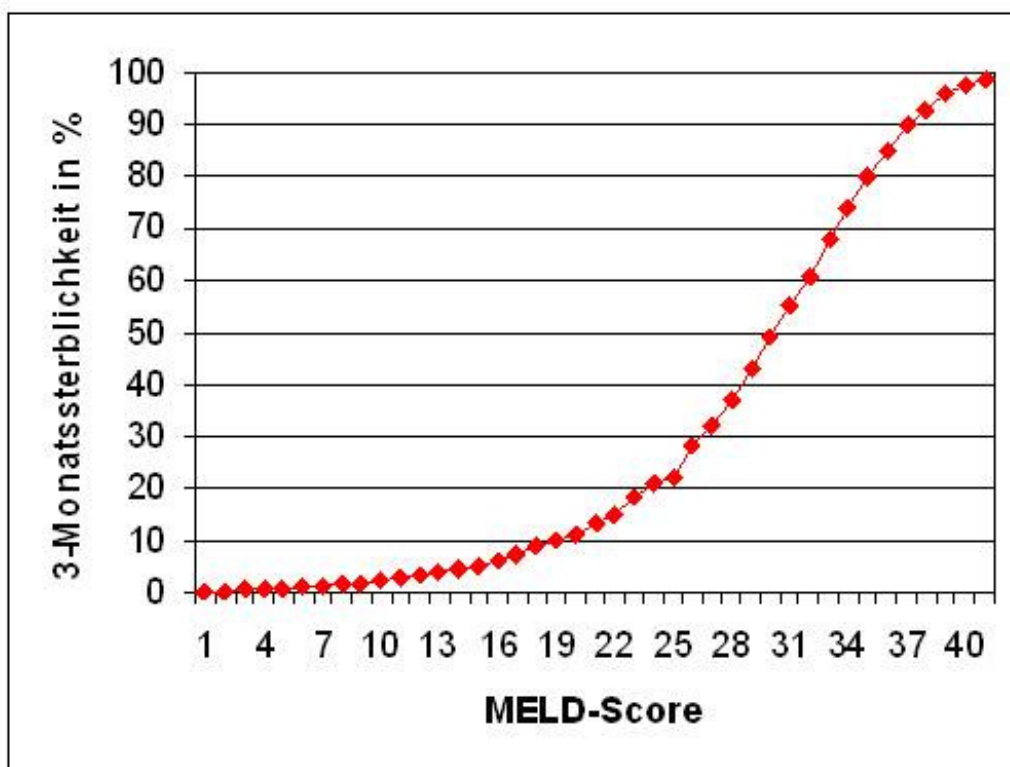


(international normalized ratio), dem Serumkreatinin und dem Serumbilirubin berechnet. Die Formel lautet:

$$\text{MELD-Score} = 3,8 \cdot \log_e (\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \cdot \log_e (\text{INR}) + 9,6 \cdot \log_e (\text{Kreatinin [mg/dl]})$$

**Abbildung 3: Formel zur Berechnung des MELD-Score**

Eine weitere Variante rechnet die Ätiologie der Lebererkrankung als  $+6,4 \cdot (\text{Ätiologie: } 0 \text{ wenn cholestatisch oder alkoholisch, } 1 \text{ weitere})$ . In unserer Studie verwendeten wir zur Objektivität ausschließlich den Labor-MELD-Score. Bei einer 2003 durchgeführten Studie wurden 3-Monats-Mortalitätsraten ermittelt. Ein MELD-Score  $< 9$  (leichte Erkrankung) entsprach einer Mortalitätsrate von 1,9% und 40 (schwere Erkrankung) entsprach 71,3% (Wiesner, Edwards et al. 2003).



**Abbildung 4: 3-Monats-Sterblichkeit in Abhängigkeit vom MELD-Score**

Aus <http://www.klinik.uni-mainz.de/transplantationschirurgie/patienten/medizinische-informationen-fuer-patienten/lebertransplantation/meld-score-und-leberallokation.html>

## **2 Material und Methoden**

Vom 10.11.2005 (Patient Nr. 20) bis zum 13.10.2008 (Patient Nr. 207) wurden in die prospektive klinisch-experimentelle Studie insgesamt 187 Patienten eingeschlossen. In diesem Zeitraum wurden 115 Patienten davon [10.11.2005 (Patient Nr. 20) bis zum 03.11.2007 (Patient Nr. 152)] aus den Gruppen Centrum für abdominelle Chirurgie (Bezeichnung der Gruppe an abdominalchirurgischen Patienten = CAB), Sepsis und Lebertransplantation für die vorliegende Studienauewertung verwendet.

Fünf Doktoranden waren an der Materialgewinnung beteiligt und bearbeiteten jeweils unterschiedliche Spezialgebiete. Die Schwerpunkte gliedern sich in die Teilbereiche der klinischen Erprobung einer Sepsis PCR, der Veränderungen von Vasopressin unter unterschiedlichen Bedingungen der Inflammation, der Veränderungen und diagnostischen Potenz von NT-ProBNP sowie einer Evaluierung von IFABP nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen und in der Sepsis.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Verlauf von Interleukin 22 in der Sepsis, nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen und nach Lebertransplantation.

### **2.1 Studiendesign**

Das primäre Studiendesign sollte die additive Gabe von Vasopressin im septischen Schock untersuchen. Um die Effekte von Vasopressin in einem Verhältnis zu anderen Zuständen der perioperativen Inflammation beurteilen zu können, wurden primär drei Kontrollgruppen definiert.

Die drei Kontrollgruppen umfassen:

1. Sepsispatienten (Ein- und Ausschlusskriterien s.u.),
2. Lebertransplantationen (nur vollständige Lebertransplantationen),
3. Gruppe großer elektiver abdominalchirurgischer Eingriffe.

Bei den Probanden wurden nach ausführlicher Aufklärung durch einen Studienarzt der anästhesiologisch-operativen Intensivstation A1 (heute C1) und Einwilligung entsprechend den erarbeiteten Protokollen Blutabnahmen durchgeführt. Zusätzlich erfolgten Begleitmessungen (Limon, Picco, VoLef), Stammdaten und Begleitparameter wurden zu den Abnahmezeitpunkten erhoben.

Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission des Klinikums der Goethe-Universität genehmigt worden (Geschäfts- Nr.: 117/04, Vasopressin bei schwerer Sepsis (VASS)).

## **2.2 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien**

In die VASS- Studie wurden im Zeitraum vom 10.11.2005 (Patient Nr. 20) bis zum 03.11.2007 (Patient Nr. 152) in den in dieser Arbeit behandelten Gruppen 115 Patienten am Goethe-Universitätsklinikum Frankfurt am Main eingeschlossen.

### **2.2.1 Septische Patienten**

In der Gruppe der Septiker erfüllten in dem oben genannten Zeitraum 36 Patienten, darunter 11 Frauen und 25 Männer mit einem Altersmedian von 68,5 Jahren (22-96) die nachfolgend genannten Einschlusskriterien gemäß Studienprotokoll.

#### Einschlusskriterien:

- Schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Untersuchung durch den Patienten oder des bestellten Vertreters für gesundheitliche Belange
- Sepsiskriterien gemäß ACCP/SCCM Konsensus Konferenz 1992 (die Patienten müssen  $\geq 2$  Symptome erfüllen; siehe Tabelle in 1.3.4)
- Erstes Sepsis bedingtes Organversagen nicht länger als 24 Stunden bestehend vor Einschluss in die Studie

#### Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe:

- Ablehnung durch den Patienten
- Teilnahme an einer anderen Studie
- $> 135\text{kg}$  Körpergewicht

Das Erkrankungsspektrum, welches zu einer abdominalen Sepsis ( $n = 26$ ) führte bzw. mit dieser einherging, setzte sich zusammen aus:

- 2 spontanen Darmperforationen,
- 2 Gallengangsperforationen,
- 2 Perforationen eines Ulcus ventriculi,

- 2 postoperative Anastomoseninsuffizienzen,
- 1 infizierten Ascites,
- 1 fulminanten ischämischen Kolitis,
- 1 Kolonkarzinom,
- 1 Klatskinkarzinom,
- 2 Magenkarzinomen,
- 2 Ösophaguskarzinomen,
- 1 paralytischen Ileus,
- 2 akuten Peritonitiden,
- 1 Psoasabszess und
- 1 Mesenterialarterienverschluss.

Sieben weitere Patienten erkrankten an einer pulmonalen Sepsis und drei Patienten wurden als sonstige Sepsis klassifiziert (urogenitale Sepsis, Kathetersepsis).

### **2.2.2 Viszeralchirurgische Eingriffe (CAB)**

Die Gruppe der großen viszeralchirurgischen Eingriffe (im Folgenden als CAB bezeichnet) beinhaltete 31 Patienten, davon 8 Frauen und 23 Männer mit einem Altersmedian von 64 Jahren. Die Operationen umfassten aus der Pankreaschirurgie die Eingriffe wie die pyloruserhaltende partielle Pankreatoduodenektomie (PPPD), die Whipple Operation, eine totale Pankreatektomie, eine Pankreaslinksresektion sowie eine Pankreasresektion in Kombination mit einer Gastrektomie. Im Bereich der gastrointestinalen Chirurgie wurden die Eingriffe als Hemikolektomie, Darmsegmentresektion, und in Form von Gastrektomien [darunter einmal mit partieller Ösophagektomie sowie eine Restgastrektomie] und später auch eine Ösophagektomie durchgeführt. Durch das leicht veränderte Konzept der Forschungsarbeit wurden nach ungefähr 400 Tagen zusätzlich Ösophagusresektionen eingeschlossen.

An Grunderkrankungen, die zu den genannten Operationen führten, dominierte das Pankreaskarzinom bei 12 Patienten (darunter ein neuroendokriner Tumor (NET) des Pankreasschwanzes). Daneben wurden Probanden mit Magenkarzinom (hauptsächlich Adenokarzinome sowie ein MALT Tumor), chronischer Pankreatitis, Gallengangsadenomatose, Ösophaguskarzinom, hereditärem non-polypösem

Kolonkarzinom (HNPCC) und einem Kolonkarzinomrezidiv eingeschlossen (ausführliche tabellarische Darstellung im Ergebnisteil, Tabelle 8).

### **2.2.3 Lebertransplantierte Patienten**

In der Gruppe der Lebertransplantation erfüllten in dem oben genannten Zeitraum 48 Patienten, darunter 11 Frauen und 37 Männer mit einem Altersmedian von 55,2 Jahren (34-68) die nachfolgend genannten Einschlusskriterien gemäß Studienprotokoll. Die Operationen umfassten ausschließlich die komplette Lebertransplantation. An Grunderkrankungen, die zu der genannten Transplantation führten, dominierte die Leberzirrhose bei chronischer Virushepatitis C (HCV) mit 8 Patienten und das HCC (hepatocelluläres Karzinom) bei HCV mit ebenfalls 8 Patienten.

- 8 Leberzirrhosen bei HCV
- 8 HCC bei HCV
- 7 ethyltoxische Leberzirrhosen
- 7 HCC bei ethyltoxischer Leberzirrhose
- 3 Leberzirrhosen bei chronischem HBV
- 3 HCC bei chronischem HBV
- 2 ethyltoxische Leberzirrhosen bei chronischem HBV und HCC
- 4 Re-LTX
- 4 kryptogene Leberzirrhosen
- 1 Leberzirrhose bei HCV und HBV
- 1 Leberzirrhose bei PSC
- 1 Leberzirrhose bei Autoimmunhepatitis
- 1 Leberzirrhose bei NASH
- 1 intrahepatisches Gallengangskarzinom
- 1 Risseleverletzung nach Trauma

Ausführliche tabellarische Darstellung im Ergebnisteil (Tabelle 6).

Die medikamentöse Immunsuppression, die die Prävention der akuten Abstoßung stellt, bestand bei unseren Studienpatienten vornehmlich aus Methylprednisolon (intra- und postoperativ), Tacrolimus und Mycophenolatmofetil.

## **2.3 Material und Methoden**

### **2.3.1 Abnahmeschema der Blutproben**

Die Blutprobenentnahme erfolgte bei allen Patienten an maximal bis zu 11 Zeitpunkten jeweils anhand eines standardisierten Abnahmeprotokolls (siehe zu den Einzelfaktoren das Abnahmeschema Tabelle 4)

Soweit möglich wurde bei allen Probanden nach Aufklärung ein Nullwert (01) präoperativ abgenommen, meist direkt vor Narkoseeinleitung im Operationssaal. Während bei den abdominalchirurgischen Patienten die präoperativen Blutabnahmen meist vormittags stattfanden, fielen die Zeitpunkte bei den Patienten mit Lebertransplantation und den Sepsispatienten häufig auf die späten Abendstunden oder die Nacht. Bei den pulmonalen Sepsispatienten wurden aufgrund der fehlenden operativen Sanierung des septischen Fokus keine präoperativen Blutproben abgenommen.

Blut wurde jeweils venös über einen schon liegenden Zentralen Venenkatheter (ZVK) und arteriell über liegenden einen arteriellen Zugang abgenommen, wobei immer die arterielle Abnahme der venösen vorgezogen wurde. Bei den später auf Peripherstation verlegten Patienten, denen der arterielle Zugang entfernt wurde, wurde nur noch venöses Blut über den ZVK abgenommen.

Die Abnahmezeiten wurden nach Einschluss für 48 Stunden auf die Abnahmezeiten 8.00 Uhr, 16.00 Uhr und 24.00 Uhr und anschließend für weitere 3 Tage jeweils einmal täglich auf 16.00 Uhr angepasst. Daraus folgten bis zu 11 Abnahmezeitpunkte pro Patient. Insgesamt wurden der Tabelle 4 (Seite 33) entsprechend an den 5 aufeinanderfolgenden Tagen 100ml Blut zusätzlich zu den Routinelaboruntersuchungen abgenommen. Hauptsächlich zur Bestimmung des körpereigenen Vasopressingehaltes. Desweiteren bestimmten wir die Entzündungsparameter IL-6, IL-10 (Immulate 2000 Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Bad Nauheim, Germany), I-FABP (Hycult biotechnology, Uden, Netherlands) und IL-22 (R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Germany) und ließen das Blut auf Bakterien- und Pilz-DNA untersuchen. Alle Blutabnahmen beinhalteten 2 Blutgasanalysen, eine zentralvenöse und eine arterielle, die umgehend am stationeigenen Blutgasanalysegerät (Radiometer ABL 800 Flex, Willich, Germany) ausgewertet wurden. Außerdem ein EDTA-Röhrchen zur

Vasopressinmessung und ein Serumröhrchen zur Messung der Entzündungsparameter, die jeweils unmittelbar nach Abnahme zentrifugiert, aliquotiert und anschließend in einem –65°C KÜhlschrank eingefroren wurden.

Zum 16.00 Uhr Entnahmezeitpunkt wurden jeweils Blutkulturen mit 10ml arteriellem Blut angelegt, soweit noch ein arterieller Zugang vorhanden war. Ansonsten wurde, wie oben erwähnt, immer alternativ auf die venöse Abnahme zurückgegriffen. Noch am gleichen Tag wurden die Blutkulturen und zusätzlich Blut zur Ermittlung von Procalcitonin ins mikrobiologische Labor der Uniklinik zur Analyse verschickt. Zur weiteren mikrobiologischen Diagnostik ließen wir zusätzlich über ein weiteres EDTA-Röhrchen eine Polymerase-Chain-Reaktion (PCR) anfertigen.

Zum gleichen Abnahmepunkt ermittelten wir die Leberfunktion aller 3 Gruppen durch eine nicht-invasive LiMON-Messung, basierend auf der hepatischen Elimination von ICG-Pulsion, einem intravenösem Diagnostikum. Es wurden die ICG-Plasmaverschwinderate und ICG-Retentionsrate nach 15 Minuten bestimmt.

	<b>Nullwert 01</b>	<b>A1 02</b>	<b>8h 03</b>	<b>16h 04</b>	<b>1.d 05</b>	<b>32h 06</b>	<b>40h 07</b>	<b>2.d 08</b>	<b>3.d 09</b>	<b>4.d 10</b>	<b>5.d 11</b>
<b>Labor</b>	X	X			X			X	X	X	X
<b>BGA art.</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>BGA ZVK</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Vasopressinspiegel</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Osmolarität</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>NT Pro BNP</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>NT Pro ANP</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>IL-6</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>IL-10</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>IL-22</b>	X	X			X			X	X	X	X
<b>IFABP</b>	X	X			X			X	X	X	X
<b>LBP</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>PCR M</b>	X	X			X			X	X	X	X
<b>Blutkultur</b>	X	X			X			X	X	X	X
<b>PCT</b>	X	X			X			X	X	X	X

**Tabelle 4: Abnahmeschema der Blutproben nach Amendment vom 20.10.2005**  
X= Abnahme erfolgt, h= Stunde, d= Tag, 01-11= Abnahmezeitpunkte

### **2.3.2 Aufarbeitung der Proben**

Die Blutentnahme erfolgte auf der anästhesiologisch-operativen Intensivstation der Uniklinik Frankfurt am Main und bei schon verlegten Patienten auf der viszeralchirurgischen Station A9 oder A11 der Uniklinik Frankfurt. Nach Abnahme der Blutproben wurden diese sofort gekühlt oder bei 4°C mit 4000 Umdrehungen für 15 Minuten auf der Intensivstation (A1) zentrifugiert (Eppendorf Zentrifuge 5702R). Nach Pipettierung in die vorgegebenen Eppendorf Cups (Volumen: 1,5ml), wurden die Proben umgehend in einem -65°C Kühlschrank eingefroren. 8 Cups mit je 150µl Serum für die Bestimmung der Entzündungsparameter IL-6, IL-10, LBP und der natriuretischen Proteinen (BNP, ANP), 3 Serumkontrollcups sowie 3 Küvetten à 150µl EDTA-Blut zur Bestimmung des körpereigenen Vasopressingehaltes mit 2 Cups. Aus weiteren 150µl Serum wurde die Ermittlung der Osmolarität mittels stationseigenen Osmometer (Knauer Osmometer, Berlin) vorgenommen.

Die Blutkulturen wurden umgehend zusammen mit einem 4,5ml Serumröhrchen zur Ermittlung von Procalcitonin (PCT) und einem PCR-Begleitschein ins mikrobiologische Labor der Universitätsklinik Frankfurt am Main verschickt. Das weitere EDTA- Röhrchen à 9ml wurde nach Abnahme umgehend im Kühlschrank gelagert, um zeitnah eine Polymerase-Chain-Reaction (PCR) anfertigen zu können.

### **2.3.3 Vitalparameter und weitere Datenerhebung**

Neben der Blutabnahme wurden gemäß des durch die Ethikkommission genehmigten Protokolls weitere Daten erhoben:

Die globale Leberfunktion aller Patienten der 3 Gruppen durch eine nicht-invasive LiMON-Messung, basierend auf der hepatischen Elimination von ICG- Pulsion, einem intravenösem Diagnostikum ermittelt. Es wurden die ICG- Plasmaverschwinderate (PDR) und ICG-Retentionsrate nach 15 Minuten (R15) bestimmt. Sofern außerdem ein PICCO- Messgerät für den Patienten vorgesehen war, vor allem bei den septischen Patienten, wurden auch diese Daten ermittelt.

Dokumentiert wurden welche Vitalparameter, Beatlungsmodi und deren Einstellungen, der Bewusstseinsgrad entsprechend der Glasgow-Coma-Scale (GCS) und der Sedierungsgrad anhand der Richmond Agitation Sedation Scale als (RASS)- Status, Volumentherapien und Ausscheidung sowie die aktuelle Medikation.



Entsprechend dem Amendment vom 07.02.2007 wurde das Abnahmeschema adaptiert. Die insgesamt 11 Abnahmen wurden auf 7 Abnahmen reduziert, indem das 48-h-Intervall gekürzt wurde. Erhalten blieben die prä- und postoperativen Abnahmen, gefolgt von jeweils den 16 Uhr Abnahmen an den folgenden 4 Tagen. Dadurch erhielt man nun pro Patient Daten zu den Zeitpunkten 1, 2, 5, 8, 9, 10 und 11.

	<b>Nullwert 01</b>	<b>A1 02</b>	<b>1.d 05</b>	<b>2.d 08</b>	<b>3.d 09</b>	<b>4.d 10</b>	<b>5.d 11</b>
<b>Labor</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>BGA art.</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>BGA ZVK</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Vasopressinspiegel</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Osmolarität</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>NT Pro BNP</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>NT Pro ANP</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>IL-6</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>IL-10</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>IL-22</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>IFABP</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>LBP</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>PCR M</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Blutkultur</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>PCT</b>	X	X	X	X	X	X	X

**Tabelle 5: neues Abnahmeschema der Blutproben nach Amendment von 07.02.2007**

X= Abnahme erfolgt, h= Stunde, d= Tag, 01-11= Abnahmezeitpunkte

## **2.4 Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (ELISA) zur Bestimmung der IL-22-Serumkonzentrationen**

### **2.4.1 Testprinzip**

Die IL-22-Bestimmung erfolgte über das „Quantikine IL-22 Immunoassay“ der Firma R&D Systems (Wiesbaden Nordenstadt, Deutschland). Insgesamt besteht dieses Assay aus einer 4,5 stündigen Flüssigphase-ELISA und kann aus Serumproben bestimmt werden. Es beinhaltet E.coli-exprimiertes rekombinantes humanes IL-22 zur sicheren Quantifizierung von IL-22. Das Assay funktioniert nach der quantitativen Sandwich-Enzyme-Immunoassay-Technik. Das Sandwich-ELISA verwendet zwei Antikörper, die beide spezifisch, aber an unterschiedlichen Stellen an IL-22 binden. Der erste Antikörper, der Coating-Antikörper, wird an eine feste Phase, die 96-Well-Mikrotiterplatte, gebunden. Die Serumprobe wird mit dem nachzuweisenden Interleukin in die Wells gegeben und inkubiert. Während der Inkubationsphase bindet der an die Platte gebundene Antikörper das in der Probe vorhandene IL-22. Es folgt eine Waschphase, in der die ungebundenen Bestandteile entfernt werden und nur das gebundene Interleukin zurückbleibt. Dann wird ein Detektionsantikörper zugegeben, an dem ein Enzym, meist eine Meerrettichperoxidase, gebunden ist. Der zweite Antikörper bindet ebenfalls an das Interleukin und es entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Erneutes Waschen entfernt überschüssigen zweiten Antikörper. Dann wird ein zum Enzym passendes chromogenes Substrat hinzugegeben. Das Substrat wird vom Enzym zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt, dessen Nachweis durch Farbumschlag oder Fluoreszenz erfolgt. Für quantitative Nachweise wird eine Serie mit bekannten Antigenkonzentrationen durchgeführt (Standardreihe), um eine Kalibrierungskurve für die optische Extinktion zu erhalten.

Als messbare Konzentrationsbreite wurde der Bereich von 0-1000 pg/ml angegeben (entspricht Standardkonzentrationsbereich). Als minimal zu bestimmende Konzentration an IL-22 gilt daher 0pg/ml. Bei Werten >1000pg/ml wurde entsprechend einer 4-Punktenäherung über die Standardreihe extrapoliert.

## 2.4.2 Material

Human IL-22 Quantikine Set (R&D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt)

Pro Messung wurden 2 Test-Kits, wie in der Abbildung 3 dargestellt, mit jeweils 96 vials (horizontal Spalten 1-12; vertikal Zeilen A-H) verwendet. So konnten nach Abzug der 16 vials durch Anlegen der Standardreihen (zweimal von S1-S8) auf jedem Kit 80 vials mit Patientenblut beimpft werden, d.h. bei standardmäßig durchgeführter Doppelbestimmung 40 Messzeitpunkte pro Platte.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

**Abbildung 5: Leeres Pipettierschema**

Es wurden ausschließlich Einmal-Materialien verwendet. An Gebrauchswaren wurden neben dem Standardkit elektrische Multipipetten (Eppendorf Research Pro Pipetten mit 50-1000 $\mu$ l, Eppendorf AG Hamburg, Deutschland), Eppendorf-Cups, Reagenzienständer, Reagenzgläser, ein Waschgerät (Denley Wellwash 4 Mikroplattenwasher 8ch/1 Lines, Hersteller: Firma Anthos Mikrosysteme GmbH in Krefeld, Deutschland), Aqua dest., Messzylinder, ein Schüttler (Titramax 1000 bei 300rpm, Hersteller: Firma Heidolph-Instrument in Schwabach, Deutschland) sowie ein Photometer (ELISA Reader, Hersteller: Firma Anthos in Krefeld, Deutschland) verwendet.

Zur Bestimmung des IL-22 wurde als Probenmaterial Serum gewählt mit, wenn vorhanden, 7 Proben zu den Zeitpunkten 1 (präoperativ), 2 (postoperativ bzw. bei Vorliegen der Sepsiskriterien), 5, 8, 9, 10, 11.

Zur Vorbereitung des eigentlichen Messvorgangs mussten sowohl die gelieferten standardisierten Reagenzien wie auch die zuvor eingefrorenen Patientenproben auf Raumtemperatur gebracht werden.

Je nach gewünschter Verdünnung wurde die ausgewählte Serum-Blut-Probe entweder als rein 120µl in einen Cup gebracht (unverdünnt) oder diese vor Befüllen der vials mit 120µl aqua dest. gemischt (einfach verdünnt).

Die Standardreihe, bestehend aus S1-S8, wobei S8 den Leerwert (blank) präsentierte, entstand wie in der Abbildung 4 dargestellt.

	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S5</b>	<b>S6</b>	<b>S7</b>	<b>S8</b>
<b>Inhalt [µl]</b>	200 IL-22- Standard + 800 cd	500 cd	500 cd	500 cd	500cd	500 cd	500 cd	400 aqua dest. + 100 cd
<b>Export [µl]</b>	500 zu S2	500 zu S3	500 zu S4	500 zu S5	500 zu S6	500 zu S7	----- ---	-----
<b>Konzentration [pg/ml]</b>	1000	500	250	125	62,5	31,2	15,6	Blank

**Abbildung 6: Pipettierschema zum Anlegen der Standardreihe;**  
Calibrator Diluent RD6-10= cd

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>A</b>	S1	S5										
<b>B</b>	S1	S5										
<b>C</b>	S2	S6										
<b>D</b>	S2	S6										
<b>E</b>	S3	S7										
<b>F</b>	S3	S7										
<b>G</b>	S4	Blank										
<b>H</b>	S4	Blank										

**Abbildung 7: Pipettierschema mit aufgetragener Standardreihe**

### 2.4.3 Substanzen

- (1) IL-22 Mikroplatte: 96-Loch-Platte beschichtet mit monoklonalen Maus-Antikörper gegen Interleukin-22
- (2) Detektionsantikörper: monoklonaler Maus-Antikörper gegen IL-22 konjugiert mit Meerrettich-Peroxidase
- (3) 7 Standardlösungen: rekombinantes humanes IL-22 (Verdünnungsreihe: 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,2; 15,6 pg/ml)
- (4) Assay Diluent RD1-88: gepufferten Proteinbase
- (5) Calibrator Diluent RD6-10: gepufferten Proteinbase
- (6) Waschpuffer 1:24 (20ml Waschpuffer + 480ml destilliertes Wasser)
- (7) Farbreagenz A: Hydrogenperoxid
- (8) Farbreagenz B: Tetramethylbenzidine (TMB)
- (9) Stopplösung: N2 Sulfuric-Säure
- (10) Aqua dest.

### 2.4.4 Durchführung

- (1) Die Serumproben wurden für 15 Minuten bei Zimmertemperatur aufgetaut.
- (2) Vor jedem Pipettiervorgang wurden die Reagenzien und Proben mit einem Schüttler gemischt.
- (3) Nach Herstellung der benötigten Reagenzien (wie oben) erfolgte die Verdünnung der Serumproben mit aqua dest (120µl Serumprobe + 120µl aqua)
- (4) 100µl Assay Diluent RD1-88 wurden in die Wells pipettiert.
- (5) 100µl verdünnte Serumprobe wurden in je zwei Wells (Doppelbestimmung) hinzupipettiert. Die Platte wurde mit Abdeckfolie (Parafilm) verschlossen und unter leichter Vibration für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Während dieses Inkubationsschrittes bindet IL-22 an den zugehörigen monoklonalen Maus-Antikörper.
- (6) Vorbereiten des Waschpuffers: 20ml Waschpuffer-Konzentrat wurden mit destillierten Wasser zu 500ml Waschpuffer verdünnt.
- (7) Nach 4 Waschgängen (400µl pro Well) mit dem vorbereiteten Waschpuffer wurde pro Well 200µl IL-22-Konjugat pipettiert, die Wells wieder abgedeckt und

- wiederum für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. In diesem Schritt wird IL-22 von Meerrettich-Peroxidase konjugiertem IL-22-Antikörper gebunden.
- (8) Es erfolgten wiederum 4 Waschgänge (400µl pro Well) mit dem vorbereiteten Waschpuffer.
  - (9) Vorbereiten der Substrat-Lösung: Farbreagenz A und B wurden in gleichen Volumina vermischt.
  - (10) 200µl Substratlösung wurden in die Wells pipettiert und für weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln bei verschlossener Platte inkubiert. Die Platte wurde mit Alufolie abgedeckt, um die Lösung vor Licht zu schützen.
  - (11) Sobald ein Farbumschlag zwischen S7 und S8 sichtbar wurde oder nach ca. 30 Minuten wurde die Reaktion durch Hinzufügen von je 50µl Stopplösung beendet (N2 Sulfuric-Säure), die Farbe wechselte von Gelb nach Blau.
  - (12) Unmittelbar nach Zugabe der Stopplösung erfolgte die Absorptionsmessung der Extinktion bei 450nm mittels Photometer (Referenzfilter bei 570nm). Mit Hilfe der Software WinRead 2.3 wurde eine Eichkurve (Kurvenart: Punkt zu Punkt) erstellt und die Standardkonzentrationen (in pg/ml) logarithmisch auf der X-Achse und die Standardextinktionen logarithmisch auf der Y-Achse aufgetragen. Anhand der Messwerte dieser Standardkurve konnte die Zytokinmenge in den Proben kalkuliert werden. Die IL-22- Serumkonzentrationen konnten nun mit Hilfe der Eichkurve abgelesen werden.

## **2.5 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung und graphische Ergebnisdarstellung erfolgte computergestützt mittels des Programms SigmaPlot 11.0.

Alle Messergebnisse wurden vor weiterer statistischer Auswertung mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet.

Als statistische Testverfahren wurden zum Vergleich zweier Stichproben bei Normalverteilung der t-Test verwendet. Bei Fehlen einer Normalverteilung erfolgte die Auswertung mittels des Wilcoxon-Rangsummentest für paare Stichproben und des Mann-Whitney-Test für unpaare Stichproben.

Zum Vergleich von drei, oder mehr Stichproben mit vorhandener Normalverteilung wurde ANOVA mit wiederholten Messungen verwendet. Bei Fehlen einer

Normalverteilung wurde der Friedmann Test für unpaare Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test für paare Stichproben benutzt.

Die Berechnung von Korrelationen erfolgte bei Normalverteilung durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten und bei fehlender Normalverteilung durch den Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten.

Bei Normalverteilung wurden die Messwerte als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Bei fehlender Normalverteilung als Medianwerte mit ihren Streubreiten (25. bis 75. Perzentile) angegeben.

Die statistische Überprüfung der Abhängigkeit von IL-22 und dem Überleben wurden anhand Kaplan-Meier-Kurven berechnet.

Für eine bessere Vergleichbarkeit und aufgrund Überwiegens einer fehlenden Normalverteilung wurden auch bei vorhandener Normalverteilung die Medianwerte zum Vergleich unterschiedlicher Gruppen verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde mit  $p \leq 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

In die prospektiv-klinische VASS- Studie wurden im Zeitraum vom 10.11.2005 (Patient Nr. 20) bis zum 03.11.2007 (Patient Nr. 152) in den Gruppen der Sepsis-Patienten, Lebertransplantierten und CAB-Patienten insgesamt 115 Patienten eingeschlossen (Tabelle 7). Die Patienten 1-19 waren gesunde Probanden, die eine Kontrollgruppe der Vasopressinmessung bildeten. Die von Patient Nr. 20 bis 152 fehlenden 17 Patienten waren Patienten der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, bei denen in separaten Untersuchungen u.a. IL-22 gemessen wurde.

	Anzahl	Altersmedian	Geschlecht w / m
Gesamtpatientenkollektiv	115	67	30 / 85
abdominelle Sepsis	26	67	9 / 17
pulmonale Sepsis	7	68	1 / 6
Sonstige Sepsis	3	72	1 / 2
LTX	48	55	11/37
CAB	31	64	8 / 23

**Tabelle 6: Demographische Daten der Studienpatienten**

w: weiblich, m: männlich; LTX: Lebertransplantierte; CAB: abdominalchirurgische Patienten

Im Ergebnisteil wurden in den entsprechenden Abschnitten jeweils Tabellen mit IL-22 Medianen und den dazugehörigen Streubreiten bei 25% und 75% angegeben. Im Textfluss wurden nur Mediane angegeben.

#### 3.1 Gruppe Sepsis

##### 3.1.1 Patientenkollektiv – Charakteristika

In der Gruppe Sepsis erfüllten im Zeitraum vom 10.11.2005 bis zum 03.11.2007 26 Patienten (9 Frauen und 17 Männer mit einem Altersmedian von 67 [22-84] Jahren) die



Kriterien der abdominellen Sepsis, 7 weitere Patienten die der pulmonalen Sepsis (1 Frau und 6 Männer mit einem Altersmedian von 68 Jahren [25-96]) und 3 Patienten wurden in die Subgruppe sonstige Sepsis eingeordnet (1 Frau und 2 Männer mit einem Altersmedian von 72 Jahren [60-72]).

Eine ausführliche Darstellung der demographischen Daten, des Erkrankungsspektrums und der operativen Eingriffe im Kollektiv der abdominellen Sepsispatienten zeigt Tabelle 6 (Seite 41).

Patient Nr. 62 mit abdomineller Sepsis entspricht dem Patienten Nr. 60 aus der Gruppe CAB-Patienten. Dieser Patient wurde im Verlauf innerhalb der CAB-Gruppe septisch und konnte deshalb bei Erfüllung der definierten Sepsiskriterien in die Gruppe Sepsispatienten transferiert werden.

### 3.1.2 Gründe für den Ausschluss von Patienten

In der Gruppe Sepsispatienten wurden die Messungen bei insgesamt 8 Patienten abgebrochen. Gründe hierfür bildeten neben dem Exitus letalis bei 5 Probanden (nach Nr. 22-4, 81-2, 124-8, 127-10, 148-5), einmal der Wunsch des Patienten (108-5), sowie wegen neu begonnener MARS<sup>®</sup> (moleculer absorbent recirculating system)-Therapie (nach Nr. 103-8) und Verlegung in eine externe Klinik (nach 50-10).

<b>Patienten Nr. n= 26</b>	<b>W / m</b>	<b>Alter</b>	<b>Operation</b>	<b>Hauptdiagnose</b>
21	w	42	Sigmaresektion	Darmperforation
22	w	50	Naht am Kolon	Darmperforation
26	m	82	Naht der Gallengänge	Gallengangsp perforation mit galliger Peritonitis
50	m	84	Naht der Gallengänge	Gallengangsp perforation mit galliger Peritonitis
51	m	69	Relaparotomie	HCC
52	m	78	Diskontinuitätsresektion Rektosigmoid	Anastomoseninsuffizienz postoperativ
53	w	77	Diskontinuitätsresektion Rektosigmoid	Anastomoseninsuffizienz postoperativ
62	m	69	Laparotomie mit Spülung	Infizierter Aszites bei chronischer Pankreatitis
69	w	65	Subtotale Kolektomie, Ileorektostomie	fulminante ischämische Kolitis
70	w	69	Hemikolektomie re.	Kolonkarzinom

71	m	58	Subtotale Kolonresektion	ischämischer Darminfarkt
77	m	51	Relaparotomie	Metastasen eines Adenokarzinoms in abdominalen Lymphknoten und Leber
78	m	54	Ösophagektomie mit Magenhochzug	Ösophaguskarzinom
81	w	53	Explorative Laparotomie	Sepsis
85	m	22	Laparotomie mit Spülung	akute Peritonitis
92	m	74	Gallengangsresektion, explorative Laparotomie	Klatskin-Tumor
97	m	75	Segmentresektionen des Ileums	paralytischer Ileus
98	m	61	Ösophagektomie	Ösophaguskarzinom
101	m	69	Dünndarmresektionen	Darmfistel
103	m	53	Rekonstruktion der A.hepatica communis	Akutes Leberversagen
104	m	67	Chirurgische Wundtoilette	Kompartmentsyndrom li OS nach traum Muskelfaserriß
105	m	41	Gastrektomie	Magenkarzinom
119	w	75	Laparotomie mit Spülung	LK-Metastasen bei Magenkarzinom
120	m	48	Relaparotomie	Tubuläres Adenom des Duodenums
136	m	46	lokale Resektion des Magens	Perforation eines Ulcus ventriculi
142	w	70	Resektionen des Dünndarms	akute Peritonitis

**Tabelle 7: Demographische, Erkrankungs- und Operationscharakteristika der abdominalen Sepsispatienten**

w: weiblich, m: männlich; Nr.: codierte Patienten-Nummer

### 3.1.3 IL-22 in der Gesamtgruppe Sepsis

Von den insgesamt 36 in die Studie eingeschlossenen Patienten, wurden bei 26 Patienten (in der Gesamtgruppe der Sepsis) IL-22 Messungen durchgeführt. Präoperativ konnten bei n= 20 Patienten IL-22 bestimmt werden. Unabhängig von den einzelnen Sepsisfoki ergab sich bei diesen n= 20 Patienten präoperativ ein Median von 75,2pg/ml und postoperativ von 73,4pg/ml. Der Unterschied zwischen diesen Medianen stellte sich nicht signifikant dar (Friedmann-Test, p= 0,280).

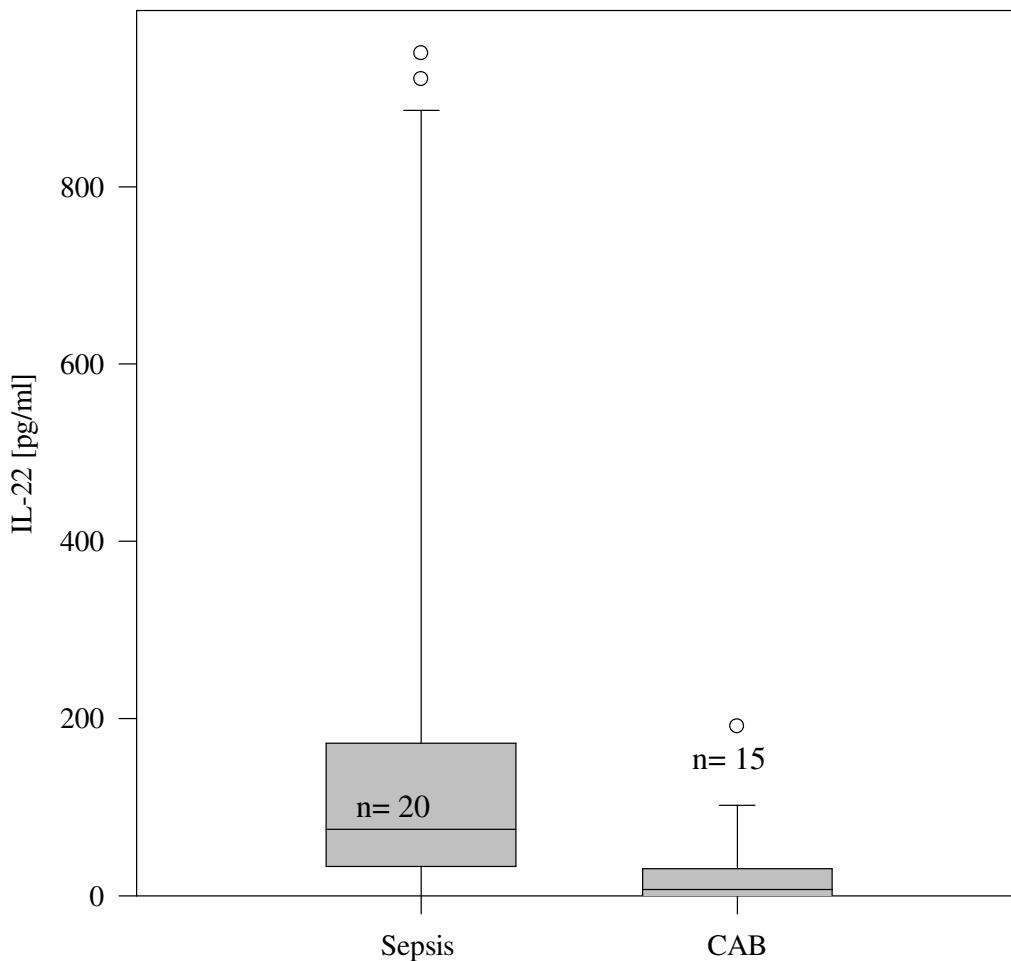
Mit 75,2pg/ml liegt der bei den septischen Patienten gemessene präoperative IL-22-Wert jedoch deutlich über dem in der Kontrollgruppe der CAB-Patienten gemessenen präoperativen Median von 7,3pg/ml. Vergleicht man die präoperativen Werte aller

Sepsispatienten mit denen der CAB-Kontrollgruppe im Mann-Whitney-Test, ergibt sich eine statistische Signifikanz mit  $p=0,003$  (Abbildung 8).

	Median [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
		25%	75%
<b>Sepsispatienten</b>	75,2 pg/ml [n= 20]	33,3	171,4
<b>CAB-Patienten</b>	7,3 pg/ml [n= 15]	0,0	30,9

**Abbildung 8: IL-22 präoperativ Vergleich Sepsis vs. CAB**

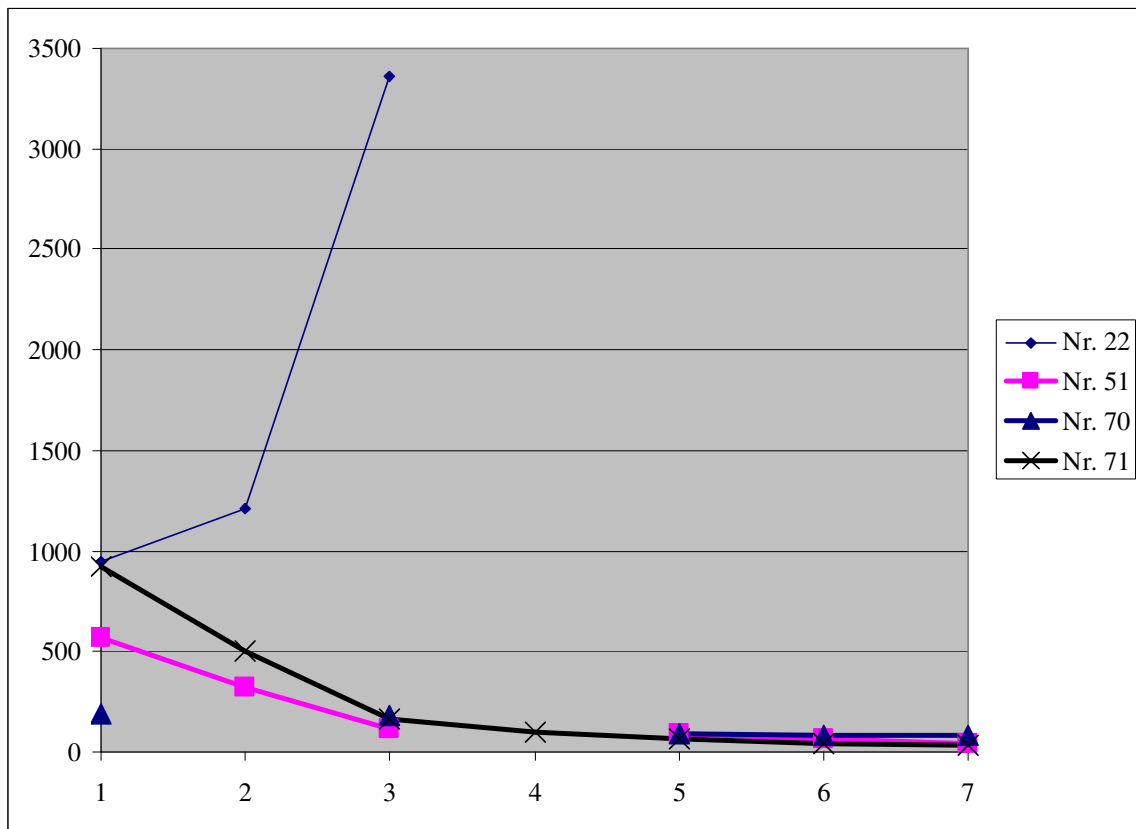
Vergleich der Mediane der Sepsispatienten mit denen der abdominalchirurgischen Patienten präoperativ im Mann-Whitney-Test ( $p=0,003$ ).



**Abbildung 9: IL-22 präoperativ abdominelle Sepsis vs. CAB**

Sepsis gesamt mit Median von 75,2pg/ml, n= 20; CAB-Patienten mit Median von 7,3pg/ml, n= 15. Im Mann-Whitney-Test statistisch signifikanter Unterschied mit  $p=0,003$ .

### 3.1.4 Detaillierte Betrachtung präoperativer IL-22 Werte >170pg/ml und <20pg/ml



**Abbildung 10: IL-22 Werte >170pg/ml in der Gesamtgruppe der Sepsis**

Klinischer Verlauf der Patienten mit präoperativen IL-22 Werten von >170pg/ml. 1 auf der x-Achse entspricht dem präoperativen Wert, 2 = postoperativ, 3= Zpt 5. 4= Zpt 8, 5= Zpt 9, 6= Zpt 10, 7= Zpt 11. Detaillierte Erklärung der Messzeitpunkte siehe Kapitel 2.3.1 im Material und Methoden Teil, Tabelle 4.

Bei Betrachtung der Einzelwerte von IL-22 >170pg/ml in der Gruppe der Sepsispatienten fallen mehrere Besonderheiten auf:

Bei Patient Nr. 22 konnte der zweithöchste Wert von 950,6pg/ml zum Zeitpunkt 1 nachgewiesen werden. Der Patient litt unter einer akuten Darmperforation, wurde zum Zeitpunkt 5 reanimiert und verstarb vor der nachfolgenden Abnahme im septischen Schock. Intraoperativ fanden sich reichlich petechiale Einblutungen in der Serosa des gesamten Dünndarms als Zeichen einer Minderperfusion.

Patient Nr. 51 wies zum Zeitpunkt 1 mit 568,0pg/ml einen fast doppelt so hohen Wert wie zum Zeitpunkt 2 auf. Er litt unter einem paralytischen Ileus. Intraoperativ entleerte sich nach der Eröffnung der Bauchhöhle blutiges Sekret.

Patient Nr. 70 zeigte ebenfalls schon präoperativ erhöhte Werte, die im postoperativen, klinisch komplikationslosen Verlauf auf  $< 100\text{pg/ml}$  abfielen. Dieser Patient unterlief im Gegensatz zu den bisher erwähnten Patienten keiner operativen Sanierung eines Herdes bei diagnostizierter primärer Sepsis. Als Grunderkrankungen müssen bei diesem Patienten ein systemischer Lupus erythematodes, sowie eine Psoriasis vulgaris erwähnt werden. Der präoperative Wert lag hier bei  $189,3\text{pg/ml}$  und der Wert zum Zeitpunkt 5 bei  $183,8\text{pg/ml}$ . Da hier kein operativer Eingriff erfolgte verschieben wir den hier abgenommenen Zeitpunkt 2 auf einen neu definierten Zeitpunkt 1, um ihn mit den Sepsis-Patienten vergleichen zu können, deren Herd operativ saniert wurde. Zeitpunkt 5 beließen wir.

Bei Patient Nr. 71, der einen präoperativen Wert von  $921,7\text{pg/ml}$  präsentierte handelte es sich um einen Patienten mit akutem Darminfarkt, der postoperativ einen komplikationslosen Verlauf und dazu abfallenden Werten zeigte.

Bei Betrachtung der Einzelwerte von IL-22  $<20\text{pg/ml}$  in der Gruppe der Sepsispatienten fallen mehrere Besonderheiten auf:

Patient Nr. 98 zeigte präoperativ einen Wert von  $15,9\text{pg/ml}$ . Die Ursache der Sepsis war eine postoperative Ösophagus-Naht-Insuffizienz nach Ösophagektomie.

Die Patienten Nr. 108, 110 und 119 hatten einen Wert von  $0\text{pg/ml}$ . Darunter waren die Patienten Nr. 108 und 110 Patienten mit Pneumonie als Fokus der Sepsis. Patient Nr. 119 litt unter Sepsis bei Jejunum-Anastomoseninsuffizienz.

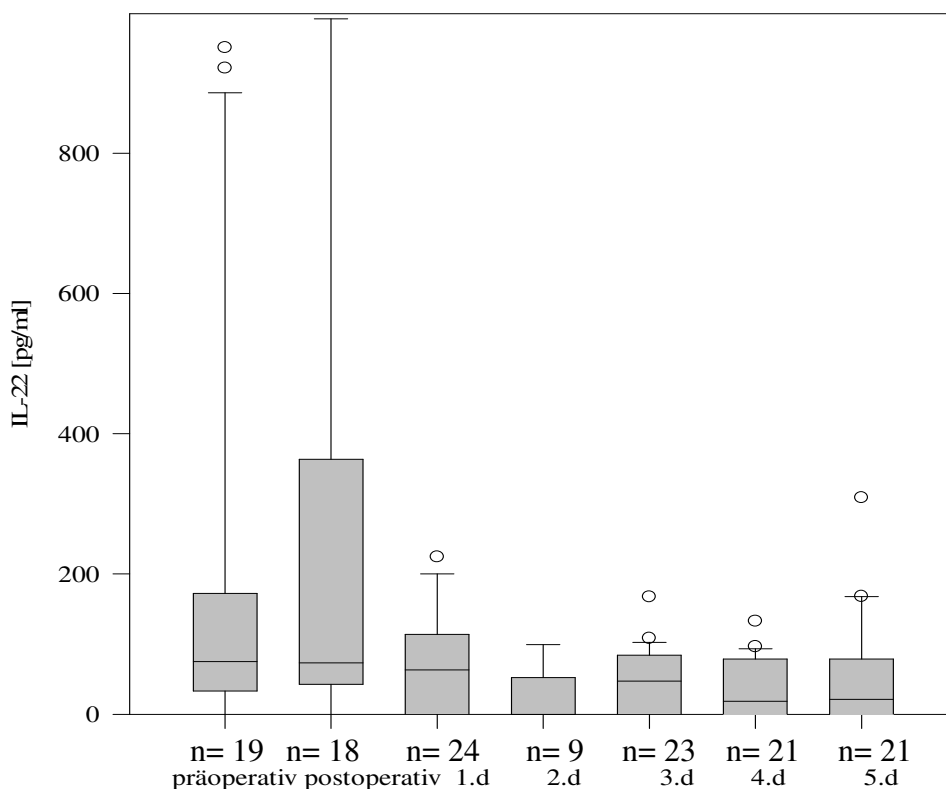
### **3.1.5 Kinetik von IL-22 in der Gesamtgruppe der Sepsis**

Die Differenz der Mediane zwischen dem präoperativen Wert von  $75,2\text{pg/ml}$  und postoperativen Wert von  $73,4\text{pg/ml}$  fiel statistisch nicht signifikant aus (Mann-Whitney-Test,  $p= 0,918$ ). Der Unterschied zwischen dem präoperativen und 1.Tag postoperativen Median mit  $63,5\text{pg/ml}$  (Mann-Whitney- Test,  $p= 0,222$ ), sowie zwischen dem postoperativen und dem 1.Tag postoperativen Median (Mann-Whitney- Test,  $p= 0,201$ ) stellte sich ebenfalls als nicht signifikant dar. Betrachtet man jedoch die Mediane insgesamt fällt ein stetiger Abfall von IL-22 über die 5 Tage auf (Siehe Abbildung 11-13, Seite 49-50). Beim Vergleich des präoperativen Zeitpunktes 01 mit dem Zeitpunkt 11 (=Tag 5) zeichnete sich eine statistische Signifikanz (Mann-Whitney-Test,  $p= 0,016$ ) bei einem Median von  $21,6\text{pg/ml}$  am 5. Tag ab. Ein Vergleich der verschiedenen

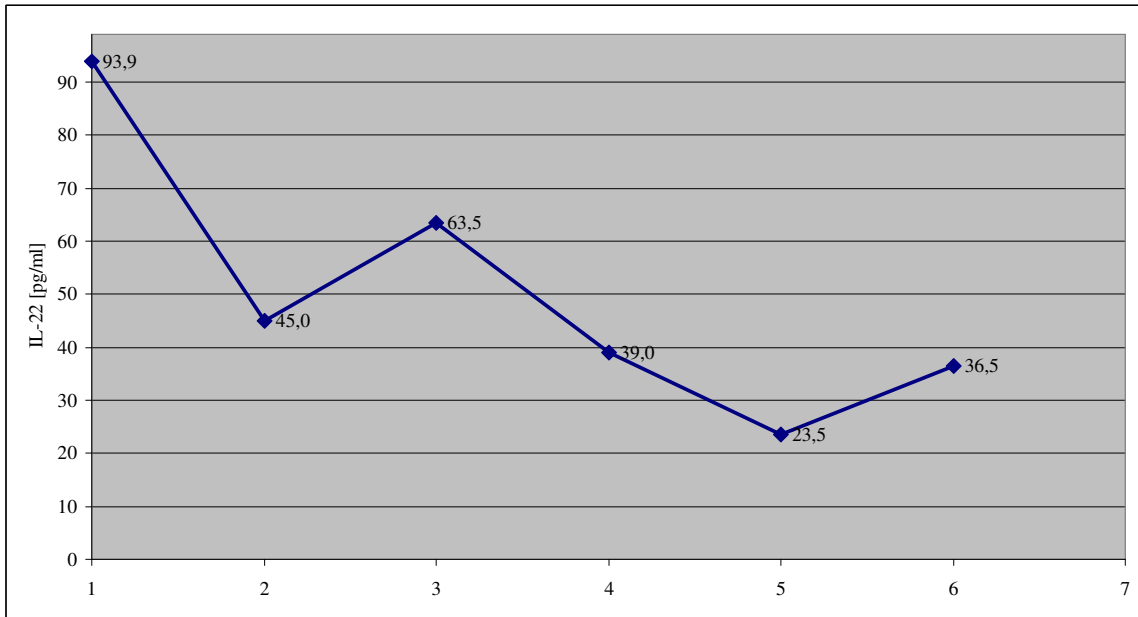
Zeitpunkte im Kruskal-Wallis-Test ergab eine statistische Signifikanz mit  $p= 0,009$  (Siehe Tabelle 8). Zum graphischen Verlauf der IL-22 Werte siehe Tabelle 7 und Abbildung 11.

Zeitpunkte	Mediane	Streubreite [pg/ml]	
	[pg/ml]	25%	75%
<b>Präoperativ</b>	75,2 [n= 20]	33,3	172,4
<b>Postoperativ</b>	73,4 [n= 18]	42,9	363,7
<b>1.d postoperativ</b>	63,5 [n= 25]	0,0	113,9
<b>2.d</b>	0,0 [n= 9]	0,0	53,7
<b>3.d</b>	47,2 [n= 23]	0,0	84,3
<b>4.d</b>	18,4 [n= 22]	0,0	78,7
<b>5.d</b>	21,6 [n= 22]	0,0	78,9

**Tabelle 8: IL-22 Verlauf in der Gesamtgruppe der Sepsis**

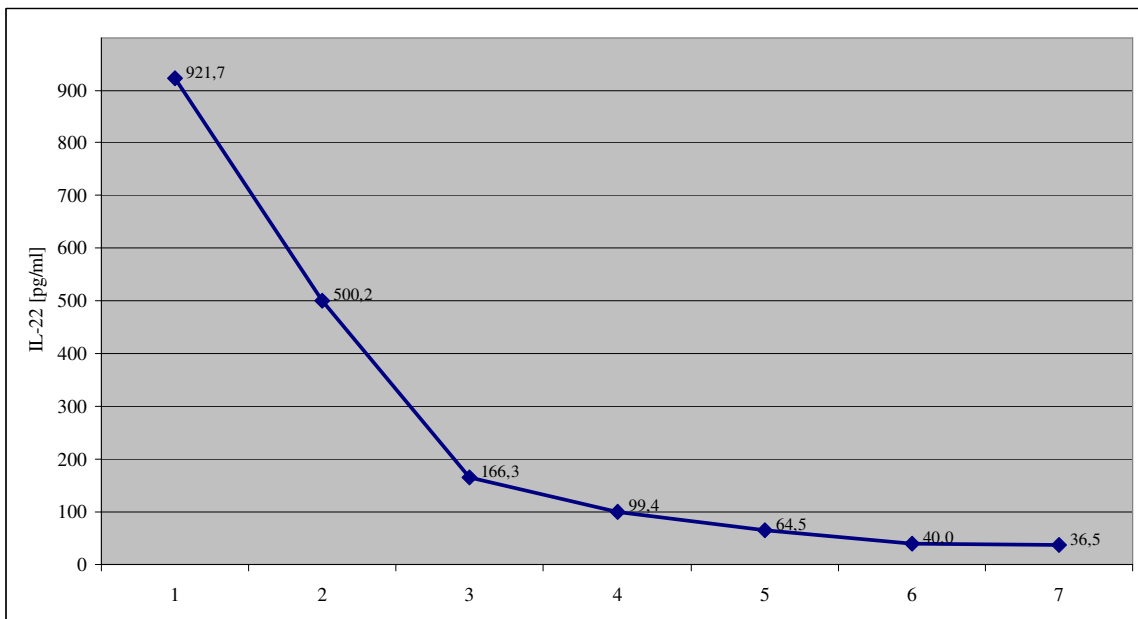


**Abbildung 11: IL-22 Verlauf in der Gesamtgruppe der Sepsis**  
Friedmann-Test statistisch signifikanter Abfall mit  $p= 0,017$ .



**Abbildung 12: detaillierte Darstellung eines exemplarischen IL-22 Verlaufs (Nr. 50)**

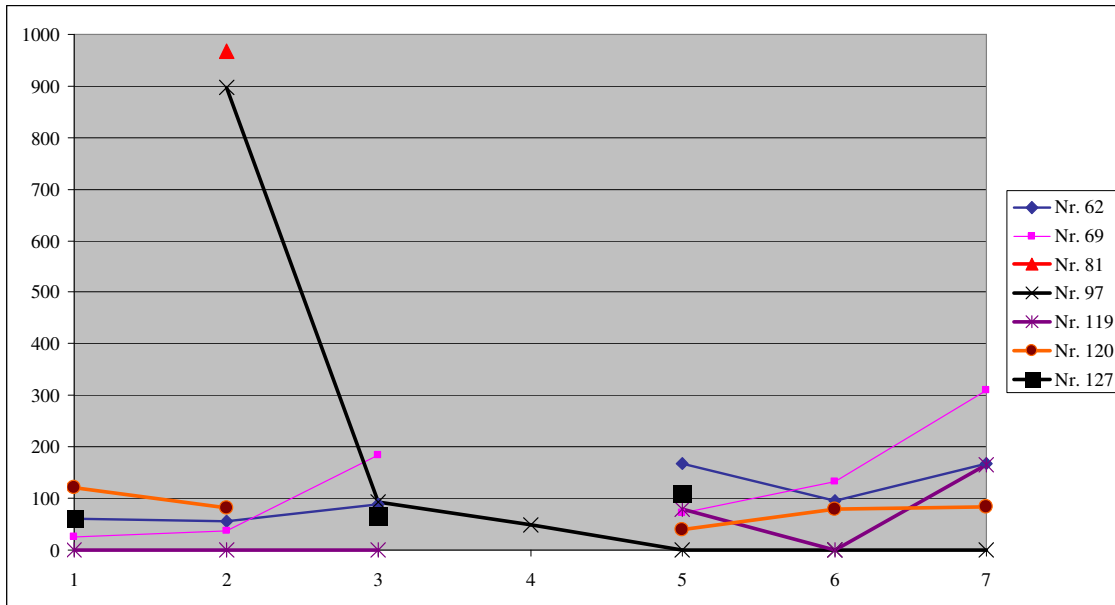
Exemplarische Darstellung (Patient Nr. 50) eines IL-22 Abfalls über 5 Tagen mit präoperativ durchschnittlich erhöhtem IL-22 Wert. X-Achse: 1= präoperativ, 2= postoperativ, 3= Zpt 5, 4= Zpt 8, 5= Zpt 9 und 6= Zpt 10. An Zpt 11 konnte IL-22 nicht gemessen werden.



**Abbildung 13: detaillierte Darstellung eines exemplarischen IL-22 Verlaufs (Nr. 71)**

Exemplarische Darstellung (Patient Nr. 71) eines IL-22 Abfalls über 5 Tagen trotz präoperativ überdurchschnittlich erhöhtem IL-22 Wert. X-Achse: 1= präoperativ, 2= postoperativ, 3= Zpt 5, 4= Zpt 8, 5= Zpt 9 und 6= Zpt 10. An Zpt 11 konnte IL-22 nicht gemessen werden.

### 3.1.5.1 Details atypischer (oder nicht abfallender) IL-22 Verläufe



**Abbildung 14: atypische IL-22 Verläufe**

1 auf der x-Achse entspricht dem präoperativen Wert, 2 = postoperativ, 3= Zpt 5. 4= Zpt 8, 5= Zpt 9, 6= Zpt 10, 7= Zpt 11. Detaillierte Erklärung der Messzeitpunkte siehe Kapitel 2.3.1 im Material und Methoden Teil, Tabelle 4.

Bei Patient Nr. 62 konnte ab dem 1. postoperativen Tag ein stetiger Anstieg von IL-22 beobachtet werden. Zum Zeitpunkt 9 bei einem Wert von 167,7pg/ml wurde eine geplante Relaparatomie durchgeführt, wobei sich intraoperativ trübes Sekret bei gut drainierter Anastomoseninsuffizienz entleerte. Klinisch konnte zu diesem Zeitpunkt schon eine langsam zunehmende respiratorische Insuffizienz beobachtet werden, die zum Zeitpunkt 10 zur endotrachealen Intubation führte. Zum Zeitpunkt 11 ergaben die Messungen einen Wert von 168,4pg/ml, der intraoperativ mit einer Arosionsblutung in unmittelbarer Nachbarschaft zur Insuffizienz der Pankreato-Jejunostomie einherging.

Der IL-22 Verlauf des Patienten Nr. 69 ähnelte sehr dem gerade erwähnten. Postoperativ kam es zu einem Anstieg, der am Zeitpunkt 5 - geplante Relaparatomie - einen Wert von 183,8pg/ml zeigte, danach wieder unter 100pg/ml abfiel und zum Zeitpunkt 11 - erneute Relaparatomie - auf einen Wert von 309,1pg/ml anstieg. Bei der geplanten Relaparatomie fand sich intraoperativ gering getrübt gefärbte Flüssigkeit bei suffizienter Anastomose und ausreichender Durchblutung des Duodenums. Zum Zeitpunkt 11 fanden sich an zahlreichen Stellen im Bereich des Dünndarms



Durchblutungsstörungen, sowie etliche stanzförmige Perforationen im Bereich der Durchblutungsstörungen des Dünndarms. Nahezu der gesamte Dünndarm war von den diskontinuierlichen Durchblutungsstörungen betroffen. Es fand sich blutig-stuhligen Sekret in der Abdominalhöhle. Zur Nekrosektomie wurde eine subtotale Dünndarmresektion durchgeführt.

Patient Nr. 81 wies mit 967,5pg/ml den Maximalwert in unseren Untersuchungen zum Zeitpunkt 1 auf. Klinisch war bei rezidivierendem Erbrechen und starken Bauchschmerzen der Verdacht auf eine Mesenterialischämie gestellt worden. Noch vor der ersten Abnahme wurde der Patient kreislauf- und respiratorisch insuffizient. Im CT im Schockraum wurde freie Flüssigkeit und eine Pneumatosis intestinalis festgestellt. Der Verdacht konnte intraoperativ nicht bestätigt werden. Lediglich etwas trübe Flüssigkeit konnte bei dem massiv katecholaminpflichtigen Patienten festgestellt werden. Noch vor der zweiten Abnahme verstarb der Patient im septischen Multiorganversagen

Patient Nr. 97 zeigte bei einer Dünndarmischämie einen postoperativen Wert von 897,6pg/ml. Aufgrund von einem postoperativen erneut hohen Katecholaminbedarf wurde zum Zeitpunkt 4 erneut eine Laparotomie durchgeführt und intraoperativ eine fleckförmige Ischämie des Colon sigmoideum mit beginnender Durchwanderungsperitonitis festgestellt. Die Indikation zur Sigmaresektion mit Descendostoma und Blindverschluss wurde gestellt. Die IL-22-Werte fielen danach auf <100pg/ml ab.

Patient Nr. 119 zeigt nach prä- und postoperativen Werten von 0pg/ml zum Zeitpunkt 11 hin bis 166pg/ml ansteigende Werte. Zu diesen späten Zeitpunkten zeigte sich klinisch ein steigender Katecholaminbedarf und es entleerte sich über die Drainagen bernsteinfarbenes, stinkendes Sekret. Eine erneute Anastomoseninsuffizienz wurde diagnostiziert.

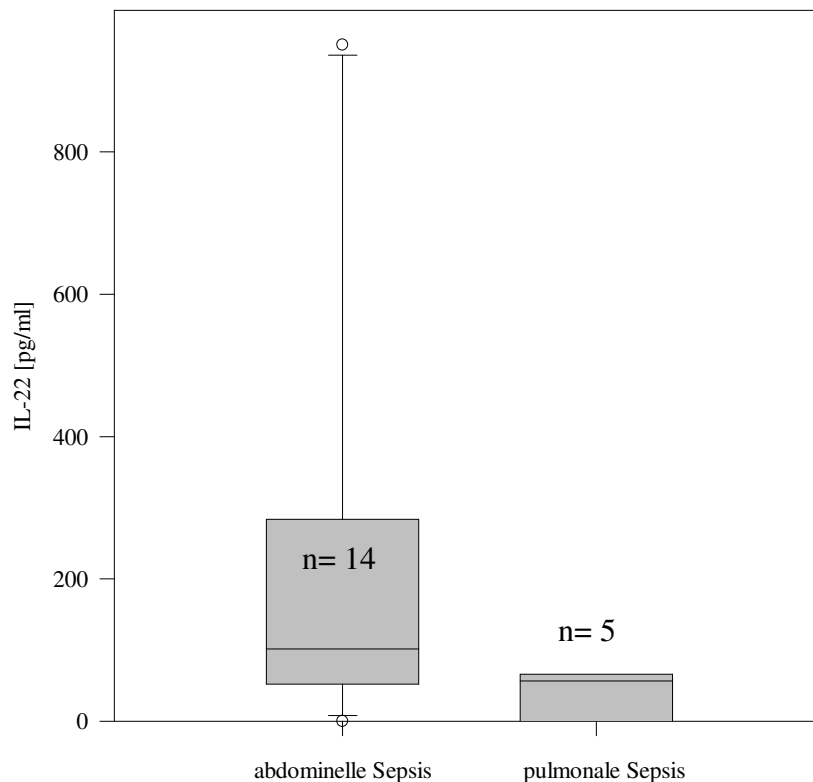
Die Patienten Nr. 120 und 127 stiegen beide zu den späteren Zeitpunkten mit ihren Werten an, wobei bei Patient Nr. 120 trotzdem stets ein IL-22 Wert <100pg/ml vorlag. Bei Patient Nr. 120 war klinisch zu diesem Zeitpunkt eine akute Verschlechterung bei bretthartem Abdomen festgestellt worden, während bei Patient Nr. 127 einer Intubation bei respiratorischer Insuffizienz die mechanische Reanimation folgte und der Patient noch zum Zeitpunkt 11 verstarb.

### 3.1.6 IL-22 in den Subgruppen der Sepsis

Bei gesonderter Auswertung der Patienten mit abdomineller und pulmonaler Sepsis zeigten sich signifikante Unterschiede. Der präoperative Median im Mann-Whitney-Test zeigt beim Vergleich der abdominellen Sepsispatienten (101,6pg/ml) mit den pulmonalen Sepsispatienten (56,9pg/ml) eine statistische Signifikanz mit  $p= 0,037$  (Siehe Abbildung 13).

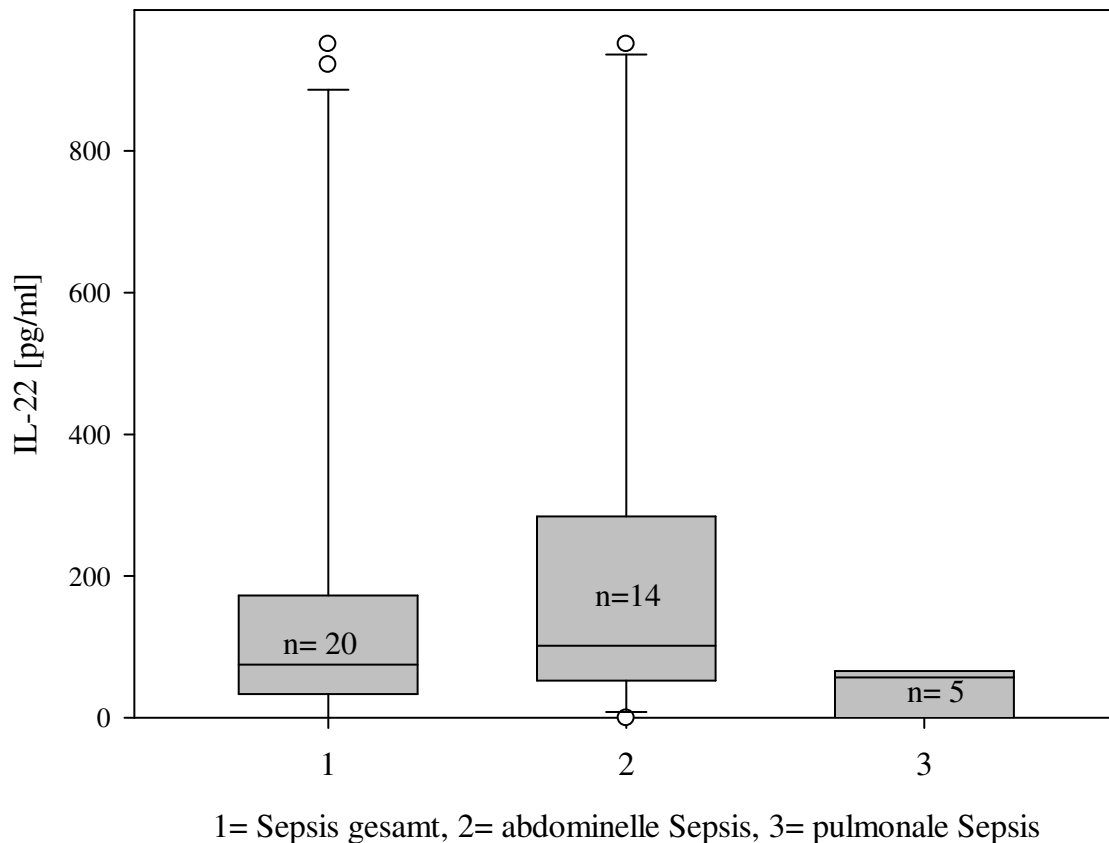
Subgruppen	Median [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
		25%	75%
Abdominelle Sepsis	101,6 [n= 14]	61,3	189,3
Pulmonale Sepsis	56,9 [n= 5]	0	63,5

**Tabelle 9: Vergleich von IL-22 zum Zeitpunkt 1 in den Subgruppen der Sepsis**



**Abbildung 15: IL-22 Zeitpunkt 1- abdominelle Sepsis vs. Pulmonale Sepsis**

IL-22 bei Patienten mit abdomineller Sepsis präoperativ: Median= 101,6pg/ml, IL-22 bei Patienten mit Pneumonie: Median= 56,9pg/ml. Im Mann-Whitney-Test statistisch signifikanter Unterschied mit  $p= 0,037$ .

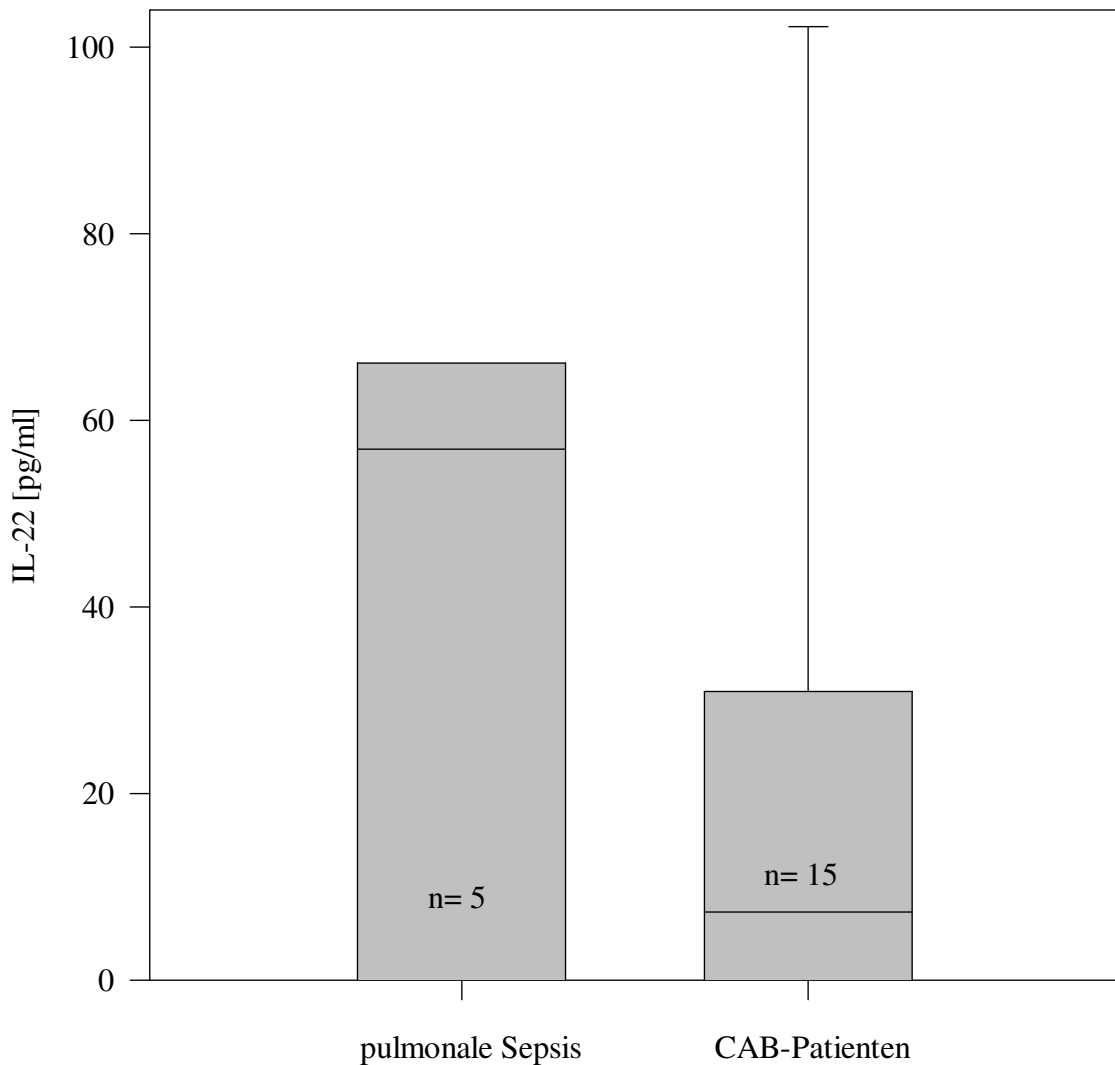


**Abbildung 16: IL-22 präoperativ in den Subgruppen der Sepsis**

Präoperative Mediane in der Gesamtgruppe der Sepsis (Sepsis gesamt, n= 20; Median 75,2/ml), der abdominellen Sepsis (n= 14; Median 101,6pg/ml) und der pulmonalen Sepsis (n= 5; Median 56,9pg/ml).

**3.1.7 Sepsis mit pulmonalem Fokus**

Die pulmonalen Sepsispatienten lagen mit einem Median von 56,9pg/ml zwar weit niedriger als die abdominellen Sepsispatienten mit 101pg/ml, jedoch trotzdem noch deutlich höher als die abdominalchirurgische Kontrollgruppe mit 7,2pg/ml. Da die pulmonalen Sepsispatienten nicht unmittelbar vor Sepsis einem Operationstrauma unterlagen, verglichen wir sie hier mit dem präoperativen Wert der abdominalchirurgischen Patienten. Im Friedmann-Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Medianen der pulmonalen Sepsis und der CAB-Patienten präoperativ (p= 0,422).



**Abbildung 17: IL-22 Zeitpunkt 1 pulmonale Sepsis vs. CAB**

Mediane zum Zeitpunkt 1 im Vergleich: pulmonale Sepsis (n= 5, Median 56,9pg/ml) vs. CAB (n= 15, Median 7,3pg/ml). Kein statistisch signifikanter Unterschied dieser Mediane.

Die Verteilung der IL-22-Werte im Verlauf lag stets bei Werten <100pg/ml. Es waren in dieser Subgruppe bis auf eine Ausnahme Werte weder prä- noch postoperativ von >100pg/ml zu finden. Nur eine Ausnahme war aufgetreten, die retrospektiv durch den klinischen Verlauf nachvollziehbar erschien. Bei Patient Nr. 127, der oben erwähnt wurde (3.1.4.1), lag der präoperative IL-22 Wert bei 60,8pg/ml, zum Zeitpunkt 5 bei 65,1pg/ml und stieg bei klinischer Verschlechterung des Patienten auf 108,7pg/ml an.

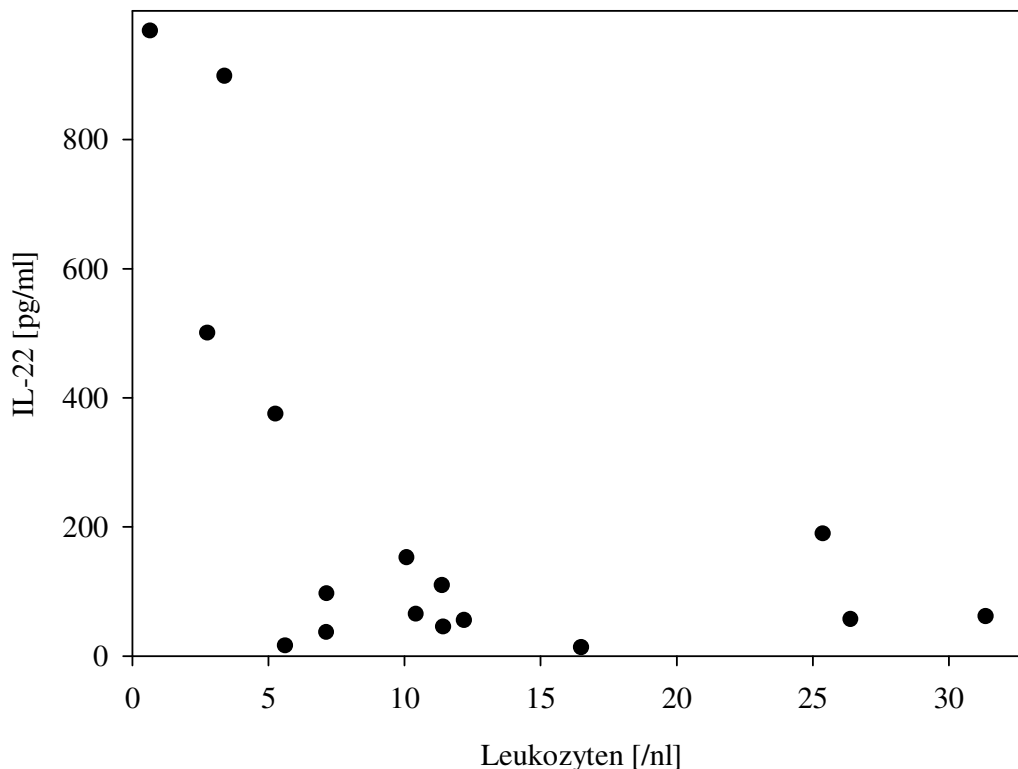
### 3.1.8 Korrelation zwischen Entzündungswerten und IL-22

#### 3.1.8.1 Präoperativ

In der Gruppe der Sepsispatienten zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen den Inflammationsparametern IL-6, IL-10, PCT, Leukozyten, CRP und BNP mit IL-22.

#### 3.1.8.2 Postoperativ

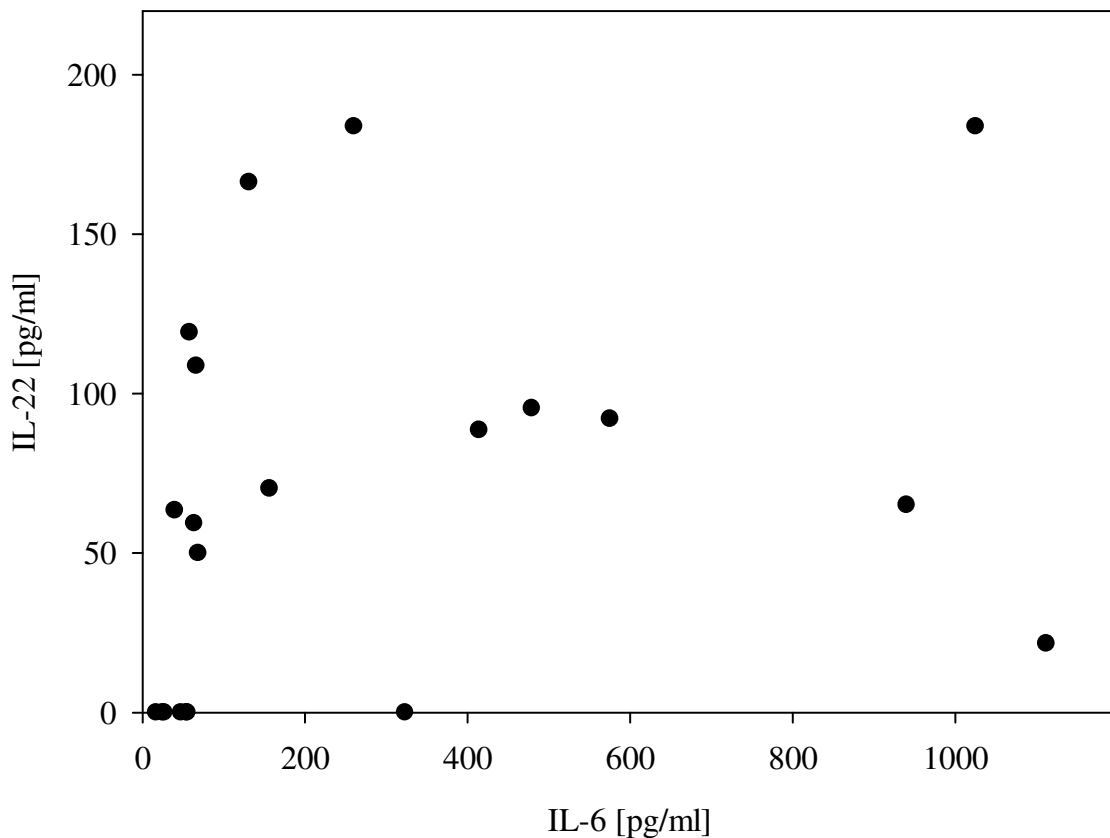
In der Gruppe der Sepsispatienten zeigte sich postoperativ eine statistische Korrelation mit der Leukozytenzahl mit einem  $p=0,0295$  im Pearson-Korrelationskoeffizienten (Abbildung 14). Klinisch ist diese Wertigkeit jedoch als gering anzusehen. Bei Patienten mit deutlich erhöhten IL-22 Werten sind alle Patienten bei IL-22 Spiegeln von  $>300$  pg/ml leukopen. Eine Korrelation von IL-22 mit den unter 3.1.5.1 erwähnten Entzündungsparametern zeigt sich auch postoperativ nicht.



**Abbildung 18: Korrelation von IL-22 und Leukozyten- postoperativ**  
Im Pearson-Korrelationskoeffizienten,  $p=0,0295$ .

### 3.1.8.3 1.Tag postoperativ

Zum Zeitpunkt 5 (erster postoperativer Tag) fand sich im eine statistische signifikante Korrelation von IL-22 mit IL-6 ( $p= 0,0103$  im Pearson-Korrelationskoeffizienten, siehe Abbildung 19) und von IL-22 mit IL-10 ( $p= 0,0461$  im Pearson-Korrelationskoeffizienten). Nach Auftragen der Werte im Scatter Plot erschien die Korrelation jedoch als bedingt. Eine Signifikanz von IL-22 mit den anderen oben bereits erwähnten Entzündungsparametern zeigte sich zu diesem Zeitpunkt nicht.



**Abbildung 19: Korrelation von IL-22 mit IL-6- am 1. Tag postoperativ**  
Im Pearson-Korrelationskoeffizienten  $p= 0,0103$ .

## 3.2 Gruppe CAB

### 3.2.1 Patientenkollektiv – Charakteristika

Die Kontrollgruppe der großen viszeralchirurgischen Eingriffe umfasste 31 Patienten (8 Frauen und 23 Männer) mit einem Altersmedian von 64 [39 - 80] Jahren. Die Operationen der CAB-Patienten wurden wie bereits im Abschnitt Material, Methoden (2.2.2) genannt, im Bereich der Pankreaschirurgie, der Darm- und Magenchirurgie durchgeführt. Eine ausführliche Darstellung beinhaltet Tabelle 9.

Patienten Nr. n= 31	W / m	Alter	Operation	Hauptdiagnose
25	M	79	PPPD	chronische Pankreatitis
29	M	78	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
31	M	67	Hemikolektomie li.	HNPC
33	M	43	PPPD	chronische Pankreatitis
37	W	41	erw. Gastrektomie	Kardiakarzinom
38	M	72	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
39	M	71	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
42	M	71	erw. Gastrektomie	Kardiakarzinom
46	M	77	Restgastrektomie	Magenstumpfkarcinom
54	W	51	Pankreaslinksresektion	NET des Pankreasschwanzes
57	W	62	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
59	M	70	PPPD	Zystadenokarzinom Pankreas
60	M	69	Whipple	chronische Pankreatitis
61	M	46	Explorative Laparotomie	Magenkarzinom
63	W	59	Whipple	chronische Pankreatitis
66	M	66	PPPD	Gallengangsadenomatose
75	M	64	Gastrektomie	Kardiakarzinom
76	M	80	Biliodigestive Anastomose	Pankreaskopfkarzinom
79	W	63	Ösophagusresektion	Ösophaguskarzinom
82	M	61	Erw. Gastrektomie+ Ösophagusresektion	Kardiakarzinom

84	M	65	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
86	M	60	erw. Gastrektomie	MALT
87	M	52	PPPD	chronische Pankreatitis
89	M	39	Explorative Laparotomie	Enterogene Zyste des Duodenum
90	M	65	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
96	M	63	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
99	W	55	totale Pankreasresektion	Pankreaskopfkarzinom
100	M	55	Gastrektomie	Siegelringzellkarzinom Magen
114	W	74	PPPD	Pankreaskopfkarzinom
138	M	70	Gastroenterostomie, Darmresektionen	Kolonkarzinom Rezidiv
152	W	53	Gastrektomie	Magenkarzinom

**Tabelle 10: Demographische, Erkrankungs- und Operationscharakteristika der CAB-Patienten**

w: weiblich, m: männlich; n = 31; Nr.: codierte Patienten-Nummer; PPPD: partielle pyloruserhaltende Pankreatoduodenektomie; erw.= erweiterte

### 3.2.2 Gründe für den Ausschluss von Patienten

Von diesen 31 Patienten wurden direkt postoperativ die Patienten Nr. 61 und Nr. 89 ausgeschlossen, da in dem einen Fall aufgrund eines inoperablen Tumorstadiums (fortgeschrittenes Magenkarzinom) und in dem anderen aufgrund eines nicht operationsbedürftigen Bildes (enterogene Zyste des Duodenum) nur explorative Laparotomien durchgeführt wurden.

Zu späteren Zeitpunkten kam es bei weiteren 4 Patienten zu einem vorzeitigen Ausschluss. Gründe hierfür waren bei Patient Nr. 29 der Verdacht auf einen Myokardinfarkt (nach Zeitpunkt 5), bei Nr. 54 und Nr. 76 durch den Verlust des Zentralen Venenkatheters (nach Zeitpunkt 9) und einmal auf Wunsch des Patienten (Nr. 75 nach Zeitpunkt 4).

Nachträglich aufgrund eines Inflammationsgeschehens (postoperativen Wundinfekts) exkludiert bzw. gesondert betrachtet wurden weiterhin Patient Nr. 39 (ab Zeitpunkt 8 Antibiose), Nr. 66 (ab Zeitpunkt 9 mit Antibiose und positivem Galleabstrich intraoperativ), Nr. 76 (mit Antibiose ab Zeitpunkt 8) und Nr. 100 (ab Zeitpunkt 5 mit Antibiose und erhöhten Temperaturen).

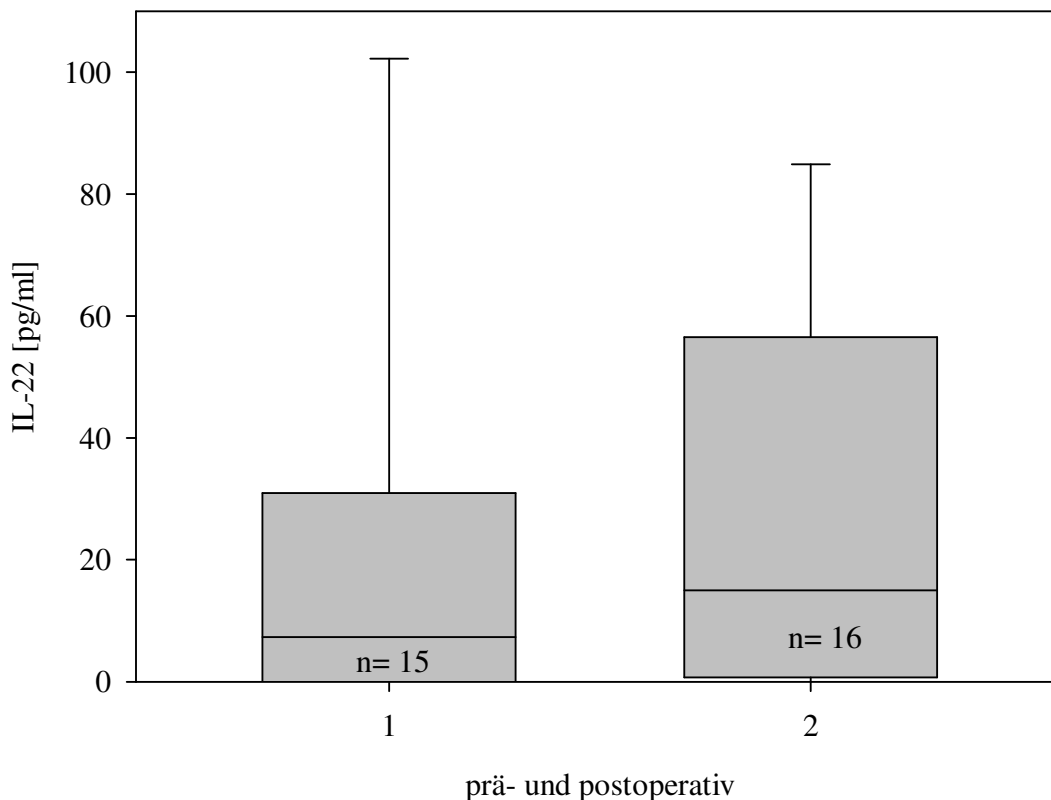


### 3.2.3 IL-22 in der Gesamtgruppe CAB

Insgesamt 31 Patienten wurden in die Gruppe CAB aufgenommen. Von diesen 31 eingeschlossenen Patienten wurden bei 31 Patienten IL-22 Messungen vorgenommen. Präoperativ konnte der IL-22 Wert bei 15 Patienten bestimmt werden. Der Median lag in der Gesamtgruppe CAB präoperativ (Zeitpunkt 1) mit 7,3pg/ml niedriger als postoperativ (Zeitpunkt 2) mit 15,0pg/ml. Der Unterschied dieser Werte war nicht signifikant (Friedmann-Test,  $p=0,339$ ) (Siehe Abbildung 18).

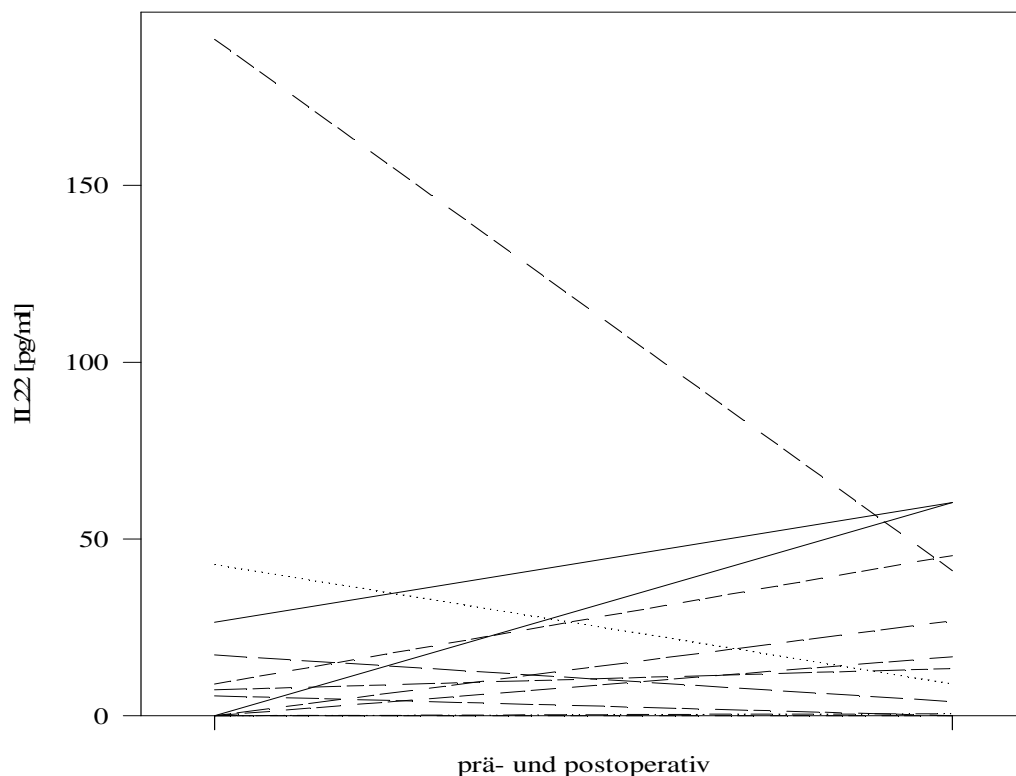
	Median [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
		25%	75%
<b>Präoperativ</b>	7,3 [n= 15]	0	29,8
<b>postoperativ</b>	15,0 [n= 16]	0,9	52,8

**Tabelle 11: IL-22 Werte prä- und postoperativ bei CAB-Patienten**



**Abbildung 20: IL-22 prä- vs. postoperativ bei CAB-Patienten**

Präoperativer IL-22 Median von 7,3pg/ml, postoperativer Median von 15,0pg/ml. Kein statistisch signifikanter Unterschied dieser beiden Mediane.



**Abbildung 21: IL-22 prä- und postoperativ bei CAB-Patienten**

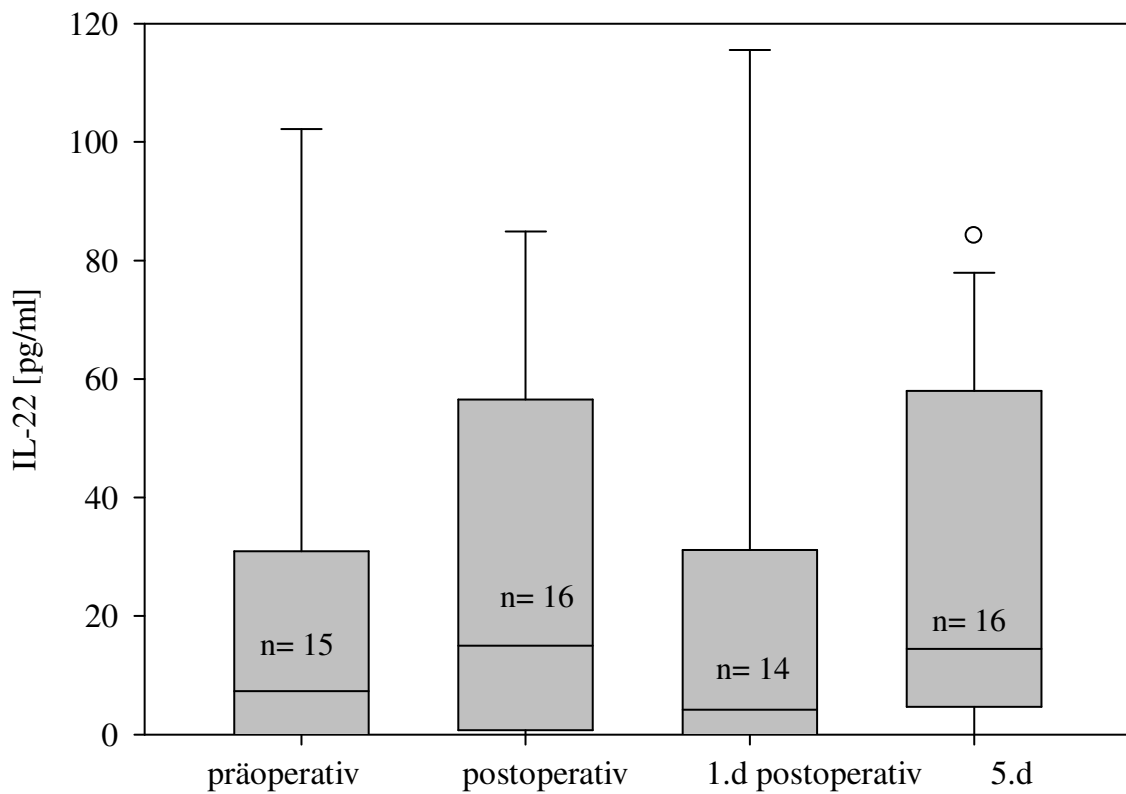
Betrachtet man die Einzelwerte der oben stehenden Grafik (Abbildung 17), fällt ein erhöhter IL-22-Wert von 191pg/ml präoperativ (Patient Nr. 87) auf. Bei genauerer Durchsicht der klinischen Akten fielen jedoch keinerlei Besonderheiten auf, die diesen deutlich erhöhten Wert erklären könnten.

### 3.2.4 IL-22 Kinetik bei CAB

Bei Betrachtung des allgemeinen Kurvenverlaufs (Abbildung 20) der IL-22-Konzentrationen über 5 Tage fällt ein überwiegend direkt nach den Operationen (zum Zeitpunkt 2, siehe auch Abbildung 18) auftretender Maximalwert auf, wobei die Werte aber größtenteils unter 100pg/ml bleiben (Ausnahmen: drei von 16 Patienten zeigen höhere Werte). Im weiteren Verlauf sinken die Konzentrationen an IL-22 bei der Mehrzahl der Patienten ab (Ausnahmen: sechs von 16 Patienten zeigen im Verlauf steigende Werte). Es zeigte sich keine statistische Signifikanz dieser Werte zueinander (Friedmann-Test mit  $p=0,381$ ).

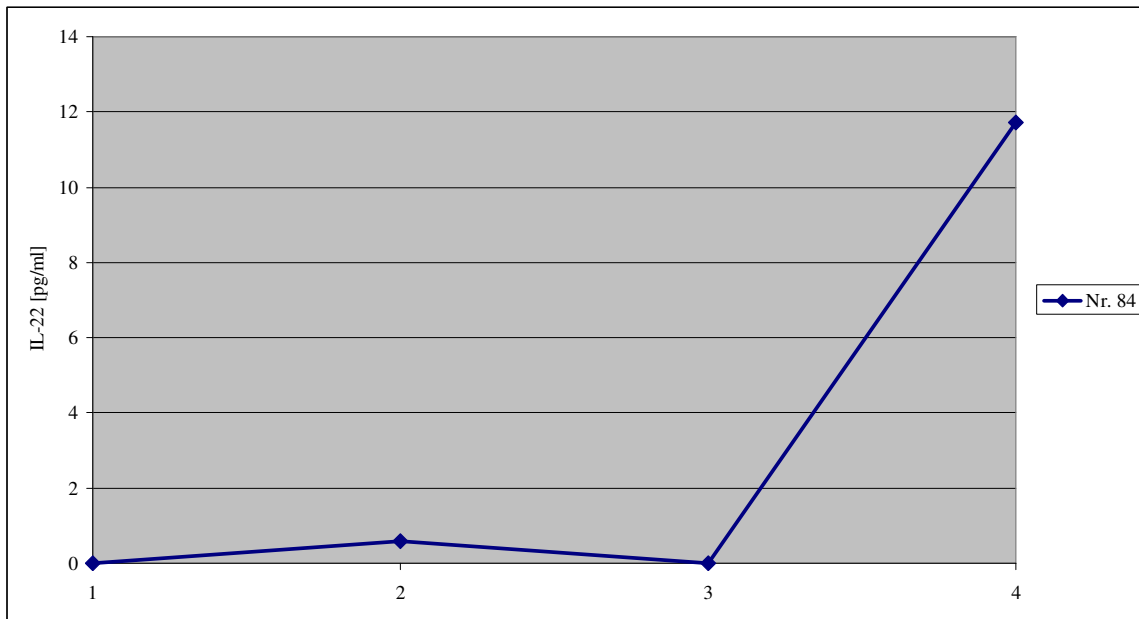
	Median	Streuung [pg/ml]	
		25%	75%
<b>Präoperativ</b>	7,3 [n= 15]	0	29,8
<b>Postoperativ</b>	15,0 [n=16]	0,9	52,8
<b>1.d postoperativ</b>	4,2 [n=14]	0,0	29,1
<b>Tag 5</b>	14,5 [n= 16]	5,4	49,8

**Tabelle 12: IL-22 Verlauf bei CAB-Patienten**



**Abbildung 22: IL-22 im Verlauf bei CAB-Patienten**

Mediane: präoperativ 7,3/ml, postoperativ 15,0pg/ml, 1.d postoperativ 4,2pg/ml und Tag 5 14,5pg/ml. Im Friedmann-Test kein statistisch signifikanter Unterschied.



**Abbildung 23: exemplarischer IL-22 Verlauf eines CAB-Patienten**

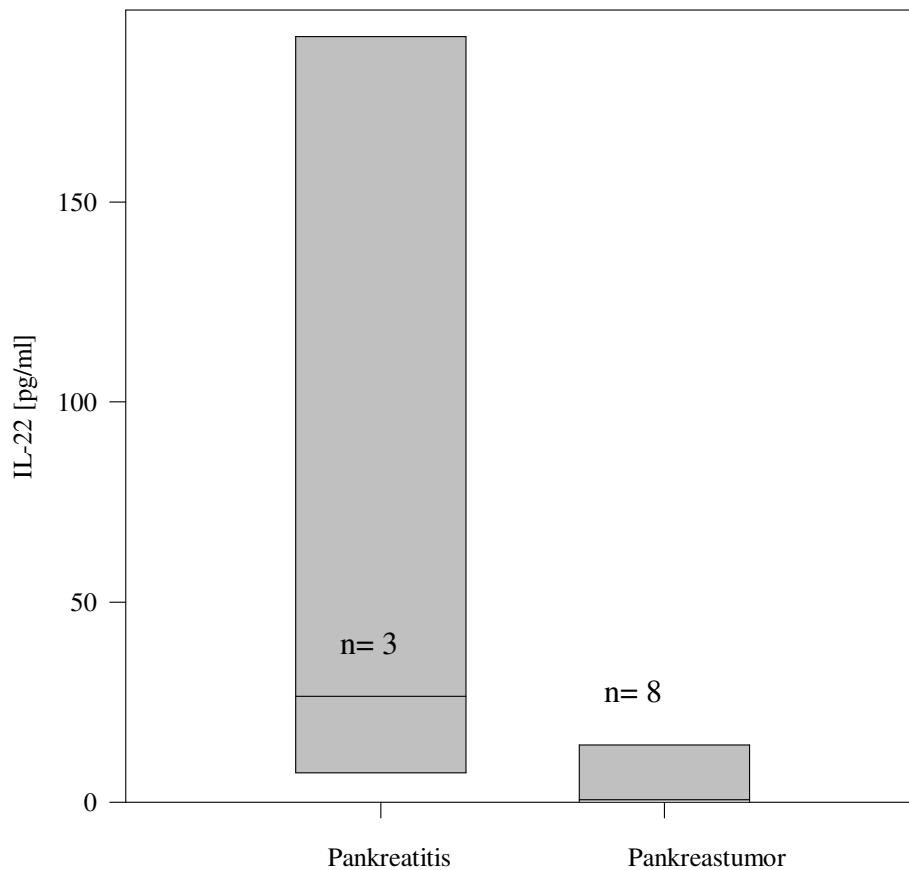
Auf der x-Achse: 1= präoperativ, 2= postoperativ, 3= Zpt 5, 4= Zpt 11. Die IL-22 Werte bei den CAB-Patienten bewegten sich meist um 10pg/ml.

### 3.2.5 IL-22 in den Subgruppen

Teilte man die Gesamtgruppe der CAB-Patienten im Hinblick auf die Genese der Darmerkrankungen, die zur Indikation der elektiven Operation geführt haben, ergaben sich Mediane, die sich deutlich unterschieden. Es zeigte sich ein präoperativer Median bei Pankreatitis von 26,4pg/ml und beim Pankreaskarzinom von 0,6pg/ml. Aufgrund der geringen Patientenzahl zeigte sich beim statistischen Vergleich der Median trotz der Differenz dieser Werte keine statistische Signifikanz (Kruksal-Wallis-Test,  $p=0,120$ ).

IL-22 in pg/ml		Pankreatitis	Pankreastumor
$\leq 10$		1	6
$> 10$		2	2
Median [pg/ml]		26,4	0,6
Streubreite [pg/ml]	25%	12,1	0,0
	75%	150,1	11,4

**Tabelle 13: Patientengliederung nach der Genese der CAB-Patienten**



**Abbildung 24: IL-22 eingeteilt nach Genese der CAB-Patienten**

Pankreatitis: Patienten mit einem Median von 26,4pg/ml, n= 3; Pankreastumor: Patienten mit einem Median von 0,6pg/ml, n= 8. Im Kruksal-Wallis-Test keine statistische Signifikanz.

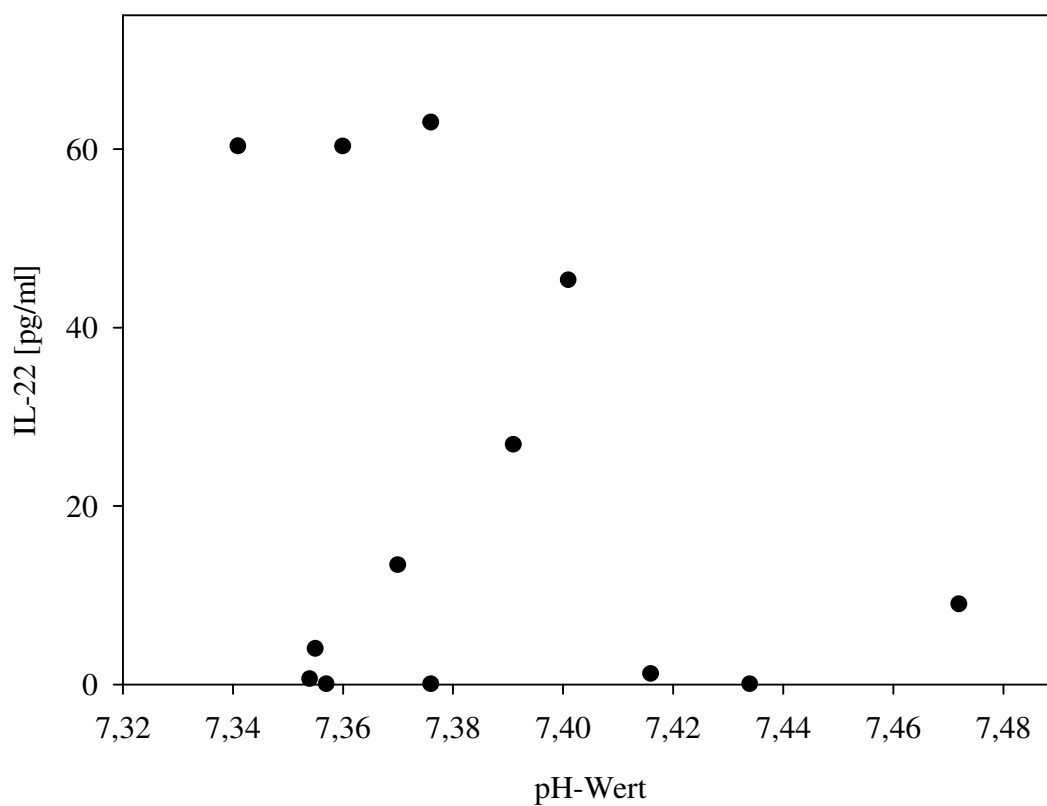
### 3.2.6 Korrelationen von IL-22 mit Entzündungsparametern

#### 3.2.6.1 Präoperativ

Präoperativ fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen der Inflammationsparametern IL-6, IL-10, PCT, Leukozyten, CRP und BNP mit IL-22.

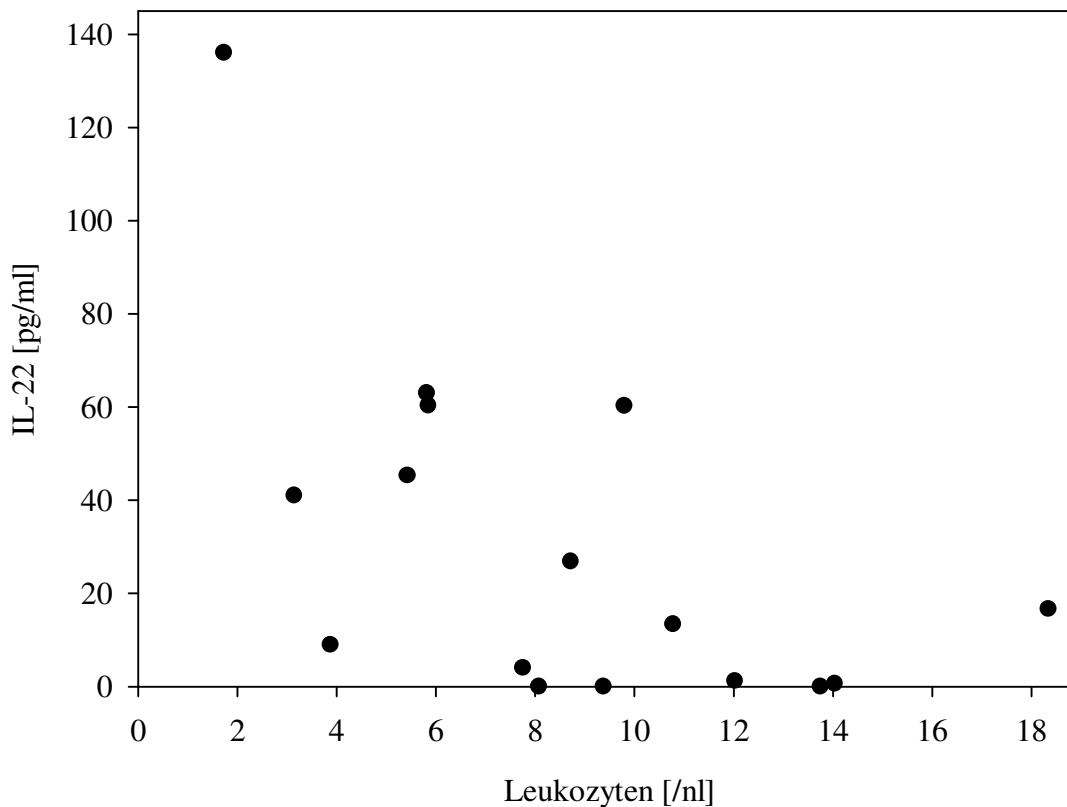
### 3.2.6.2 Postoperativ

Postoperativ zeigten sich statistische Korrelationen im Pearson-Korrelationskoeffizient bei IL-22 mit dem pH-Wert ( $p= 0,00115$ ) und wie auch schon bei den Sepsispatienten erwähnt von IL-22 mit den Leukozyten ( $p= 0,0170$ ). Auch hier konnte nach Auftragen im Scatter Plot keine klinische Relevanz festgestellt werden.



**Abbildung 25: Korrelation von IL-22 und pH-Wert- postoperativ bei CAB-Patienten**

Im Pearson-Korrelationskoeffizient  $p=0,00115$ .



**Abbildung 26: Korrelation von IL-22 und Leukozyten- postoperativ bei CAB-Patienten**

Im Pearson-Korrelationskoeffizient  $p= 0,0170$ .

### 3.3 Gruppe Lebertransplantation

#### 3.3.1 Patientenkollektiv- Charakteristika

Die Gruppe der Lebertransplantation umfasste 48 Patienten (11 Frauen und 37 Männer) mit einem Altersmedian von 55 [34 bis 69] Jahren.

Eine ausführliche Darstellung der demographischen Daten und des grundlegenden Erkrankungsspektrums der Lebertransplantierten zeigt Tabelle 14.

### 3.3.2 Gründe für den Ausschluss von Patienten

In der Gruppe der Lebertransplantierten wurden die Messungen bei insgesamt 6 Patienten abgebrochen. Gründe hierfür bildeten neben dem Exitus bei 3 Probanden (nach Nr. 64-1, 68-5, 74-1), sowie eine Re-LTX (nach Nr. 91-7, Patient dann erneut eingeschlossen als Nr. 93). Die Patienten Nr. 65 und 95 wurden im System als Patienten angelegt, erhielten jedoch keine Lebertransplantation wegen unbefriedigendem Zustand des Spenderorgans.

Fall Nr.	W/ m	Alter	Hauptdiagnose	Operation
20	w	46	kryptogene Leberzirrhose	LTX
27	m	62	ethyltoxische Leberzirrhose	LTX
28	m	64	Leberzirrhose bei HCV, HCC	LTX
34	m	42	Leberzirrhose bei HCV	LTX
35	m	55	PSC	Re-LTX (92 und 05)
36	w	69	HCC bei HCV	LTX
40	w	58	subakutes Leberversagen bei Autoimmunhepatitis	LTX
41	m	55	ethyltoxische Leberzirrhose	LTX
43	m	47	ethyltoxische Leberzirrhose, HCC, HBV	LTX
44	m	67	ethyltoxische Leberzirrhose	LTX
45	m	47	HBV	Re-LTX (02/02)
47	w	66	Leberzirrhose bei HCV	LTX
48	w	34	kryptogene Zirrhose, Z.n. HBV	Re-LTX (06)
49	m	58	Leberzirrhose bei HBV, HCC	LTX
55	m	47	Leberzirrhose; NASH	LTX
58	m	66	ethyltoxische Leberzirrhose	LTX
64	m	53	Rissleberverletzung nach Trauma	LTX
65	m	43	Lebermetastase eines C-Zell-Karzinoms Keine LTX wg. Lymphknotenmetastasen	--
67	m	54	Ethyltoxische Leberzirrhose	LTX
68	m	65	kryptogene Leberzirrhose	LTX



72	m	54	Kryptogene Leberzirrhose	LTX
73	m	61	Leberzirrhose bei HCV, HCC	LTX
74	m	66	Intrahepatisches Gallengangskarzinom	LTX
80	w	54	Leberzirrhose bei HCV	LTX
83	m	59	Leberzirrhose bei HCV	Re-LTX (96)
88	w	67	Leberzirrhose bei HCV	LTX
91	m	55	Leberzirrhose bei HCV, HCC	LTX
93	m	55	Leberzirrhose bei HCV, HCC	Re-LTX (06)
94	m	66	Leberzirrhose bei HCV	LTX
95	m	65	Leberzirrhose bei Hämochromatose	--
106	m	44	Leberzirrhose bei HCV	LTX
107	w	59	Ethyltoxische Leberzirrhose, HCC	LTX
109	w	60	kryptogene Leberzirrhose	LTX
111	m	43	Ethyltoxische Leberzirrhose bei HBV, HCV	LTX
112	m	58	Leberzirrhose bei HBV, HCC	LTX
113	m	36	Leberzirrhose bei HBV	LTX
115	m	52	ethyltoxische Leberzirrhose	LTX
117	m	42	Leberzirrhose bei HCV	LTX
118	m	48	Ethyltoxische Leberzirrhose	LTX
121	w	53	Leberzirrhose bei HCV, HCC	LTX
122	m	66	ethyltoxische Leberzirrhose, HCC	LTX
123	w	58	Leberzirrhose bei HCV, HCC	LTX
125	m	46	Chron HBV, akutes Leberversagen	LTX
126	m	43	Leberzirrhose bei HCV, HCC	LTX
131	m	53	Ethyltoxische Leberzirrhose, HCC	LTX
132	m	60	Ethyltoxische Leberzirrhose, HCC	LTX
141	m	62	HCC, chron HBV	LTX
143	m	68	Leberzirrhose bei HCV, HCC	LTX

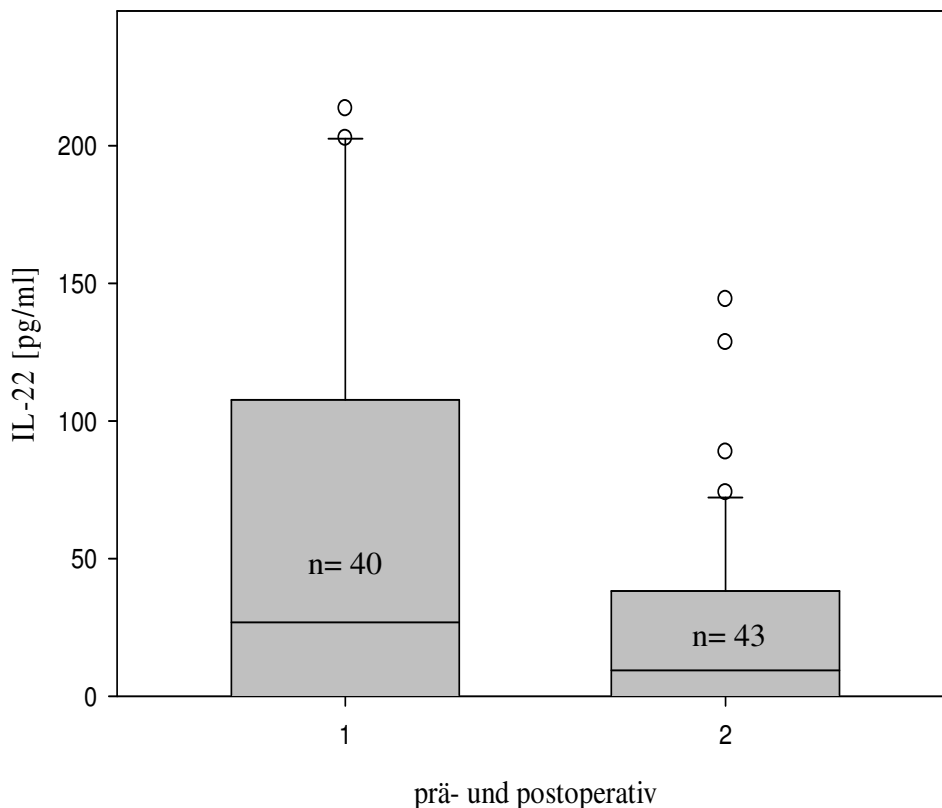
**Tabelle 14: Erkrankungs- und Operationsspektrum der Lebertransplantierten;**  
w: weiblich, m: männlich; n = 48; --= nicht stattgefunden LTX; Nr.: codierte  
Patienten-Nummer; LTX: Lebertransplantation

### 3.3.3 IL-22 in der Gesamtgruppe LTX

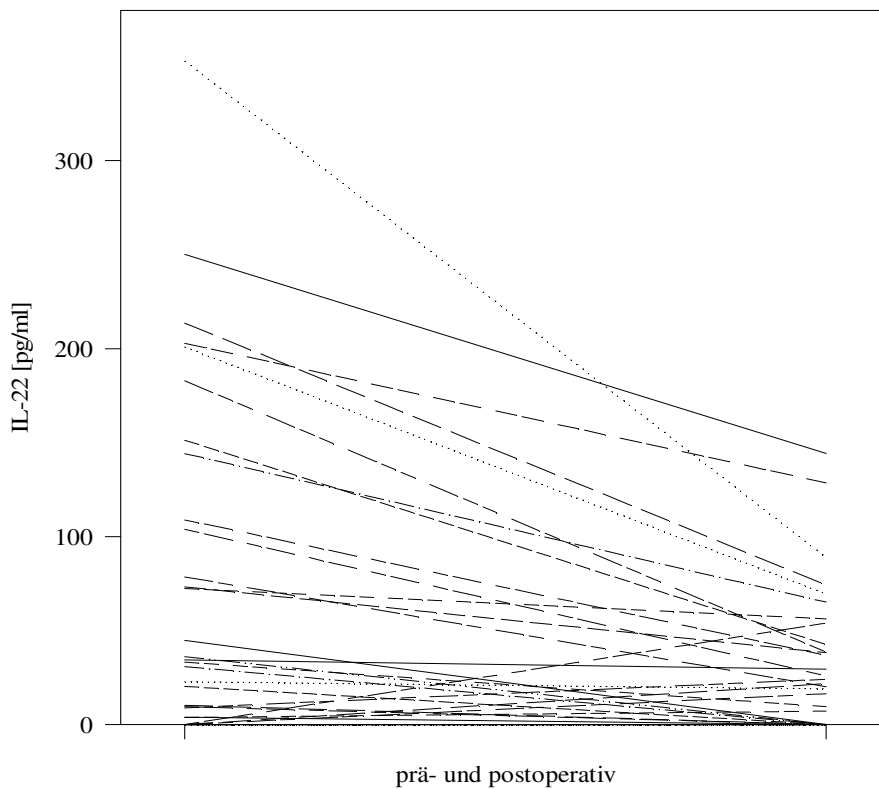
Die Werte der Gesamtgruppe LTX mit n= 48 Patienten wurden statistisch ausgewertet. Von diesen 48 eingeschlossenen Patienten wurden bei insgesamt 43 Patienten IL-22 Messungen vorgenommen. Präoperativ konnten nur bei n= 40 Patienten IL-22 Werte bestimmt werden. Es ergaben sich bei fehlender Normalverteilung präoperativ ein Median von 26,8pg/ml und postoperativ von 9,4pg/ml. Der Unterschied zwischen diesen Medianen stellte sich signifikant dar ( $p < 0,001$  im Wilcoxon-Rangsummentest).

	Median [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
		25%	75%
<b>Präoperativ</b>	26,8 [n= 40]	0	107,6
<b>postoperativ</b>	9,4 [n= 43]	0	38,2

**Tabelle 15: IL-22 prä- und postoperativ bei LTX-Patienten**



**Abbildung 27: IL-22 prä- und postoperativ bei LTX-Patienten**  
Im Wilcoxon-Rangsummentest statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ .

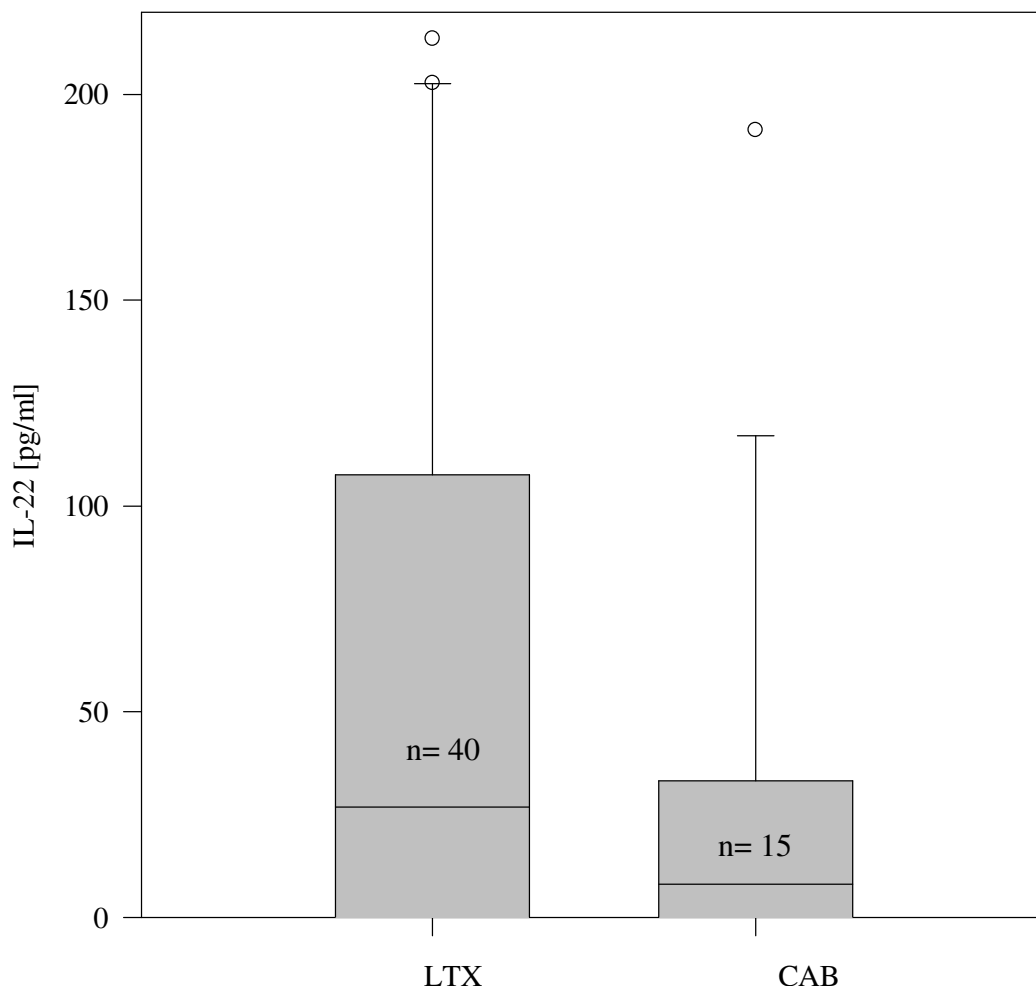


**Abbildung 28: IL-22 prä-und postoperativ bei LTX-Patienten**

Mit 26,8pg/ml liegt der bei den lebertransplantierten Patienten gemessene präoperative IL-22-Wert deutlich über dem in der Kontrollgruppe der CAB-Patienten gemessenen präoperativen Median von 7,3pg/ml. Im Friedmann-Test errechnete sich jedoch keine statistische Signifikanz dieser beiden Mediane ( $p= 0,302$ ).

	Median [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
		25%	75%
<b>LTX präoperativ</b>	26,8 [n= 40]	0,0	107,6
<b>CAB präoperativ</b>	7,3 [n= 15]	0,0	29,8

**Tabelle 16: IL-22 präoperativ LTX vs. CAB**



**Abbildung 29: IL-22 präoperativ LTX vs. CAB**

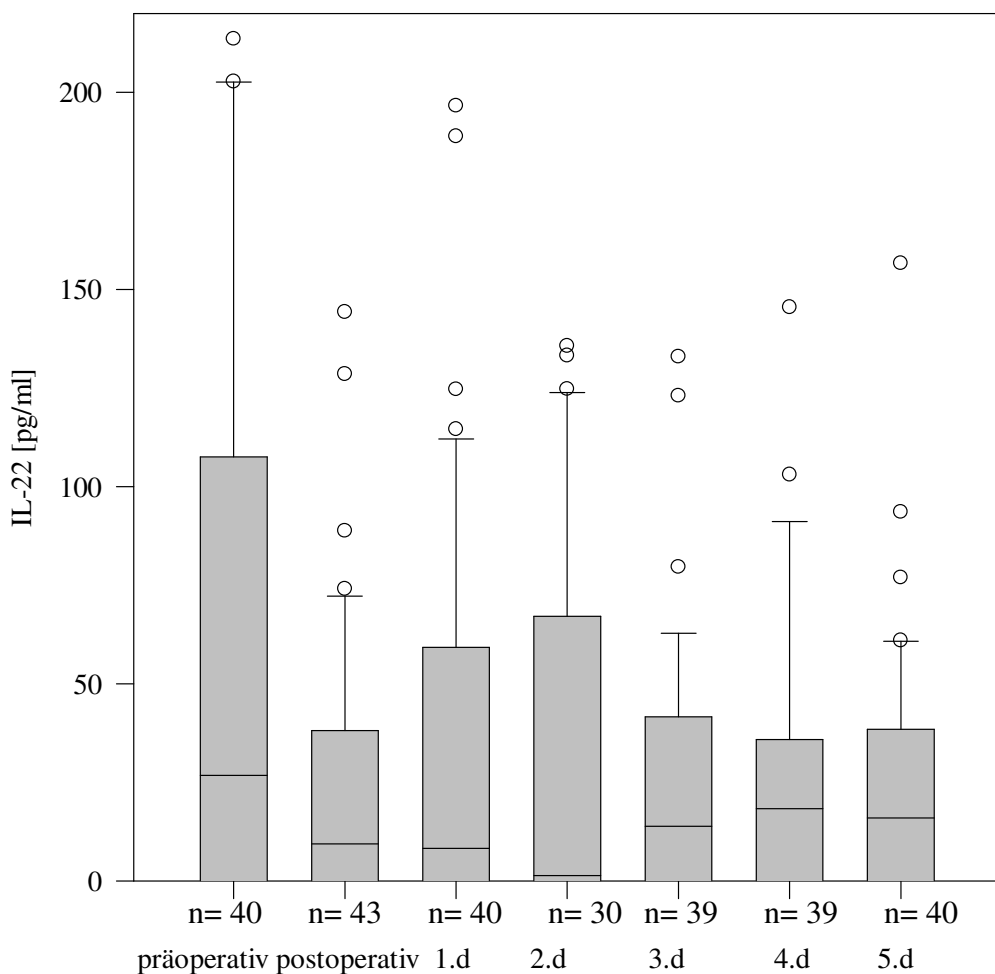
Abbildung der errechneten präoperativen Mediane mit 26,8pg/ml der LTX Patienten und 7,3pg/ml der CAB-Patienten. Der Unterschied zeigte sich statistisch nicht signifikant.

### 3.3.4 IL-22 Kinetik bei LTX

Der Verlauf der IL-22-Werte über die 5 Tage zeigte keinen statistischen Unterschied der Einzelwerte zueinander (Friedmann-Test,  $p= 0,328$ ) bei Medianen zum Zeitpunkt 1 von 26,8pg/ml, zum Zeitpunkt 2 von 9,4pg/ml, zum Zeitpunkt 5 von 8,3pg/ml, zum Zeitpunkt 8 von 1,4pg/ml, zum Zeitpunkt 9 von 13,9pg/ml, zum Zeitpunkt 10 von 18,4pg/ml und zum Zeitpunkt 11 von 16,0pg/ml. Es lässt sich ein präoperativ im Vergleich zur Kontrollgruppe CAB erhöhter Wert von 26,8pg/ml finden, der postoperativ auf normale Werte abfällt.

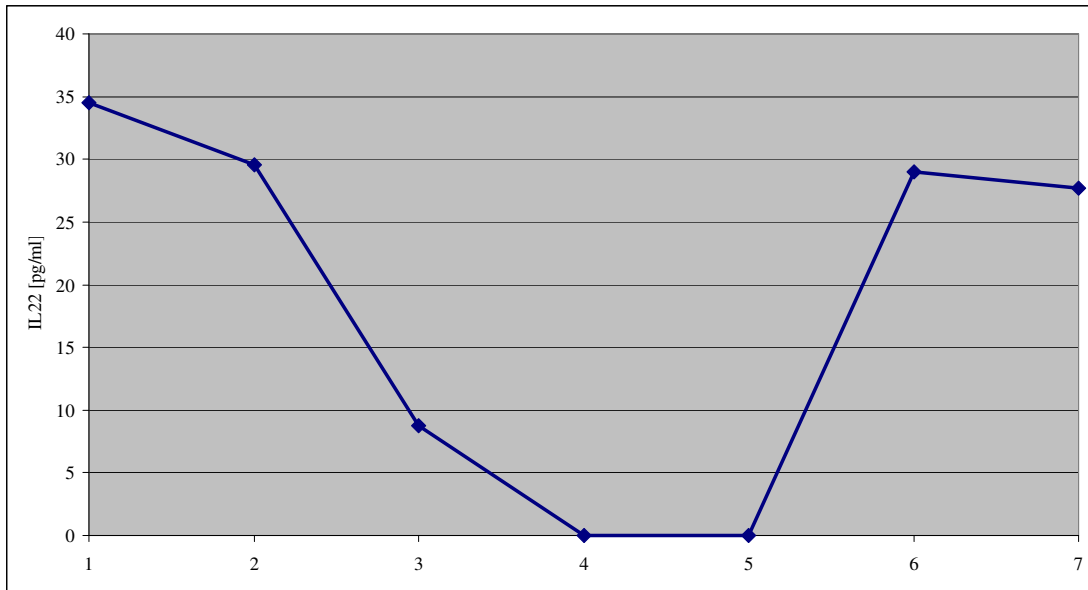
	Median [pg/ml]	Streuung [pg/ml]	
		25%	75%
<b>Präoperativ</b>	26,8 [n= 40]	0,0	106,4
<b>Postoperativ</b>	9,4 [n= 43]	0,0	37,9
<b>1.d postoperativ</b>	8,3 [n= 40]	0,0	56,3
<b>2.d</b>	1,4 [n= 30]	0,0	67,0
<b>3.d</b>	13,9 [n= 39]	0,0	40,5
<b>4.d</b>	18,4 [n= 39]	0,0	34,8
<b>5.d</b>	16,0 [n= 40]	0,0	38,0

**Tabelle 17: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten**



**Abbildung 30: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten**

Abbildung der errechneten Mediane im Verlauf. Im Friedmann-Test zeigte der Verlauf keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 31: exemplarischer IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten (Nr. 94)**

x-Achse: 1= präoperativ, 2= postoperativ, 3= Zpt 5, 4= Zpt 8, 5= Zpt 9, 6= Zpt 10, 7= Zpt 11

### 3.3.5 IL-22 in Subgruppen LTX

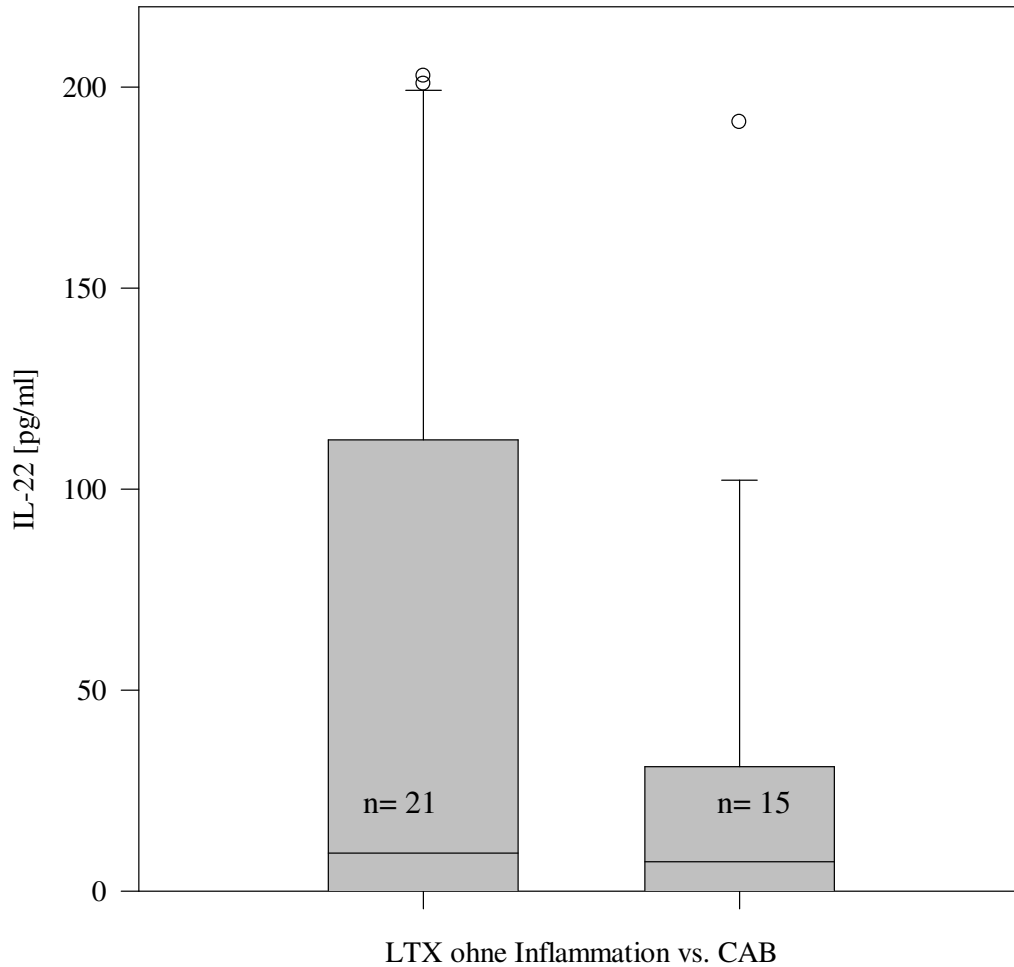
Unter den 48 eingeschlossenen Lebertransplantierten erfüllten 12 Patienten im Verlauf die im Kapitel 2.2.1 erwähnten Sepsis-Kriterien. Davon litten 10 Patienten unter einer primären Sepsis, 1 Patient unter einer Sepsis mit pulmonalem Fokus und 1 Patient an einem Wundinfekt, bei dem zwar die PCR positiv reagierte, der jedoch weder klinische Kriterien erfüllte, noch in der Blutkultur zu detektieren war. Wir definierten den jeweiligen Zeitpunkt des Sepsisbeginnes als neuen Zeitpunkt 1 und schlossen die 11 Patienten mit klinisch, sowie labordiagnostisch bestätigter Sepsis in diese neue Subgruppe ein.

### 3.3.5.1 LTX-Patienten ohne Inflammation

Vergleicht man die Werte der Gruppe der Lebertransplantierten ohne Sepsis im Friedmann-Test, ergibt sich keine statistische Signifikanz ( $p= 0,792$ ). Präoperativ ergibt sich ein Median von 9,4pg/ml, der postoperativ gering auf 11,0pg/ml ansteigt und am 1. postoperativen Tag auf 3,1pg/ml abfällt. Präoperativ verhält sich der Median der LTX-Patienten ähnlich dem der abdominalchirurgischen Kontrollgruppe (siehe Abbildung 32) mit 7,3pg/ml ( $n= 15$ ), zeigt jedoch keine statistische Signifikanz mit diesem Median.

	Median [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
		25%	75%
<b>Präoperativ</b>	9,4 [n= 21]	0,0	92,7
<b>Postoperativ</b>	11,0 [n= 14]	0,0	38,5
<b>1.d postoperativ</b>	3,1 [n= 16]	0,0	45,1
<b>2.d</b>	0 [n= 11]	0,0	53,5
<b>3.d</b>	0 [n= 16]	0,0	36,6
<b>4.d</b>	6,8 [n= 14]	0,0	26,2
<b>5.d</b>	22,3 [n= 16]	0,0	34,6

**Tabelle 18: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten ohne Inflammation**

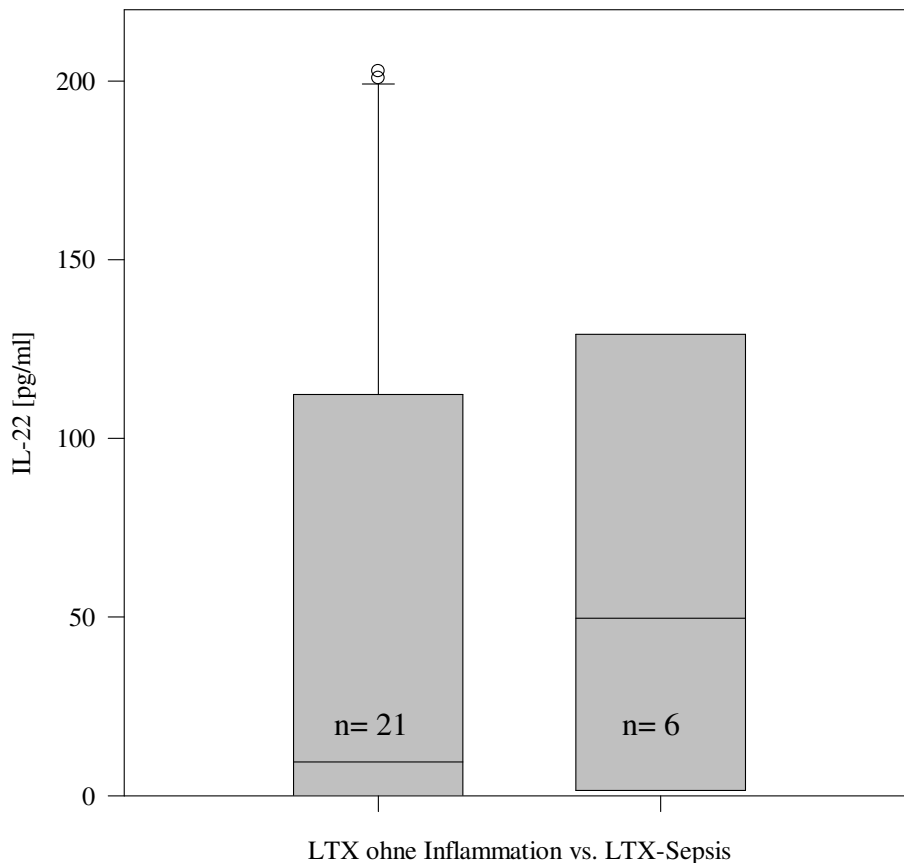


**Abbildung 32: IL-22 zum Zeitpunkt 1 LTX ohne Sepsis vs. CAB**  
 LTX ohne Inflammation mit Median von 9,4pg/ml (n= 21), CAB mit Median von 7,3pg/ml (n= 15). Im Vergleich keine statistische Signifikanz.

### 3.3.5.2 LTX-Patienten mit Inflammation (Sepsis)

Der Median zum Zeitpunkt vor Sepsis der septischen Lebertransplantierten lag bei 49,7pg/ml und war damit fast 5-fach so hoch wie der präoperative Median bei Lebertransplantierten ohne Inflammation (9,4pg/ml). Im t-test ergab dies jedoch keine statistische Signifikanz (p= 0,402).





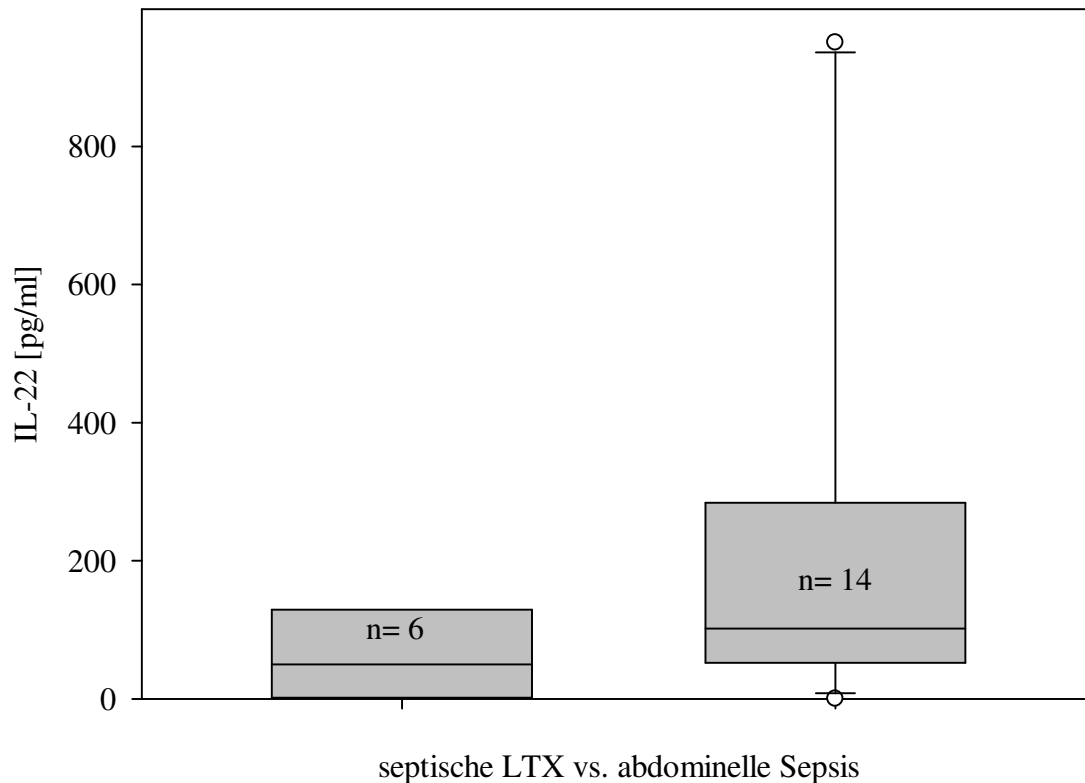
**Abbildung 33: IL-22 zum Zeitpunkt 1 LTX ohne Sepsis vs. LTX mit Sepsis**  
 LTX ohne Inflammation mit (n= 21) Median von 9,40pg/ml und mit Inflammation (n= 6) mit 49,7pg/ml. Im Friedmann-Test keine statistische Signifikanz.

Im Verlauf fiel dieser Median zum Zeitpunkt nach Sepsis dann auf 17,4pg/ml ab. Dieser Abfall und ebenso der weitere Verlauf (siehe Tabelle 18) zeigten im Friedmann-Test mit  $p= 0,373$  keine statistische Signifikanz.

	Median [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
		25%	75%
<b>Zpt vor Sepsis</b>	49,7 [n= 6]	2,0	88,8
<b>Sepsis</b>	17,4 [n= 10]	11,2	114,6
<b>1.d</b>	50,3 [n= 8]	21,4	102,7
<b>2.d</b>	19,1 [n= 9]	0,0	126,8
<b>3.d</b>	16,4 [n= 8]	0,0	62,2
<b>4.d</b>	8,3 [n= 7]	1,3	46,1
<b>5.d</b>	4,0 [n= 4]	0,0	32,0

**Tabelle 19: IL-22 Verlauf bei LTX-Patienten mit Sepsis**

Vergleich man den Median der septischen lebertransplantierten Patienten zum Zeitpunkt vor Sepsis mit dem der Patienten mit abdomineller Sepsis (Abbildung 25), fand sich mit 49,7pg/ml zu 101,6pg/ml kein statistisch signifikanter Unterschied (Friedmann-Test,  $p=0,216$ ).



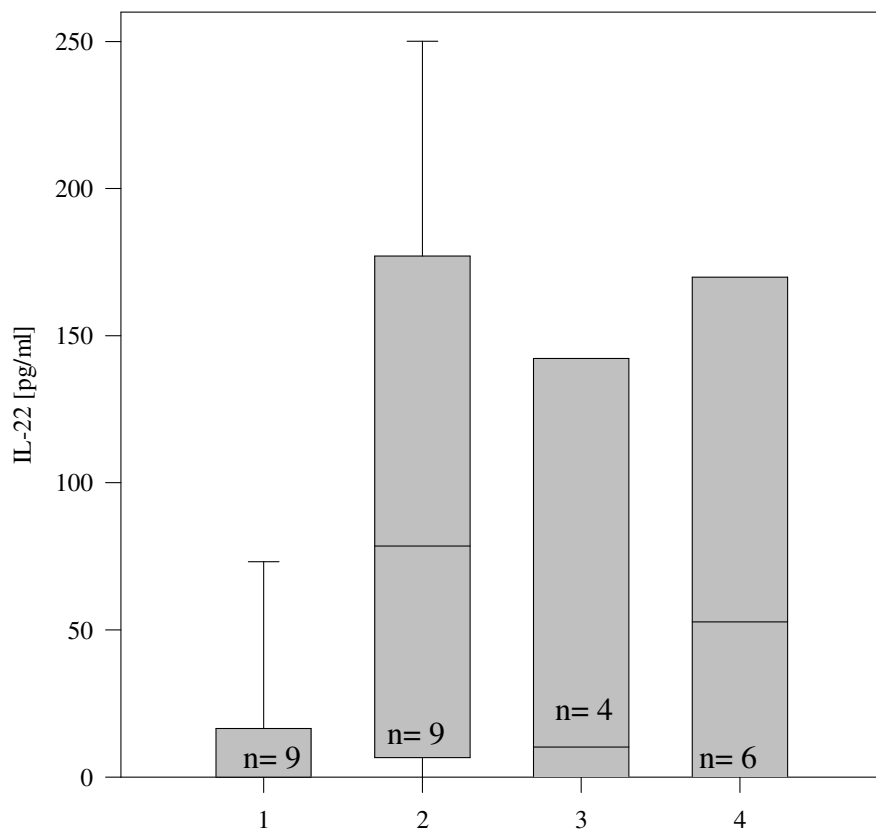
**Abbildung 34: IL-22 zum Zeitpunkt 1 septische LTX vs. abdominelle Sepsis**  
Septische LTX mit einem Median von 49,7pg/ml (n= 6) versus abdominelle Sepsis der Gesamtgruppe der Sepsis mit einem Median von 101,6pg/ml (n= 14). Im Friedmann-Test keine statistische Signifikanz.

### 3.3.5.3 LTX eingeteilt in Genese

Betrachtet man die Genese der zur Indikation der Lebertransplantation führenden Erkrankung, lassen sich die LTX-Patienten in drei Hauptgruppen einteilen, die nach den bisher bekannten Literaturdaten sinnvoll erscheinen (Siehe auch 4.3.4). Im statistischen Vergleich zeigte sich, wahrscheinlich aufgrund der geringen Patientenzahl, keine Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test,  $p=0,125$ ).

IL-22 [pg/ml]	Hepatitis mit HCC [n= 9]	Hepatitis ohne HCC [n= 9]	Ethyltoxische Leberzirrhose mit HCC [n=4]	Ethyltoxische Leberzirrhose ohne HCC [n= 6]
≤ 10	7	3	2	2
> 10	2	6	2	4
Median [pg/ml]	0,0	78,5	10,2	52,8
Streubreite 25% [pg/ml]	0,0	8,0	0,0	0,0
75% [pg/ml]	13,4	164,2	101,6	108,9

**Tabelle 20: Der LTX zugrundeliegende Erkrankungen und deren IL-22 Werte**



1= Hep mit HCC, 2= Hep ohne HCC,  
3= ethyltox. Leberzirrhose mit HCC, 4= ethyltox. Leberzirrhose ohne HCC

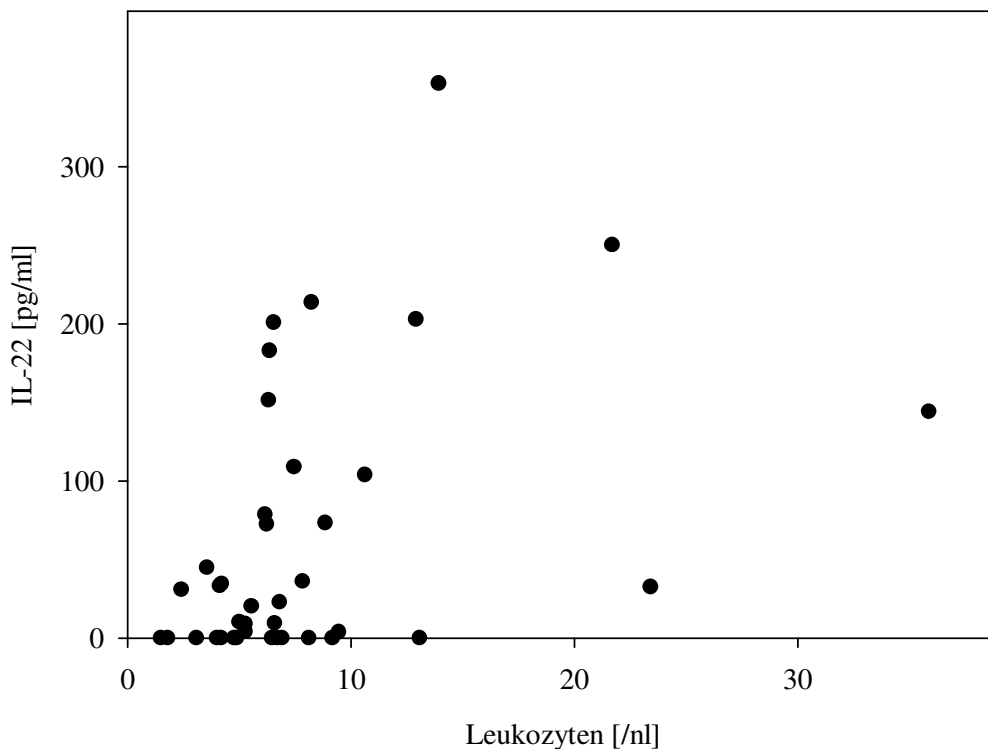
**Abbildung 35: IL-22 in den Subgruppen der LTX**

1= Hepatitis (Hep) mit gleichzeitig bestehendem HCC: Patienten mit Median von 0,0pg/ml, n=9; 2= Hepatitis ohne HCC mit Median von 78,5pg/ml, n= 9, 3= ethyltoxische Leberzirrhose mit gleichzeitig bestehendem HCC: Patienten mit Median von 10,2pg/ml, n=4; ethyltoxische Leberzirrhose ohne HCC: Patienten mit Median von 52,8, n= 6. Im Kruksal-Wallis-Test keine statistische Signifikanz.

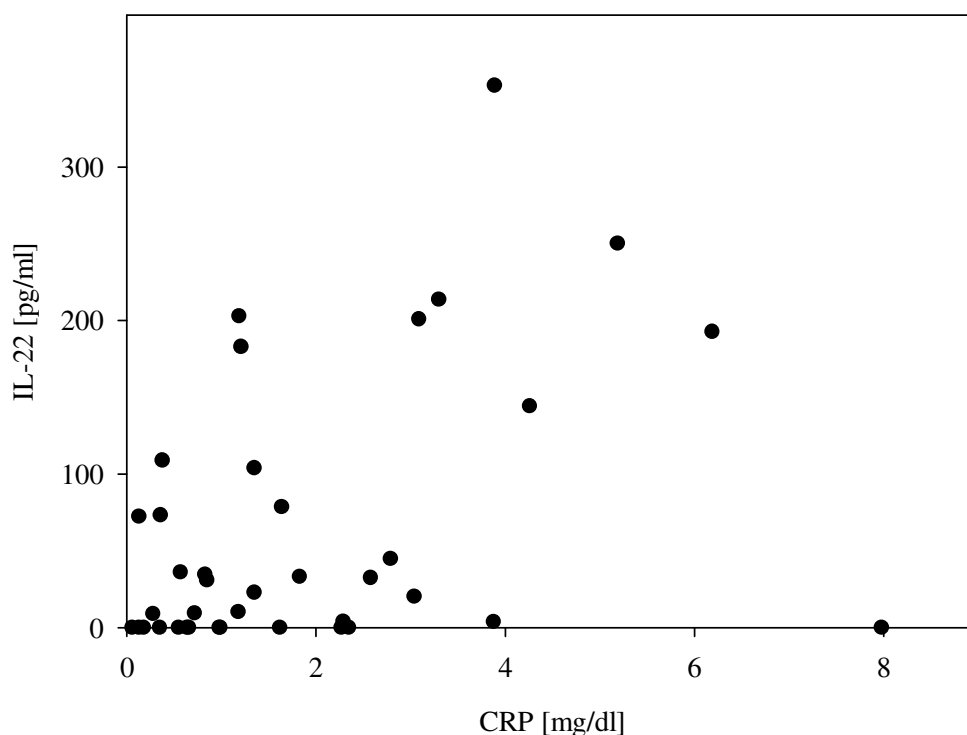
### 3.3.6 Korrelationen von Entzündungsparametern und IL-22 bei LTX

#### 3.3.6.1 Präoperativ

Im Pearson Korrelationskoeffizient findet man präoperativ statistische Signifikanzen bei IL-22 mit LBP ( $p= 0,0327$ ), Leukozyten ( $p= 0,00604$ ), CRP ( $p= 0,00989$ ), Laktat ( $p= 0,00871$ ) und dem pH-Wert ( $p= 0,000716$ ). Mit PCT, IL-6, IL-10 und LDH fanden sich keine signifikanten Korrelationen. Aufgetragen im Scatter Plot zeigten die Werte trotz der statistischen Signifikanz eine für eine klinische Relevanz bedingte zu hohe Streubreite. Siehe als repräsentatives Beispiel Abbildung 36 & Abbildung 37.



**Abbildung 36: Korrelation von IL-22 und Leukozyten**  
Im Pearson Korrelationskoeffizient  $p= 0,00604$ .



**Abbildung 37: Korrelation von IL-22 und CRP**  
 Im Pearson Korrelationskoeffizient  $p= 0,00989$ .

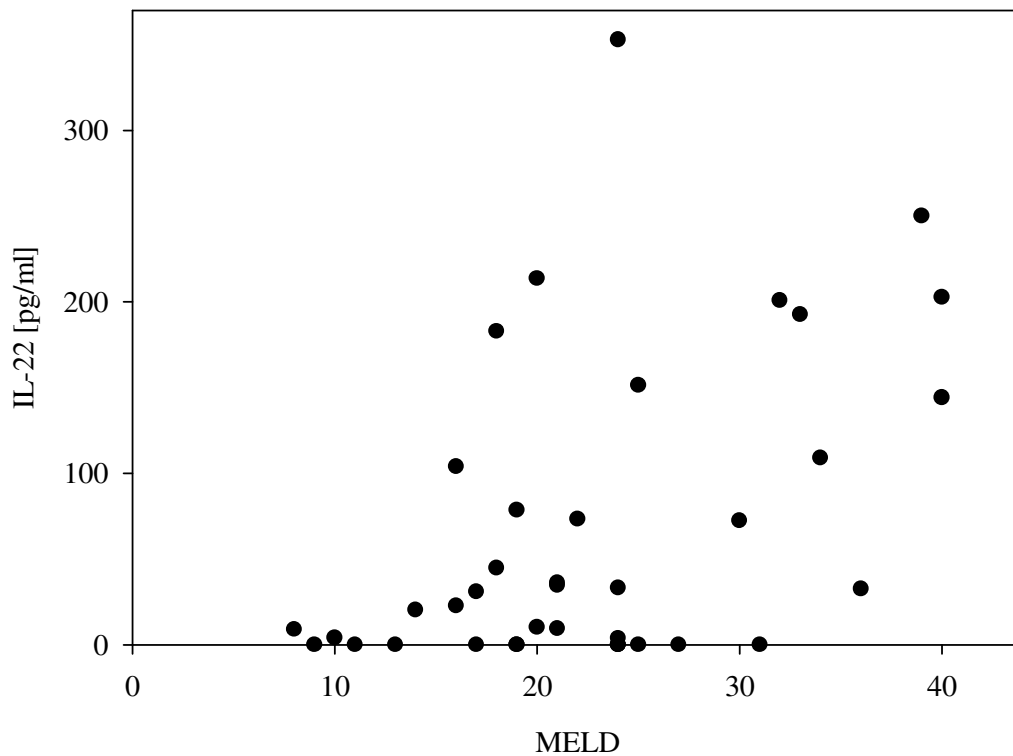
### 3.3.6.2 Postoperativ

Postoperativ fanden sich keine statistisch signifikanten Korrelationen bis auf eine Korrelation von IL-22 mit Laktat ( $p= 0,00522$ ), was aus den oben erwähnten Gründen jedoch nicht weiter Beachtung findet.

### 3.3.7 IL-22, MELD-Score und Überleben

Alle von uns eingeschlossene LTX-Patienten (Ausnahme Patient Nr. 48 und Nr. 64, als einziger Patient mit einer traumatischen Lebererkrankung, siehe Tabelle 13, Seite 66), die präoperativ einen MELD  $>30$  aufwiesen, gingen ebenfalls mit einem hohen IL-22-Wert einher. Im Pearson Korrelationskoeffizient ergab sich präoperativ eine statistische Signifikanz von IL-22 und MELD ( $p= 0,00219$ , siehe Abbildung 38). Patienten mit einem MELD  $>30$  ( $n= 8$ ) zeigten einen Median von 168,4pg/ml, während Patienten mit einem MELD  $\leq 30$  ( $n= 31$ ) einen Median von 10,2pg/ml zeigten. Dies zeigte sich Mann-Whitney-Test statistisch signifikant mit  $p= 0,012$  (siehe Abbildung 38). Der

statistische Vergleich des präoperativen MELD und des 1-Jahres-Überleben zeigte sich im t-test mit  $P < 0,001$  (siehe Abbildung 39) signifikant. Ebenso verhielten sich der MELD und das 18-Monate-Überleben ( $P < 0,001$ ).

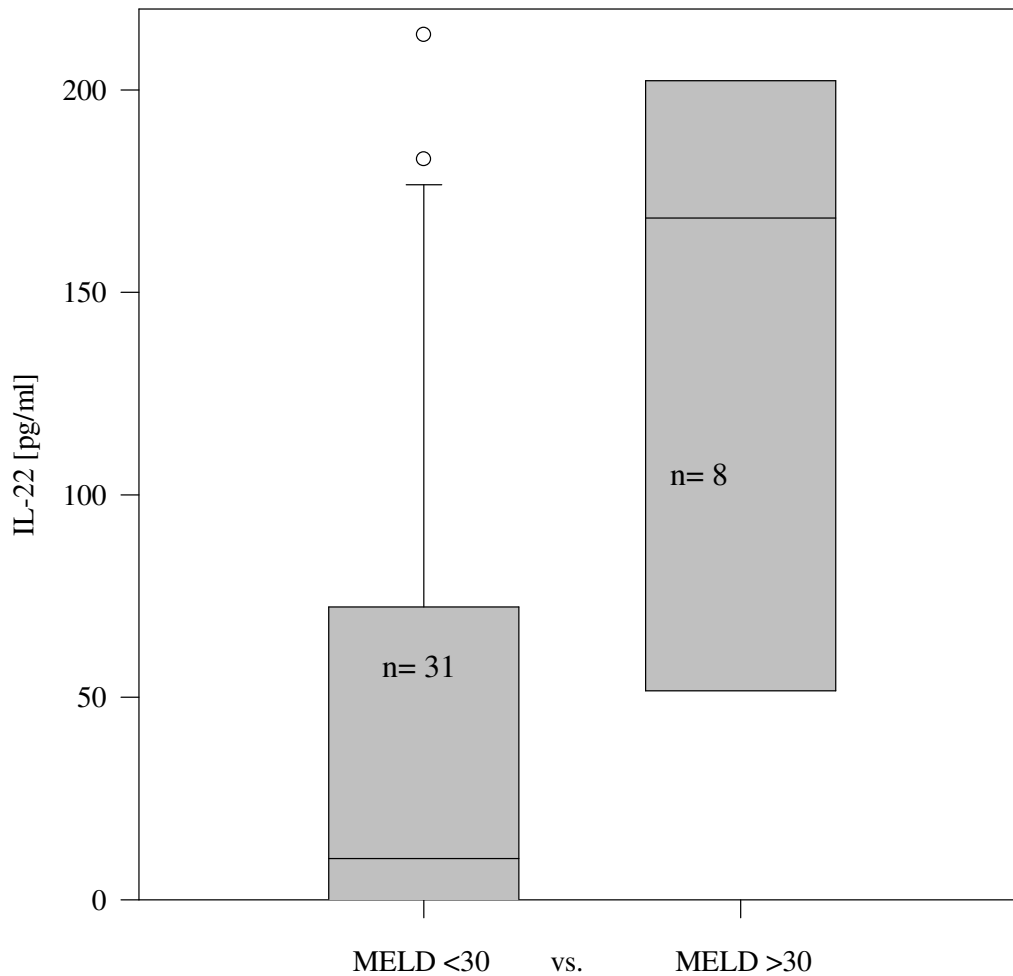


**Abbildung 38: Korrelation von IL-22 und MELD-Score**

Im Pearson Korrelationskoeffizient  $p = 0,00219$ . Detaillierte Erklärung zur Berechnung des MELD-Score siehe Kapitel 1.5.1.

	Median [pg/ml]	Streuung [pg/ml]	
		25%	75%
<b>MELD <math>\leq 30</math></b>	10,2 [n= 31]	0,0	65,4
<b>MELD <math>&gt; 30</math></b>	168,4 [n= 8]	70,7	201,8

**Tabelle 21: IL-22 bei MELD  $\leq 30$  und  $> 30$**



**Abbildung 39: MELD ≤30 und MELD >30 vs. Präoperative IL-22 Werte**  
 Bei einem MELD ≤30 betrug der Median 10,2pg/ml, bei MELD >30 168,4pg/ml. Im Mann-Whitney-Test statistisch signifikant mit p= 0,012.

Patienten Nr.	MELD	IL-22 präoperativ in pg/ml
48	31	0,0
64	36	32,5
68	40	144,1
74	33	192,6
109	32	200,8
113	40	202,8
118	34	108,9
125	39	250,1

**Tabelle 22: Detaillierte Auflistung der Patienten mit einem MELD-Score > 30**

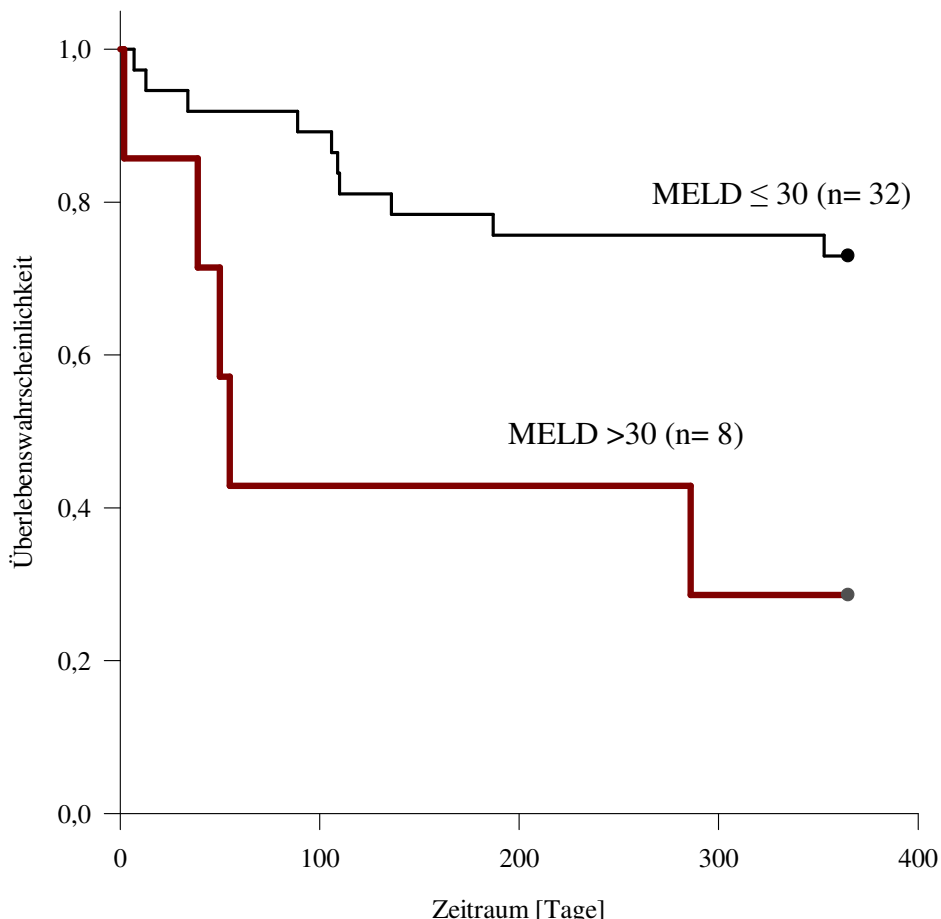
IL-22 in pg/ml	MELD-Score <30	MELD-Score >30
< 100	27	2
≥ 100	5	6

**Tabelle 23: IL-22 Werte präoperativ bei MELD**

7 Patienten ohne präoperative IL-22 Werte, 1 Patient ohne präoperativen MELD.

Von den sieben Patienten mit einem MELD >30 (siehe Tabelle 23) verstarben noch drei Patienten während dieser Studie (Patient Nr. 64, 68 und 74) und zwei Patienten innerhalb eines Jahres (Patient Nr. 113 und 125). Die anderen zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung noch am Leben (entspricht mindestens 12 Monaten).

Anhand der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (im Log-Rank) konnte eine statistische Korrelation ( $P= 0,006$ ) von MELD >30 und einer erniedrigten 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt werden.



**Abbildung 40: 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit vs. MELD**



### 3.4 IL-22 und dessen Ausscheidung

Um IL-22 und dessen Zusammenhang mit Niereninsuffizienz bestimmen zu können, ermittelten wir bei allen gemessenen Patienten den RIFLE-Score (siehe 1.3.6) und verglichen diesen mit Kreatinin, Harnstoff und IL-22. Im Pearson Korrelationskoeffizient fand sich in der Gruppe der Sepsispatienten prä- und postoperativ keine statistische signifikante Korrelation. In der Gruppe der Lebertransplantierten fand sich präoperativ eine statistische Signifikanz bei IL-22 und RIFLE ( $p= 0,0298$ ), IL-22 und Harnstoff ( $p= 0,0365$ ) und IL-22 und Kreatinin ( $p= 0,000744$ ). Postoperativ fand sich eine statistisch signifikante Korrelation bei IL-22 und RIFLE-Score ( $p= 0,00401$ ) und IL-22 und Kreatinin ( $p=0,00560$ ). In der Gruppe CAB fand sich keine statistische Signifikanz.

Ebenfalls waren keine Zusammenhänge von IL-22 mit Leberwerten wie GLDH, yGT und GOT zu finden.

### 3.5 Überleben

#### 3.5.1 Überleben der Gruppe Sepsis

Bei Berechnung der präoperativen IL-22 Mediane zeigte sich in der Gruppe der Sepsis-Patienten mit einem Überleben  $\leq 28$  Tage ein Median von 103,3pg/ml im Gegensatz zu einem Median von 66,6pg/ml mit einem Überleben  $> 28$  Tage. Im Mann-Whitney-Test zeigte sich dies nicht signifikant ( $p= 0,511$ ).

Überleben		$\leq 28$ Tage	$> 28$ Tage
IL-22 [pg/ml]		103,3 [n= 8]	66,6 [n= 12]
Streubreite	25%	43,2	36,4
	75%	282,0	115,6

**Tabelle 24: 28-Tage-Überleben und IL-22**

Anhand der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (im Log-Rank) konnte keine statistische Korrelation ( $P= 0,498$ ) von IL-22 Werten  $>100$  und einer erniedrigten 28-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt werden.

### 3.5.2 Überleben der Gruppe LTX

Bei Berechnung der präoperativen IL-22 Mediane zeigte sich in der Gruppe der LTX-Patienten mit einem Überleben  $\leq 12$  Monate ein Median von 70,2pg/ml im Vergleich zu einem Median von 10,2pg/ml mit einem Überleben  $> 12$  Monate.

Überleben		$\leq 12$ Monate	$> 12$ Monate
IL-22 [pg/ml]		72,3 [n= 15]	10,2 [n= 25]
Streubreite	25%	0,9	0,0
	75%	182,3	45,4

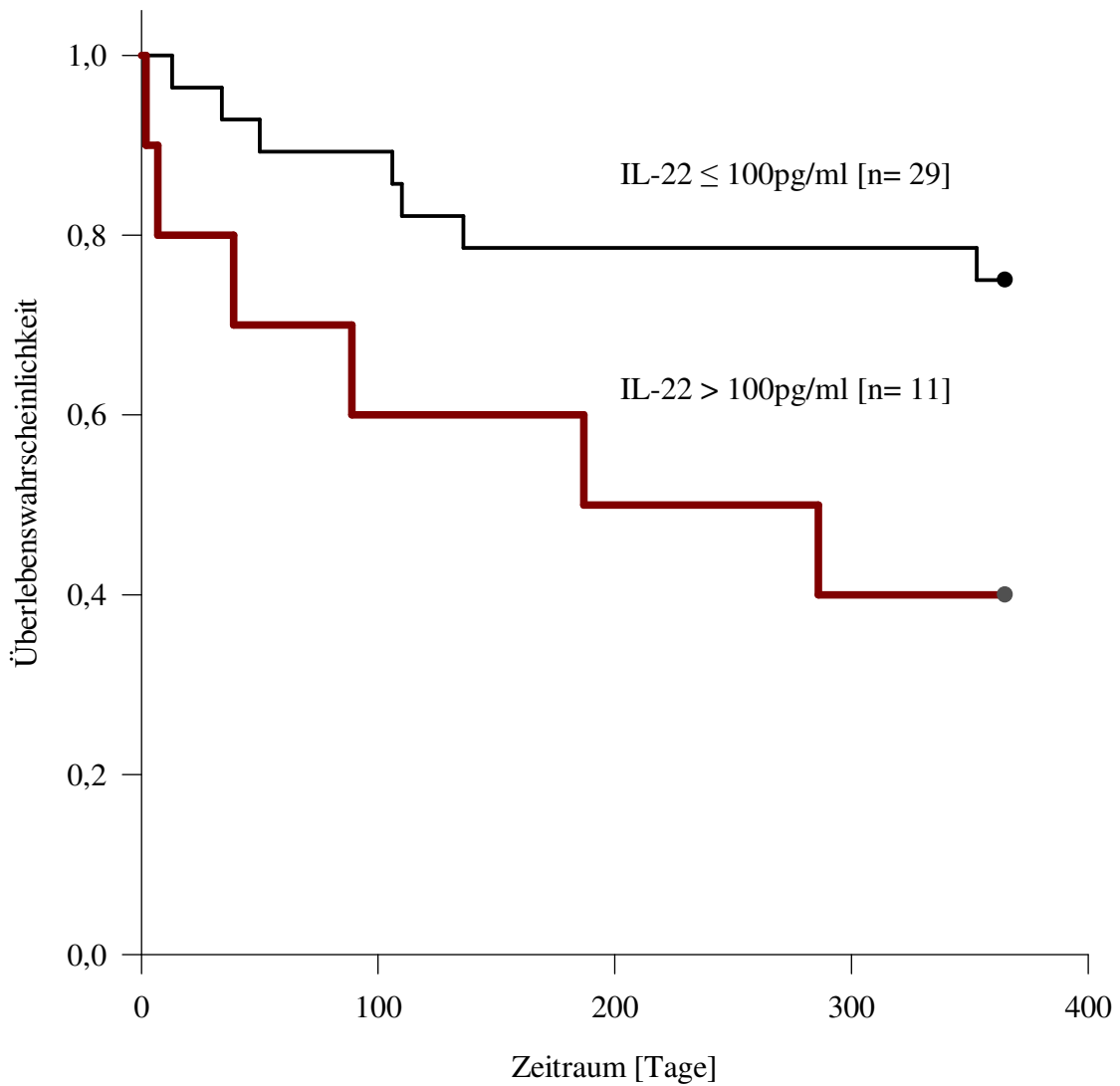
**Tabelle 25: 1-Jahres-Überleben und IL-22 bei LTX**

IL-22 in pg/ml	Überleben $\leq 12$ Monate	Überleben $> 12$ Monate
$\leq 100$	8	21
$> 100$	7	4

**Tabelle 26: IL-22 Werte und 1-Jahres-Überleben**

Bei 8 Patienten konnten keine präoperativen IL-22 Werte ermittelt werden.

Anhand der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse (im Log-Rank) konnte eine statistische Korrelation ( $P= 0,029$ ) von IL-22 Werten  $>100$  und einer erniedrigten 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ermittelt werden (siehe Abbildung 41). Statistisch nicht signifikant war das 28-Tage-Überleben.



**Abbildung 41: 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von präoperativem IL-22 bei LTX-Patienten.**

Bei einem präoperativen IL-22 Median >100pg/ml zeigte sich eine 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 40% gegenüber einem Median ≤100pg/ml und einer 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 80%.

## 4 Diskussion

Stagnierende Mortalitätsraten von 40-60% im septischen Schock stellen ein erhebliches klinisches Problem dar (Dombrovskiy, Martin et al. 2007). Aus diesem Grunde widmeten wir uns im Rahmen der vorliegenden Arbeit der Untersuchung eines Parameters zur Verbesserung der Frühdiagnostik der Sepsis. Da der Zeitpunkt der Diagnose und die damit frühzeitig eingeleitete kausale und supportive Therapie die entscheidende Determinante der Letalität der Sepsis bedeutet, suchten wir nach einem geeigneten Parameter, der die Sepsis frühzeitig aufzudecken vermag.

Wir schenken dem seit 2000 bekannten Interleukin-22 vermehrte Beachtung, das in seiner klinischen Bedeutung noch immer reichlich Forschungsbedarf liefert. IL-22 ist ein Mitglied der IL-10-Familie, welches proinflammatorische, sowie antiinflammatorische Aktivität im Rahmen der angeborenen Immunität aufweist. Bei chronisch entzündlichen Erkrankungen wie der Psoriasis und dem M.Crohn wird es induziert (Boniface, Bernard et al. 2005; Brand, Beigel et al. 2006; Wolk, Witte et al. 2006). Kürzlich konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen Interleukin-22 und der bakteriellen Infektion nachgewiesen werden. IL-22 zeigte sich als erhöht in der akuten polymikrobiellen Sepsis (fäkale Peritonitis im Mausmodell) (Weber, Schlautkotter et al. 2007). Diese Ergebnisse untermauern die wichtige proinflammatorische Aktivität von IL-22 während der septischen Peritonitis. Im Rahmen dieser Arbeit betrachteten wir das Verhalten von IL-22 während einer bakteriellen Inflammation im Vergleich zur abakteriellen Inflammation durch operatives Trauma und konnten eine signifikante Erhöhung von IL-22 in der frühen Sepsis gegenüber abakterieller Inflammation nach operativen Trauma aufzeigen (Bingold et al. 2010).

Dazu definierten wir primär zwei Gruppen. Wir verglichen Patienten, die überwiegend nach abdominalchirurgischen Eingriffen eine Sepsis entwickelten und als Kontrollgruppe Patienten die nach vergleichbaren abdominalchirurgischen Eingriffen keine Sepsis entwickelten. Um zu untersuchen, inwieweit eine Immunsuppression zu einer Verschlechterung der diagnostischen Spezifität von Interleukin-22 bei Sepsis führt, haben wir in einer Ergänzung der Studie, Patienten mit Lebertransplantation und nachfolgender Immunsuppression untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit präoperativ deutlich erhöhten IL-22-Werten ( $> 100\text{pg/ml}$ ) eine signifikant reduzierte 1-Jahres-Überlebenschance aufweisen.

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals IL-22 in humanem Serum abdominalchirurgischer und lebertransplantierten Patienten, sowie im Serum septischer Patienten bestimmt.

#### **4.1 Diskussion Studiendesign und -durchführung**

##### Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektiv klinisch-experimentelle Studie. Es wurde erstmals IL-22 im Blut septischer Patienten und in der perioperativen Phase bei Lebertransplantierten Patienten gemessen sowie zur Untersuchung perioperativen Stresses nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen.

Zu Beginn der Studie lagen keine vergleichbaren klinischen Daten zu IL-22 vor, wodurch diese Arbeit vor allem einen primär explorativen Charakter hatte. Es wurde zunächst eine halboffene Fragestellung formuliert, die erst nach einigen erfolgreichen Labormessungen weiter eingegrenzt wurde.

Das Studienkonzept bestand darin, den Zeitpunkt der frühen schweren Sepsis zu erfassen um nähere Informationen über die Frühphase der Inflammationsreaktion zu erhalten. In der schon bewerteten Teilarbeit „Vasopressin in der severe Sepsis“ (Promotion Dr. med. M. Wahrmann) ergaben sich Hinweise, dass dem in dieser Arbeit verwendeten Zeitpunkt 1, in der Regel ein bereits seit 12-24 Stunden bestehendes septisches Geschehen vorangegangen war. Ermittelte Vasopressin-Konzentrationen zeigten zu diesem Zeitpunkt maximale bis abfallende Vasopressin-Werte. In der Literatur wird postuliert, dass steigende Vasopressinspiegel den Beginn einer Sepsis widerspiegeln. Somit ergeben sich für unsere Daten, dass der Beginn der Entnahme der Beginn der schweren Sepsis mit Organversagen entspricht. In der Regel handelte es sich um den Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Relaparatomie und damit um den Zeitpunkt der klinischen Indikationsstellung zu einer frühen Fokussanierung. Dementsprechend spiegeln die von uns gemessenen IL-22 Werte nicht den Beginn der Sepsis, sondern die Frühphase der schweren Sepsis wider.

## Studienpopulation

In der prospektiven Studie wurden diejenigen Patienten erfasst, die in der Uniklinik Frankfurt a.M. von November 2005 und November 2007 operiert oder auf der Intensivstation behandelt wurden. Insgesamt wurden 115 Patienten eingeschlossen. Hier handelt es sich um eine relativ kleine Studienpopulation. Da jedoch 7 Blutentnahmen pro Patient gewonnen wurden, standen zur Erforschung der Kinetik des IL-22 insgesamt fast 800 Serumproben zur Verfügung.

Der Patienteneinschluss wurde auf freiwilliger Basis angeboten, so dass eine zufällige Patientenrekrutierung zugrunde gelegt werden kann.

Das eingeschlossene Patientengut bestand aus Lebertransplantierten, abdominalchirurgischen und septischen Patienten. In der Gruppe der lebertransplantierten Patienten wurden konsekutiv alle orthotopen Lebertransplantationen eingeschlossen, wodurch die in dieser Studie verwendeten Stichproben für die Grundgesamtheit aller Lebertransplantierten ein repräsentatives Patientengut darstellt. Die Gruppe der abdominalchirurgischen Patienten unterlag einer Vielzahl verschiedener schwerer abdominalchirurgischer Operationen. Die Einschränkung belief sich hier auf das Ausmaß des Operationstraumas, da ein ausreichendes Trauma zur Detektion einer postoperativen Inflammationsreaktion notwendig ist.

Die Patienten mit Sepsis wurden nach dem zugrundeliegenden Sepsisfokus eingeteilt. Erfahrungsgemäß sind diese im operativen Umfeld primär pulmonalen und abdominellen Ursprungs. Deshalb wurden Sepsisherde wie der Urogenitaltrakt, HNO-Trakt oder die Haut nicht eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der erzielten Ergebnisse auf diese Sepsisfoki sollte in weiteren Studien untersucht werden.

## Diskussion der Methode

Als Methodengrundlage wurde der IL-22 Standard-ELISA verwendet, ein seit Jahren etabliertes Standardmessverfahren in der klinischen und experimentellen Medizin zum quantitativen Nachweis von Zytokinen.

Zur Qualitätssicherung wurden stets Doppeluntersuchungen von IL-22 zu jedem Messzeitpunkt durchgeführt. Nur geringe Abweichungen in den Messergebnissen bei adäquaten Standardkurven zeigen eine gute Reproduzierbarkeit der Testergebnisse. Im gesamten Verlauf der Studie wurde nie auf diese Doppelmessungen verzichtet, um eine durchgehende Qualitätssicherung zu gewährleisten.

#### 4.2 IL-22 Inflammations- oder Infektionsparameter?

	<b>IL-22 Median [pg/ml]</b>
Abdominalchirurgische Patienten	7,3
Lebertransplantierte ohne Sepsis	9,4
Septische Lebertransplantierte	49,7
Pulmonale Sepsispatienten	56,9
Abdominelle Sepsispatienten	101,6

Betrachtet man im Rahmen der IL-22 Veränderungen, die zugrundeliegende Inflammation oder Infektion fällt auf, dass deutlich erhöhte IL-22 Werte nur mit der angeborenen Immunantwort des Körpers auf eine Infektion assoziiert sind. Abdominalchirurgische Patienten und Lebertransplantierte ohne Sepsis, d.h. Patienten mit alleiniger perioperativer Inflammation, wiesen keine relevanten IL-22 Erhöhungen auf mit einem Median von präoperativ <10pg/ml und liegen damit nur knapp im Bereich der messbaren IL-22 Konzentrationen. In der Gesamtgruppe der LTX zeigte sich ein Median von ungefähr 25pg/ml. Nach Aufteilung dieser Gesamtgruppe in Patienten mit Infektion und ohne Infektion sank der präoperative Median der LTX-Patienten ohne Infektion auf Normwerte abdominalchirurgischer Patienten ab, während der Median der LTX-Patienten mit Infektion auf Werte anstieg, die der pulmonalen Sepsis glichen. In der pulmonalen Sepsis, also der bakteriellen Infektion der Lunge und bei Lebertransplantierten mit Sepsis fand sich ein Median von ungefähr 50pg/ml, was die Werte bisheriger Literatur bestätigte (Aujla, Chan et al. 2008). In der Gesamtgruppe der Sepsispatienten ermittelten wir einen Median von ungefähr 70pg/ml. Bei Betrachtung der Sepsispatienten mit vom Peritoneum ausgehender Infektion (Sepsis mit abdominellem Fokus) stieg dieser Wert auf 100pg/ml an, während die Sepsis mit pulmonalem Fokus signifikant niedrigere Werte zeigte. Solch stark erhöhten Werte wurden auch von Weber et al 2007 in der murinen Peritonitis mit ungefähr 200pg/ml nachgewiesen (Weber, Schlautkotter et al. 2007). Bei näherer Betrachtung erhöhter Einzelwerte (>170pg/ml bis über 3000pg/ml) waren diese überdurchschnittlich häufig mit im Rahmen des septischen Schocks assoziierter Darmischämie vergesellschaftet.

Zusammenfassend kann eine deutliche Tendenz von erhöhten IL-22 Werten bei Infektion, jedoch nicht bei Inflammation beschrieben werden. IL-22 zeigte sich somit als ein prognostisch relevanter Parameter, die frühe Sepsis zu detektieren und damit eventuell als ein in Zukunft wichtiger diagnostischer Frühparameter der schweren Sepsis zu sein. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen bei großer Streubreite sind weitergehende Aussagen bisher nicht möglich. Weitere Untersuchungen sind jedoch aktuell schon begonnen worden, um diesen eventuell diagnostisch relevanten Parameter eingehender zu untersuchen.

### **4.3 IL-22 in der Sepsis**

Wie verhält sich IL-22 bei Patienten mit schwerer Sepsis als Marker der primären Immunantwort?

#### **4.3.1 Verhalten von IL-22 in der Sepsis**

Unabhängig von den Sepsisfoki ermittelten wir IL-22-Mediane präoperativ vor Fokussanierung von 75,2pg/ml. Der entsprechende Wert bei Patienten mit alleiniger Operation ohne postoperative Sepsis lag bei einem Wert von 7,3pg/ml. Die statistische Analyse ergab einen hochsignifikanten Unterschied dieser beiden Mediane (siehe 3.1.3 Abbildung 8, Seite 44). Somit ergibt sich durch die Bestimmung von Interleukin-22 eine signifikante Trennmöglichkeit von Patienten mit beginnender Sepsis und Patienten, die nur einem Operationstrauma unterliegen.

Zu beachten ist dabei der gewählte Zeitpunkt der Abnahme im Sepsisgeschehen. Anhand der Daten zu Vasopressin (Promotion Dr. med. M. Wahrmann) ergaben sich Hinweise, dass dem in dieser Arbeit verwendete Zeitpunkt 1, in der Regel ein bereits seit 12-24 Stunden bestehendes septisches Geschehen vorangegangen war. Dies war jedoch der Zeitpunkt der Indikationsstellung zur Relaparatomie und damit in der klinischen Indikationsstellung der Zeitpunkt einer frühen Fokussanierung. Dementsprechend sind diese Werte höher als erwartet?



### **4.3.2 Kinetik von IL-22 in der Sepsis**

Der Verlauf der IL-22-Mediane in der Sepsis zeigte sich (siehe Abbildung 10, Seite 47) stetig abfallend. Auffällig war ein, trotz chirurgischer Fokussanierung, nur langsamer Abfall der präoperativ deutlich erhöhten Werte. Trotz einer geringen Halbwertszeit von 9-12 Stunden im Mausmodell (Weber, Schlautkotter et al. 2007) ließ sich ein signifikanter Abfall, der bei Sepsis deutlich erhöhten präoperativen IL-22 Werte, auf 36,5pg/ml erst am Zeitpunkt 11 ermitteln. In unseren Messungen fand sich am Zeitpunkt 11 immer noch ein IL-22-Wert von 50% des präoperativen Ausgangswertes. Möglicherweise ist die Kombination eines vorangegangenen Infektes zusätzlich zum operativen Trauma als verantwortlich für eine prolongierte Stimulation einer IL-22-Produktion anzusehen.

#### **4.3.2.1 Detaildiskussion einzelner atypischer Verläufe**

Im Verlauf konnte insgesamt ein steter Abfall von IL-22 verzeichnet werden, mit Ausnahmen die bei genauerer Recherche nachvollziehbar erscheinen. Von 26 Patienten, bei denen IL-22 gemessen wurde, fielen im Verlauf 18 Patienten mit ihren Werten ab. Drei der verbliebenen sieben Patienten verstarben mit hohen IL-22 Werten >100pg/ml (Nr. 22, 81 und 127). Bei weiteren zwei Patienten wurden nicht geplante Relaparatomien wegen Nachblutung und Perfusionsstörung durchgeführt (Nr. 62 und 69). Bei den verbliebenen drei Patienten ließ sich keine Erklärung für ein im Verlauf ansteigendes IL-22 finden (Nr. 21, 110 und 119).

Somit lässt sich über IL-22 bei Patienten mit Sepsis postulieren, dass Werte um 100pg/ml zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu erwarten sind und bei komplikationslosem Verlauf auf Werte um 35pg/ml und damit auf ungefähr 1/3 des Ausgangswertes binnen fünf Tagen abfallen.

### 4.3.3 IL-22 in den Subgruppen abdominelle und pulmonale Sepsis

Bei Unterteilung der Patienten der Sepsis-Gruppe in, je nach Sepsisfokus, abdominelle Sepsis und pulmonale Sepsis (20 zu 5 Patienten) ermittelten wir einen Median bei den abdominellen Sepsispatienten von präoperativ 101,6pg/ml. Es fand sich eine statistische Signifikanz, die mit den Erkenntnissen von Weber et al. im Bezug auf einen Zusammenhang von fäkaler Peritonitis und IL-22-Erhöhungen korrelierten. Zusätzlich zu diesen im Mausmodell erhöhten Werten (Weber, Schlautkotter et al. 2007), konnten nun von uns in humanen Untersuchungen ebenfalls erhöhte Interleukin-22 Werte in der abdominellen und pulmonalen Sepsis gemessen werden. Vergleich man die definierten Sepsisgruppen zeigten sich die in der abdominellen Sepsis gemessenen Werte als signifikant höher als die in der Sepsis mit pulmonalem Fokus gemessenen Werte von IL-22. Der in der pulmonalen Sepsis gemessene Median von 56,9pg/ml bestätigte bisherige Messungen in der murinen Pneumonie (Aujla, Chan et al. 2008).

	<b>IL-22 Median [pg/ml]</b>
Sepsispatienten insgesamt	71,5
Pulmonale Sepsispatienten	56,9
Abdominelle Sepsispatienten	101,6
Aujla et al 2008 (murine Pneumonie)	50
Boniface et al 2007 (murine Psoriasis)	59
Weber et al 2007 (murine fäkale Peritonitis)	200

**Tabelle 27: Vergleich der Ergebnisse mit bisheriger Literatur**

Patienten mit pulmonaler Sepsis wiesen einen deutlich geringeren Median auf. Durch Herausnahme dieser Gruppe aus der Sepsisgruppe ergab sich nun ein signifikant höherer Median und damit eine verbesserte diagnostische Spezifität der Interleukin-Bestimmung in der Sepsis.

Brand et al. untersuchten die mRNA Expression der IL-22 Rezeptoren IL-10R2 und IL-22R1 (siehe 1.2.1) in verschiedenen intestinalen Epithelzellen. Sie fanden eine gesteigerte IL-22 mRNA Expression in entzündlichen Regionen von M.Crohn Patienten. Dies wurde bestätigt durch Andoh et al., die IL-22 in der Colitis untersuchten und Erhöhungen IL-22 produzierender Zellen spezifisch bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie dem M. Crohn und der Colitis ulcerosa fanden. Interessanterweise fanden sie bei der infektiösen Colitis keine Erhöhungen. (Andoh, Zhang et al. 2005; Brand, Beigel et al. 2006). Dies verwundert, wurde doch in vergangenen Studien vermehrt eine Korrelation von IL-22 und der primären Immunreaktion gegen bakterielle Pathogene nachgewiesen und auch im Rahmen unserer Studie erneut bestätigt. Das Neutralisieren von IL-22 mit dessen Antikörpern führte bei Weber et al. zu verstärktem intestinalen Schaden und zu einer verfrühten Mortalität als es bei vorhandenem IL-22 der Fall war. Man vermutet, dass IL-22 antimikrobielle Proteine in Kolonepithelzellen induziert oder Kolonepithelzellen vor einer bakteriellen Invasion und folgendem Schaden bewahrt (Weber, Schlautkotter et al. 2007; Zheng, Valdez et al. 2008). Schon die therapeutische Hinzugabe von 10ng/ml (entspricht 10.000 pg/ml) bewirkte einen signifikanten Anstieg der intestinalen Epithelzellmigration von fast 300% und führte somit zu einer deutlich verbesserten intestinalen Barriere gegen Pathogene (Brand, Beigel et al. 2006). Die innerhalb dieser Studie in der abdominalen Sepsis gemessenen erhöhten IL-22 Werte erscheinen in der frühen Sepsisphase eine wichtige angeborene Immunreaktion gegen bakterielle Pathogene zu sein und gleichzeitig zu einer verbesserten intestinalen Barriere zu führen. Dies lässt vermuten, dass Interleukin-22 als ein Frühparameter der bakteriellen abdominalen Sepsis fungieren kann. Ob die deutlich erhöhten IL-22 Werte grundsätzlich im Rahmen einer überschießenden Abwehrreaktion des Körpers auftreten oder als ein Zeichen der Apoptose und des damit einhergehenden programmierten Zelltodes gedeutet werden kann, bleibt unklar. Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenpopulationen sind notwendig, um die diagnostische Validität des Parameters zur Indikationsstellung z.B. für eine Laparotomie bei Verdacht auf abdominal bedingte Sepsis zu stellen.

#### 4.3.3.1 Detaildiskussion individueller Verläufe bei pulmonaler Sepsis

Die Sepsispatienten mit pulmonalem Fokus lagen mit einem Median von 56,9pg/ml zwar weit niedriger als die abdominalen Sepsispatienten mit 101pg/ml (siehe Abbildung 12, Seite 50), jedoch trotzdem noch deutlich höher als die abdominalchirurgische Kontrollgruppe mit präoperativ 7,2pg/ml (siehe Abbildung 14, Seite 52).

	<b>Pulmonale Sepsis</b>	<b>Abdominelle Sepsis</b>	<b>CAB präoperativ</b>
IL-22 Median [pg/ml]	56,9	101	7,2

Dies bestätigt die Erkenntnisse von Aujla et al, die erst 2008 postulierten, dass IL-22 mit Werten um 50pg/ml antiinflammatorisch in der bakteriellen Pneumonie aktiv ist (Aujla, Chan et al. 2008). Aujla et al postulierten weiterhin, dass IL-22 die Proliferation von Epithelzellen der Lunge steigert und somit eine Bedeutung in der Wahrung der Integrität des Epithels spielt. Sie konnten eine gesteigerte Dissemination von Bakterien über die epithelialen Grenzen der Lunge bei Abwesenheit von IL-22 nachweisen. (Aujla, Chan et al. 2008) Das Verhalten von IL-22 wurde auch von Whittington et al bei verschiedenen Erkrankungen der Lunge in der bronchoalveolären Lavage untersucht. Hier wurden keine signifikant hohen Konzentrationen bei ARDS und der idiopathischen Lungenfibrose gemessen. Bei der Sarkoidose waren die Spiegel sogar niedriger als bei der Kontrollgruppe (Whittington, Armstrong et al. 2004). Wie schon in der Einleitung erwähnt (siehe 1.2.1) produzieren einige Zellen den löslichen IL-22BP, der die Aktivität von IL-22 abschwächt. Diese Zellen befinden sich ebenfalls in der Lunge. Dies könnte die niedrigeren Konzentrationen von IL-22 in der pulmonalen Sepsis im Vergleich zur abdominalen Sepsis erklären. Und so wäre es interessant in fortführenden Studien, das Verhältnis von IL-22 zu IL-22BP bei pulmonalen Sepsispatienten in der BAL zu bestimmen. Eine andere Begründung dieser niedrigen IL-22 Werte bei pulmonaler Sepsis könnte lauten, dass diese Patienten möglicherweise nicht in der Lage sind ausreichend Interleukin-22 zu bilden und aufgrund dessen erst eine nosokomiale Pneumonie entwickeln.

#### **4.3.4 Klinische Bedeutung sehr hoher IL-22 Werte**

Betrachtet man die Einzelwerte in der Gesamtgruppe der Sepsispatienten zeigten sich sehr hohe Werte (über 170pg/ml) bei acht der 26 Patienten (Nr. 22, 51, 53, 69, 70, 71, 81, 97). Dies waren ausnahmslos Patienten mit abdominellem Fokus.

Zwei dieser Patienten verstarben noch innerhalb der Verlaufsmessungen (Nr. 22 und 81, Patient 22 erlitt eine Darmischämie). Ein Patient (Nr. 70) hatte als Vorerkrankung eine Psoriasis und einen Lupus erythematodes, was nach Zheng et al. den erhöhten IL-22 Wert plausibel macht und vier Patienten (Nr. 53, 69, 71 und 97) zeigten präoperativ oder im Verlauf akute Darmischämien (Zheng, Danilenko et al. 2007). Bei einem Patient (Nr. 51), der präoperativ mit einem Wert von 568,0pg/ml gemessen wurde, erbrachte die Laparatomie keine Detektion des Sepsisherds, wodurch keine chirurgische Herdsanierung durchgeführt werden konnte. Lediglich ein paralytischer Ileus konnte bei diesem Patienten diagnostiziert werden. Insgesamt waren es fünf von acht Patienten, deren erhöhte Werte mit Darmischämien einhergingen.

Bei vier dieser 8 Patienten mit sehr hohen IL-22 Werten bewegten sich die IL-22-Konzentrationen sogar um 900pg/ml, wobei drei Patienten an einer Darmischämie litten (Nr. 22, 71 und 97) und einer (Nr. 81) sofort nach Blutentnahme verstarb. Die höchsten Werte wies ein Patient mit akuter Darmischämie (Nr. 22) mit 3358,1pg/ml auf. Dieser verstarb ebenfalls unmittelbar nach Abnahme dieses Wertes. Die anderen zwei Patienten (Nr. 71 und 97) fielen im Verlauf auf unter 100pg/ml ab und überlebten mindestens 100 Tage. Damit zeigte sich zumindest in diesem Kollektiv mit niedriger Fallzahl kein Zusammenhang zwischen dem Überleben der Patienten mit abdomineller Sepsis und deren präoperativen IL-22 Werten. Es bleibt zu diskutieren, dass eine Ischämie des Darmes v.a. zu einer überschießenden Freisetzung von IL-22 als Aktivierung der Th-17 Zelllinien führt.

#### **4.4 IL-22 bei CAB**

Spielt IL-22 als Marker der primären Immunantwort nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen eine Rolle?

##### **4.4.1 Perioperatives Verhalten von IL-22 bei abdominalchirurgischen Patienten**

Der präoperative Median lag in der Gesamtgruppe CAB mit 7,3pg/ml etwas niedriger als postoperativ mit 15,0pg/ml, der Unterschied dieser Werte war statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 17, Seite 57). Somit kann gezeigt werden, dass ein operatives Trauma bei großen viszeralchirurgischen Eingriffen zu keiner relevanten Änderung der Interleukin-22 Konzentration führt.

In gesunder Kolonmukosa ließ sich physiologisch kein IL-22 nachweisen (Andoh, Zhang et al. 2005). Postuliert wurde, dass IL-22 proinflammatorische Effekte auf Kolonepithelzellen hat. Weiterhin fand sich bei Infektion von IL-22 knock-out Mäusen ein gesteigerter intestinaler Schaden und eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu Mäusen mit intakter IL-22 Funktionalität (Andoh, Zhang et al. 2005). Eine protektive Funktion von IL-22 in der frühen Antwort gegen bakterielle Pathogene wurde kürzlich entdeckt (Zheng, Valdez et al. 2008). Auch konnte die Verabreichung von IL-22 durch eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems bei Colitis ulcerosa protektive Effekte erzeugen (Sugimoto, Ogawa et al. 2008) und die protektive Bedeutung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hervorheben. In unserer Kontrollgruppe der abdominalchirurgischen Eingriffe litt keiner der Patienten an einer infektiösen oder chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Deshalb erwarteten wir im Rahmen dieser Studie keine präoperativ erhöhten Werte bei Patienten vor abdominalchirurgischem Eingriff und wurden auch mit dem Ergebnis unserer Messungen darin bestätigt.

##### **4.4.2 IL-22 in den Subgruppen**

Betrachtete man die IL-22-Konzentrationen in Hinblick auf die Genese der Darmerkrankungen die zur Indikation der elektiven Operation geführt haben, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Errechnete man die einzelnen Mediane, zeigte sich ein Median der Pankreatitis von 26,4pg/ml und des

Pankreaskarzinoms von 0,6pg/ml, so dass dennoch eine Tendenz zu höheren IL-22 Werten bei Patienten mit einer chronischen Inflammation des Pankreas zu sehen sind, die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen entsprechen.

	<b>Pankreatitis</b>	<b>Pankreastumor</b>
IL-22 Median [pg/ml]	26,4	0,6

Der Unterschied erlaubte jedoch keine signifikante Differenzierung zwischen karzinomatöser und entzündlicher Genese im Rahmen einer akuten oder chronischen Pankreatitis, allerdings auch hier bei sehr niedriger Fallzahl. Ein leicht erhöhter IL-22 Wert bei der Pankreatitis lässt sich auch durch Studien anderer Arbeitsgruppen bestätigen. So fanden Aggarwal et al, eine Überexpression von IL-22R im Pankreas und postulierten, dass IL-22 einen Beitrag in der Pathogenese der Pankreatitis haben könnte. Auch zeigten Aggarwal et al. höhere DNA-Expressionen von Interleukin-22 im Pankreas, als im Intestinum und Kolon (Aggarwal, Xie et al. 2001).

Zusammenfassend kann unter Berücksichtigung der niedrigen Fallzahl gesagt werden, dass karzinomatöse Erkrankungen des Pankreas keine Auswirkungen auf die Synthese von IL-22 haben. Im Gegensatz zu der beim hepatocellulären Karzinom (Radaeva, Sun et al. 2004) gefundenen protektiven Aktivität von IL-22, konnte sich diese bei Pankreaskarzinomen nicht bestätigen. Es scheint sich weiterhin ein Unterschied zwischen der Pankreatitis und dem Pankreaskarzinom im Bezug auf IL-22 zu bestätigen.

## **4.5 IL-22 bei LTX**

### **4.5.1 Perioperatives Verhalten von IL-22 bei LTX**

Der präoperative IL-22 Median von 26,8pg/ml bei LTX stellten sich im Vergleich zu dem präoperativen abdominalchirurgischen Median ohne Sepsis (7,2pg/ml) als erhöht dar, allerdings statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 25, Seite 67).

In Anbetracht dieser Daten stellt sich die Frage, warum die präoperativen Werte bei LTX um fast das 4-fache höher sind als die Normalwerte, z.B. der Patienten mit großen viszeralchirurgischen Eingriffen (CAB)?

Radaeva et al konnten in vitro Interleukin-22 Erhöhungen (Western-Blot) bei T-Zell-induzierter Hepatitis und ein verstärktes Lebertrauma bei Abwesenheit von IL-22 nachweisen. Es wird angenommen, dass der Hepatitisvirus, eine T-Zell-abhängige Immunantwort auslöst und durch die gesteigerte Synthese von IL-22 Leberschäden verhindert und wie auch schon im Intestinum (Zheng, Valdez et al. 2008), die Migration von Hepatozyten fördert. (Radaeva, Sun et al. 2004; Zenewicz, Yancopoulos et al. 2007; Dambacher, Beigel et al. 2008). Weiterhin zeigten Radaeva et al., dass eine Überexpression von IL-22 die Tumorgenität der hepatocellulären Karzinomazellen (HCC-Zellen) erhöhte, ohne Evidenz zu zeigen, dass es das HCC induziert. (Radaeva, Sun et al. 2004) Eine T-Zell-Aktivierung wird auch vermutet in der Autoimmunhepatitis und der alkoholischen Lebererkrankung eine Rolle zu spielen. (Chedid, Mendenhall et al. 1993; French 2002; Heneghan and McFarlane 2002). Es wäre nun plausibel auch bei diesen Erkrankungen erhöhte IL-22 Werte zu erwarten.

#### **4.5.2 Kinetik von IL-22 bei LTX**

Präoperativ ergab sich ein Median von 26,8pg/ml und postoperativ von 9,4pg/ml. Der Unterschied zwischen diesen perioperativen Medianen zeigt sich signifikant (siehe Abbildung 23, Seite 66). Nun stellt sich die Frage, ob der operationsbedingte Abfall der IL- 22 Werte durch die Suppression von IL-22 in Folge der intraoperativen Gabe von Methylprednisolon bedingt ist? Ziesché et al. konnten in vitro und in vivo zeigen, dass Kortison die Freisetzung von IL-22 in der Rattensepsis, sowie in durch Staphylokokkus epidermidis aktivierten PBMCs (human peripheral blood mononuclear cells) supprimiert (Ziesché, Scheiermann et al. 2009). Der Zeitraum zwischen der intraoperativen Gabe von 500 mg Methylprednisolon (Urbason®) und der postoperativen Abnahme im Rahmen unserer Studie war meist geringer als sechs Stunden. Fraglich ist, ob dieser Zeitraum ausreichend ist, um den postoperativen Abfall der Interleukin-Werte durch die Gabe von Immunsuppressiva eindeutig zu erklären. Oder ob der, im Rahmen der Explantation der erkrankten Leber erfolgte, hohe Volumenumsatz eine plausible Erklärung für die postoperativ erniedrigten Werte ist.



### 4.5.3 Septische Patienten nach Lebertransplantation

#### 4.5.3.1 Zum Zeitpunkt 1

Unter den 48 eingeschlossenen Lebertransplantierten erfüllten 12 Patienten im Verlauf die Sepsis-Kriterien. Der Median zum Zeitpunkt 1 der septischen Lebertransplantierten (n=12) lag bei 49,7pg/ml und war damit fast 5-fach so hoch wie der präoperative Median bei Lebertransplantierten ohne Sepsis mit 9,4pg/ml (Siehe Abbildung 27, Seite 71 im Ergebnisteil). Dies bestätigt die bisherige Literatur, die IL-22 Erhöhungen bei Anwesenheit bakterieller Infektionen beschreibt (Weber, Schlauskotter et al. 2007).

Verglich man den Median (zum neuen Zeitpunkt 1) der septischen Lebertransplantierten mit dem der abdominalen Sepsispatienten, zeigte sich mit 49,7pg/ml zu 101,6pg/ml zwar eine eindeutige Differenz der Werte, diese zeigten jedoch keine statistische Signifikanz.

	<b>LTX Sepsis</b>	<b>Abdominelle Sepsis</b>
IL-22 Median [pg/ml]	49,7	101,6

Zu diskutieren ist, dass alle septischen LTX-Patienten zum Zeitpunkt der Sepsis unter starker Immunsuppression standen. Dies könnte eine Begründung für die eindeutig niedrigeren IL-22 Werte der septischen Lebertransplantierten im Vergleich zu den Sepsispatienten ohne Immunsuppression sein. Wie von Ziesché et al gezeigt, kommt es durch die Gabe von Kortison zu einer eindeutigen Suppression von Interleukin-22 in vitro, sowie in vivo (Ziesché, Scheiermann et al. 2009). Zum anderen ist unklar wie ausgeprägt IL-22 induziert wird bei primärer Sepsis, d.h. wenn keine Pneumonie oder abdominelle Sepsis vorliegen.

Zu erwähnen ist ein Patient, der zum Zeitpunkt der diagnostizierten Sepsis keine Immunsuppression erhielt, da dieser auf den Tag vor Lebertransplantation fiel. Mit einem Wert von 144,1pg/ml ohne Immunsuppression zeigt er Werte, die der Sepsis ohne Immunsuppression gleichen. Schlussfolgernd kann man sagen, dass die septischen

Lebertransplantierten stets einen höheren Wert als Patienten ohne Sepsis aufweisen, dass jedoch die Überlappung der beiden Verteilungen zu hoch und somit die Spezifität zu gering ist, um IL-22 als einen diagnostischen Parameter für die frühe Sepsis nach Lebertransplantation nutzen zu können.

#### 4.5.4 LTX – Gruppen eingeteilt nach zugrunde liegender Erkrankung

Von 9 Patienten mit präoperativ bekannter Hepatitis und gleichzeitig bestehendem HCC zeigte sich ein Median von 0,0pg/ml. Bei alleiniger Hepatitis zeigte sich ein Median von 78,5pg/ml bei n= 9 Patienten. Ethyltoxische Leberzirrhosen mit gleichzeitig bestehendem HCC zeigten bei insgesamt 4 Patienten einen IL-22 Median von 10,2pg/ml. Konzentrierte man sich allein auf ethyltoxische Leberzirrhosen (ohne HCC) zeigte sich ein Median von 52,8pg/ml (n= 6). (Siehe dazu auch Abbildung 34, Seite 76)

	<b>Hepatitis mit HCC</b>	<b>Hepatitis ohne HCC</b>	<b>Ethyltoxische Leberzirrhose mit HCC</b>	<b>Ethyltoxische Leberzirrhose ohne HCC</b>
IL-22 Median [pg/ml]	0,0	78,5	10,2	52,8

Betrachtet man diese Zahlen insgesamt, zeigt sich, dass Interleukin-22 auch bei Lebertransplantation einen im Vergleich zu den CAB-Patienten erhöhten präoperativen Wert aufzeigt. In Übereinstimmung mit aktueller Literatur (Radaeva, Sun et al. 2004) konnten wir bei Patienten mit alleiniger Hepatitis deutlich erhöhte präoperative IL-22 Werte mit 78,5pg/ml nachweisen, was als eine protektive Immunreaktion des Körpers im Rahmen einer Hepatitis gedeutet werden kann. Vermutungen von Chedid et al, die aufgrund der bei ethyltoxischer Leberzirrhose bestehender T-Zellreaktion erhöhte IL-22 Werte vermuteten, konnten mit einem Median von 52,8pg/ml bestätigt werden (Chedid, Mendenhall et al. 1993). Dies jedoch bei einer sehr geringen Patientenzahl mit n= 6. Auffallend bei diesen Daten ist, dass die bei HCC von Radaeva et al. beobachteten IL-22 Erhöhungen in dieser Studie nicht zu beobachten waren (Radaeva, Sun et al. 2004).

Sie postulierten, dass eine Überexpression von IL-22 die Tumorgenität der hepatocellulären Karzinomazellen (HCC-Zellen) erhöht, ohne Evidenz zu zeigen, dass es das HCC induziert. Zu beachten ist jedoch, dass aufgrund der geringen Fallzahlen keine intensivere Interpretation der Ergebnisse möglich ist, jedoch auf jeden Fall Grund für weitere Forschungsansätze liefert.

#### **4.5.5 Der MELD-Score**

Der präoperative MELD-Score und die dazugehörigen IL-22 Werte zeigten sich statistisch signifikant (siehe Abbildung 37) bestimmten wir einen IL-22 Median von 168,4pg/ml, im Gegensatz zu 10,2pg/ml bei einem MELD-Score  $\leq 30$  zu  $>30$ . Dies zeigte sich ebenfalls statistisch signifikant (siehe Abbildung 38). Von 8 Patienten, die einen MELD  $>30$  aufwiesen zeigten zwei Patienten (Nr. 48 und 64) IL-22 Werte  $<100$ pg/ml. Der niedrige IL-22 Wert des Patienten Nr. 49 war mit präoperativ 0,0pg/ml trotz eingehender Studie der klinischen Akte nicht erklärbar. Patient Nr. 64, der bei einem präoperativen MELD von 36, nur eine IL-22 Konzentration von 32,5pg/ml aufwies, wurde als einziger Patient mit einer traumatischen Leberverletzung zur LTX aufgenommen und zeigte präoperativ keine chronische Lebererkrankung. Dieser Patient verstarb unmittelbar nach diesem erfassten Wert. Fraglich ist, ob traumatische Lebererkrankungen keine IL-22 Erhöhungen bedingen, sondern diese nur im Rahmen chronisch entzündlicher oder karzinomatöser Erkrankungen eine Rolle spielen (Radaeva, Sun et al. 2004).

Von diesen 8 Patienten mit einem MELD  $>30$  verstarben drei Patienten während des Beobachtungszeitraums (Patient Nr. 64, 68 und 74) und drei Patienten innerhalb des ersten postoperativen Jahres (Patient Nr. 49, 113 und 125). Die anderen zwei Patienten sind zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung am Leben (entspricht mindestens 12 Monaten). Der präoperative MELD und das 12- und 18-Monate-Überleben zeigten sich statistisch signifikant (siehe Abbildung 39), was bisherige Literatur bestätigt (Wiesner, Edwards et al. 2003).

Insgesamt verstarben bei einem IL-22 Wert unter 100pg/ml nur 7 Patienten innerhalb eines Jahres, während 22 Patienten diesen Zeitraum überlebten. Bei einem IL-22 Wert über 100pg/ml verstarben ebenfalls 7 Patienten innerhalb 12 Monate, während hier jedoch nur 4 Patienten diesen Zeitraum überlebten (siehe Tabelle 23). Dieser Unterschied war in der Kaplan Meier Darstellung signifikant ( $p=0,03$ ).

Zur Diskussion steht, ob eine präoperative Stimulation der primären Immunantwort über IL-22 zu einer erhöhten Mortalität führt, oder ob die zugrunde liegende Lebererkrankung die erhöhten IL-22 Konzentrationen und gleichzeitig eine erhöhte Mortalität bedingt. Ob eine Kausalität zwischen einem erhöhten IL-22, einem MELD über 30 und einer erhöhten Mortalität besteht kann nicht eindeutig geklärt werden.

#### **4.5.6 Überleben**

Erhöhte IL-22 Werte  $>100\text{pg/ml}$  zeigten sich mit einem 1-Jahres-Überleben als statistisch signifikant. Bei einem präoperativen IL-22 Wert  $>100\text{pg/ml}$  zeigt sich eine 1-Jahresüberlebenschance von 40% gegenüber Patienten mit einem Wert  $\leq 100\text{pg/ml}$  und einer 1-Jahresüberlebenschance von 80%.

## **5 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Patienten nach operativen Eingriffen haben ein hohes Risiko in Folge von nosokomialen Infektionen, Wundinfekten oder Nahtdehizensen eine Sepsis zu entwickeln. Die Sterblichkeitsraten des septischen Schocks haben sich mit 40-60% in den letzten 20 Jahren kaum verändert. Der Zeitpunkt der Diagnose und damit der frühzeitige Beginn v.a. einer kausalen, aber auch einer frühzeitigen supportiven Therapie sind entscheidende Determinanten der Überlebenswahrscheinlichkeit. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig, ob IL-22, ein Mitglied der IL-10 Familie und, zur angeborenen Immunität gehörend, zur besseren Differenzierung von Inflammation und Infektion bei Patienten im perioperativen Kontext geeignet ist.

### **Material & Methoden**

115 Patienten wurden in einem Zeitraum zwischen November 2005 und November 2007 in drei Gruppen untersucht. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden nach entsprechender Einwilligung durch die Patienten, oder die gesetzlichen Betreuer, zum einen Patienten mit schwerer Sepsis [n= 36], elektiven großen viszeralchirurgischen Eingriffen (CAB) [n= 31] und Patienten bei orthotoper Lebertransplantation (LTX) [n= 48] rekrutiert. Es wurden Blutproben prä-, postoperativ sowie an den ersten fünf postoperativen Tagen entnommen. Die Proben wurden unmittelbar nach Abnahme kühl zentrifugiert, aliquotiert und anschließend bei -70°C gelagert. Parallel wurden Blutkulturen angefertigt und Procalcitonin, IL-6, IL-10, Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP), C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten sowie ein Standardlabor bestimmt.

Mittels ELISA in Sandwichtechnik bestimmten wir in nachfolgenden Labormessungen die IL-22 Konzentrationen. IL-6, IL-10 und LBP wurden mittels Immulite® gemessen. Die Daten der Hämodynamik wurden entsprechend einem Protokoll erhoben und in einer Datenbank gespeichert.

## **Ergebnisse**

Große, elektive viszeralchirurgische Eingriffe sowie die orthotope LTX haben keinen Einfluss auf Serumkonzentrationen von IL-22. Die Blutspiegel liegen sowohl prä-, als auch postoperativ nahe unter der Nachweisgrenze von 10pg/ml (CAB 7,3pg/ml, LTX 9,4pg/ml).

Patienten mit einer schweren Sepsis hatten im Vergleich zu Patienten nach viszeralchirurgischen Eingriffen signifikant höhere IL-22 Konzentrationen im Serum (75pg/ml,  $p= 0,003$ , Mann-Whitney-Test). Bei Unterteilung nach dem Sepsisfokus hatten Patienten mit einer vom Abdomen ausgehenden Infektion einen Median von 101,6pg/ml, bei Sepsis pulmonaler Genese eine signifikant niedrigere IL-22 Konzentration von 56,9pg/ml ( $p= 0,037$ ). Die Stimulation von IL-22 hält postoperativ nach Fokussanierung bei Patienten mit abdomineller Sepsis an, so dass ein Abfall in den ersten fünf postoperativen Tagen bis auf 30% des Ausgangswertes beobachtet werden kann. Auch bei den LTX Patienten zeigt sich, wenn auch nicht signifikant, dass eine bakterielle Infektion (primäre Sepsis) zu einer deutlichen Stimulation von IL-22 führt (9,4pg/ml versus 49,7pg/ml bei Sepsis).

Quo ad vitam führt IL-22 bei LTX Patienten in der 1-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit zu einer signifikanten Reduktion des Überlebens, wenn die präoperativen IL-22 Serumspiegel über 100pg/ml liegen. Eine kausale Verknüpfung kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht hergestellt werden. Der MELD Score (Model for end-stage liver disease) korreliert mit den erhobenen IL-22 Werten, so dass auch ein MELD  $> 30$  mit erhöhten IL-22 Spiegeln einhergeht.

## **Zusammenfassung**

IL- 22 eignet sich im postoperativen Verlauf nach viszeralchirurgischen Eingriffen zur Detektion von Patienten mit schweren Komplikationen. Bei Erhöhung des IL-22 Serumspiegels  $>100$ pg/ml kann von einer Darmperfusionsstörung bzw. peritonealen Reizung ausgegangen werden. Unsere Daten weisen weiter darauf hin, dass bei schweren Perfusionsstörungen bis hin zu kompletter Ischämie einzelner Darmabschnitte Werte von  $>500$ pg/ml erreicht werden. Hingegen führen eine primäre Sepsis sowie Pneumonien zu einer IL-22 Stimulation mit Serumspiegeln zwischen 50 und 100pg/ml.

Eine Korrelation mit anderen Markern der Inflammation war bei relativ kleinen Fallzahlen nicht zu beobachten. Lediglich auffällig erscheinen hohe IL-22 Spiegel, welche eher mit einer Leukopenie einhergehen als mit einer Leukozytose.

Ist IL-22 bei Patienten vor Lebertransplantation erhöht, d.h. unabhängig einer Sepsis bei  $>100$  pg/ml, ist die 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant erniedrigt. Dies korreliert entsprechend einer Überlebenswahrscheinlichkeit mit einem MELD $>30$  vor Transplantation. Hiermit ist zu prüfen, ob eine ggf. längerfristige Aktivierung der angeborenen Immunität bei Leberzirrhose vor Transplantation auf das Überleben nach Transplantation einen wesentlichen Einfluß hat. Eine entsprechende Anpassung der Therapie vor Transplantation könnte dann möglicherweise das eingeschränkte Überleben positiv beeinflussen.

## **6 Abstract**

### **Introduction**

Patients in surgical ICUs are at a high risk for developing sepsis because of nosocomial infections, wound infections or insufficiency of sutures. Mortality rates in septic shock have not changed in the last decades and remain high, approximately 40-60%. Timely diagnosis and early beginning of causative therapy is the most relevant factor of survival.

In this study interleukin 22 (IL-22), a novel cytokine of the Th17 family was investigated. The main object of our study was to determine whether IL-22 is a suitable parameter to differentiate between inflammation (SIRS) and infection (Sepsis) in a postoperative setting.

### **Material & Methods**

115 patients were recruited (11/2005 – 11/2007) for the study and divided into three groups. After approval by the Ethics Committee of the University Hospital, Frankfurt am Main, the study was started and informed consent was obtained from patients or their legal guardians. The patients were recruited in the following groups: severe sepsis (n= 36), major abdominal surgery (n= 31) and liver transplantation (LTx, n= 48). Peripheral blood was sampled before and after surgery and for the following five days once a day. In summary a maximum of 7 samples per patient were taken. After sampling blood specimens, they were kept directly cool, and centrifuged for 15 minutes at 4g. Thereafter, aliquot serum specimens were stored at -80°C for further processing. Blood cultures were taken and inflammation markers such as procalcitonin, IL-6, IL-10, lipo polysaccharide binding protein (LBP), c-reactive protein (CRP) and leucocytes as well as routine blood parameters were analyzed. Levels of IL-22 were investigated by Sandwich ELISA. IL-6, IL-10 and LBP were measured by Immulite®.

### **Results**

IL-22 levels before and after major abdominal surgery (7,3 pg/ml versus 15,0 pg/ml) as well as orthotopic liver transplantation (9,4 pg/ml versus 26,8 pg/ml) were not altered by surgery. Patients with severe sepsis had significantly elevated IL-22 levels (75,0



pg/ml,  $p= 0,003$ ) compared to patients with major abdominal surgery before surgery. Immediately after surgery serum levels did not change.

We divided patients by origin of sepsis into two groups, one with abdominal focus and one with pneumonia. Patients with abdominal focus had a median of 101,6 pg/ml. In patients suffering from pulmonary sepsis, IL-22 levels were significantly lower (56,9 pg/ml;  $p= 0,037$ ). After focus elimination in the abdominal group, IL-22 levels remained high in the first five days. A moderate decrease of about 30% was observed. Even though this was not significant, LTx patients suffering from postoperative sepsis, also had elevated IL-22 levels (49,7 pg/ml) in comparison to LTx patients without sepsis (9,4 pg/ml).

One year mortality was significantly increased when IL-22 levels were elevated above 100 pg/ml prior operation. In addition, the MELD score predicted mortality as expected; increased IL-22 levels correlated with MELD scores above 30.

## **Conclusion**

As shown in the literature, IL-22 represents a marker of inflammation, a main cytokine of non –leucocytes origin innate immune response. Severe abdominal complications (peritonitis and perfusion deficit) can be detected at high IL-22 levels. Highest levels of IL-22 were found when patients were suffering from mesenterial ischemia (>500 pg/ml). In contrast, in primary sepsis and pneumonia IL-22 levels reach values of 50 – 100 pg/ml.

Our data indicate that IL-22 may act as a reliable biomarker for differentiation between SIRS and sepsis in a surgical ICU. Further investigations are necessary to determine the sensitivity and specificity of IL-22 as biomarker for indication of operative abdominal focus elimination.

Elevated IL-22 above 100 pg/ml prior liver transplantation is correlated with reduced one year survival. However, it is an interesting question whether modulation of innate immune response prior transplantation with corticosteroids or other therapeutic options may increase survival following transplantation. Further investigation are warranted in this field.

## 7 Danksagung

Herrn PD. Dr. med. Dipl. Ing. Heimo Wissing danke ich für die kontinuierlich zuverlässige Unterstützung als Doktorvater.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Betreuer Dr. med. Tobias Bingold richten, der über die Jahre einen wichtigen und freundschaftlichen Platz in meinem Leben einnahm.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens und die schnelle Begutachtung bin ich Herrn Prof. Dr. med. Wolf Otto Bechstein dankbar.

Auch möchte ich der Forschungsgruppe Mühl des Pharmazentrums Frankfurt a.M. für die interessante und unterstützende Zusammenarbeit danken.

Meinen Kollegen Sven, Toni, Katharina und Mathis danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit zu jeder Zeit dieser Studie.

Nicht versäumen will ich, mich bei den anästhesiologischen Kollegen der ehemaligen Intensivstation A1, der neuen Intensivstation C1, sowie den Kollegen im OP für die vor allem nächtliche Unterstützung zu bedanken.

Zu guter Letzt vielen Dank meinen Eltern, besonders meinem Vater Michael, für die uneingeschränkte finanzielle, sowie emotionale Unterstützung, die mir auch einen steinigen Weg stets ebnete.

Meinem Ehemann Mihael danke ich für den grenzenlosen Glauben an meine Fähigkeiten und die wunderbare Unterstützung zu jeder Zeit. „Nema predaje!“

## 8 Literaturverzeichnis

ACCP/SCCM (1992). "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 **20**(6): 864-74.

Aggarwal, S., M. H. Xie, et al. (2001). "Acinar cells of the pancreas are a target of interleukin-22." J Interferon Cytokine Res **21**(12): 1047-53.

Aird, W. C. (2005). "Sepsis and coagulation." Crit Care Clin **21**(3): 417-31.

Andoh, A., Z. Zhang, et al. (2005). "Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts." Gastroenterology **129**(3): 969-84.

Angus, D. C. and R. S. Wax (2001). "Epidemiology of sepsis: an update." Crit Care Med **29**(7 Suppl): S109-16.

Annane, D., P. Aegerter, et al. (2003). "Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network." Am J Respir Crit Care Med **168**(2): 165-72.

Aouifi, A., V. Piriou, et al. (2000). "Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients." Crit Care Med **28**(9): 3171-6.

Aouifi, A., V. Piriou, et al. (1999). "Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations." Br J Anaesth **83**(4): 602-7.

Assicot, M., D. Gendrel, et al. (1993). "High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection." Lancet **341**(8844): 515-8.

Aujla, S. J., Y. R. Chan, et al. (2008). "IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia." Nat Med **14**(3): 275-81.

- Beger, H. G., W. Krautzberger, et al. (1985). "Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis." Surgery **97**(4): 467-73.
- Bellomo, R., J. Kellum, et al. (2001). "Acute renal failure: time for consensus." Intensive Care Med **27**(11): 1685-8.
- Bellomo, R., C. Ronco, et al. (2004). "Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group." Crit Care **8**(4): R204-12.
- Bettelli, E., Y. Carrier, et al. (2006). "Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells." Nature **441**(7090): 235-8.
- Bingold, T. et al (2010). "Interleukin-22 detected in patients with abdominal sepsis". Shock **34**(4): 337-40.
- Boeken, U., P. Feindt, et al. (2000). "Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX)." Cardiovasc Surg **8**(7): 550-4.
- Bone, R. C., R. A. Balk, et al. (1992). "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine." Chest **101**(6): 1644-55.
- Boniface, K., F. X. Bernard, et al. (2005). "IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes." J Immunol **174**(6): 3695-702.
- Bosscha, K., K. Reijnders, et al. (1997). "Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis." Br J Surg **84**(11): 1532-4.

- Braithwaite, S. S. (1998). "Procalcitonin--marker, or mediator?" Crit Care Med **26**(6): 977-8.
- Brand, S., F. Beigel, et al. (2006). "IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol **290**(4): G827-38.
- Buras, J. A., B. Holzmann, et al. (2005). "Animal models of sepsis: setting the stage." Nat Rev Drug Discov **4**(10): 854-65.
- Cartmell, T., C. Ball, et al. (2003). "Endogenous interleukin-10 is required for the defervescence of fever evoked by local lipopolysaccharide-induced and Staphylococcus aureus-induced inflammation in rats." J Physiol **549**(Pt 2): 653-64.
- Castelli, G. P., C. Pognani, et al. (2006). "Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis." Minerva Anesthesiol **72**(1-2): 69-80.
- Chedid, A., C. L. Mendenhall, et al. (1993). "Cell-mediated hepatic injury in alcoholic liver disease. Veterans Affairs Cooperative Study Group 275." Gastroenterology **105**(1): 254-66.
- Chung, Y., X. Yang, et al. (2006). "Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes." Cell Res **16**(11): 902-7.
- Clavien, P. A., C. A. Camargo, Jr., et al. (1996). "Acute reactant cytokines and neutrophil adhesion after warm ischemia in cirrhotic and noncirrhotic human livers." Hepatology **23**(6): 1456-63.
- Damas, P., D. Ledoux, et al. (1992). "Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity." Ann Surg **215**(4): 356-62.
- Dambacher, J., F. Beigel, et al. (2008). "The role of interleukin-22 in hepatitis C virus infection." Cytokine **41**(3): 209-16.

- Dandona, P., D. Nix, et al. (1994). "Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects." J Clin Endocrinol Metab **79**(6): 1605-8.
- de Waal Malefyt, R., J. Abrams, et al. (1991). "Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes." J Exp Med **174**(5): 1209-20.
- Dombrovskiy, V. Y., A. A. Martin, et al. (2007). "Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003." Crit Care Med **35**(5): 1244-50.
- Du, B., J. Pan, et al. (2003). "Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin." Chin Med J (Engl) **116**(4): 538-42.
- Dumoutier, L., C. Leemans, et al. (2001). "Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types." J Immunol **167**(7): 3545-9.
- Dumoutier, L., D. Lejeune, et al. (2001). "Cloning and characterization of IL-22 binding protein, a natural antagonist of IL-10-related T cell-derived inducible factor/IL-22." J Immunol **166**(12): 7090-5.
- Dumoutier, L., J. Louahed, et al. (2000). "Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9." J Immunol **164**(4): 1814-9.
- Dumoutier, L., E. Van Roost, et al. (2000). "Human interleukin-10-related T cell-derived inducible factor: molecular cloning and functional characterization as an hepatocyte-stimulating factor." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(18): 10144-9.
- Echtenacher, B., W. Falk, et al. (1990). "Requirement of endogenous tumor necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis." J Immunol **145**(11): 3762-6.

- Echtenacher, B., D. N. Mannel, et al. (1996). "Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis." Nature **381**(6577): 75-7.
- Emmanuel, K., H. Weighardt, et al. (2005). "Current and future concepts of abdominal sepsis." World J Surg **29**(1): 3-9.
- Engel, C., F. M. Brunkhorst, et al. (2007). "Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study." Intensive Care Med **33**(4): 606-18.
- Fan, J., A. Kapus, et al. (2000). "Priming for enhanced alveolar fibrin deposition after hemorrhagic shock: role of tumor necrosis factor." Am J Respir Cell Mol Biol **22**(4): 412-21.
- Fischer, E., M. A. Marano, et al. (1992). "Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in Escherichia coli septic shock, but fails to alter host responses to sublethal endotoxemia." J Clin Invest **89**(5): 1551-7.
- Freeman, R. B., Jr. and E. B. Edwards (2000). "Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy." Liver Transpl **6**(5): 543-52.
- French, S. W. (2002). "Alcoholic hepatitis: inflammatory cell-mediated hepatocellular injury." Alcohol **27**(1): 43-6.
- Frey, C. F. and K. Amikura (1994). "Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis." Ann Surg **220**(4): 492-504; discussion 504-7.
- Gabay, C. and I. Kushner (1999). "Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation." N Engl J Med **340**(6): 448-54.
- Gendrel, D., M. Assicot, et al. (1996). "Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection." J Pediatr **128**(4): 570-3.

- Gendrel, D. and C. Bohuon (1997). "Procalcitonin, a marker of bacterial infection." Infection **25**(3): 133-4.
- Gendrel, D., J. Raymond, et al. (1999). "Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections." Pediatr Infect Dis J **18**(10): 875-81.
- Hack, C. E., E. R. De Groot, et al. (1989). "Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis." Blood **74**(5): 1704-10.
- Harbarth, S., K. Holeckova, et al. (2001). "Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis." Am J Respir Crit Care Med **164**(3): 396-402.
- Heneghan, M. A. and I. G. McFarlane (2002). "Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis." Hepatology **35**(1): 7-13.
- Hinshaw, L. B., L. T. Archer, et al. (1980). "Survival of primates in LD100 septic shock following steroid/antibiotic therapy." J Surg Res **28**(2): 151-70.
- Hirner A, W. K. "Chirurgie Schnitt für Schnitt.", 2. überarbeitete Auflage 2008
- Holzheimer, R. G. and H. Dralle (2001). "Paradigm change in 30 years peritonitis treatment -- a review on source control." Eur J Med Res **6**(4): 161-8.
- Holzheimer, R. G., K. H. Muhrer, et al. (1991). "Intraabdominal infections: classification, mortality, scoring and pathophysiology." Infection **19**(6): 447-52.
- Hotchkiss, R. S. and I. E. Karl (2003). "The pathophysiology and treatment of sepsis." N Engl J Med **348**(2): 138-50.
- Howard, M. and A. O'Garra (1992). "Biological properties of interleukin 10." Immunol Today **13**(6): 198-200.



- Ikeuchi, H., T. Kuroiwa, et al. (2005). "Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: potential role as a proinflammatory cytokine." Arthritis Rheum **52**(4): 1037-46.
- Janes, R. H., Jr., J. E. Niederhuber, et al. (1996). "National patterns of care for pancreatic cancer. Results of a survey by the Commission on Cancer." Ann Surg **223**(3): 261-72.
- Kausch, W. (1912). "Das Carcinom der Papilla duodeni und seine radikale Entfernung." Beitr Klin Chir (78): 439-486.
- Kotenko, S. V. (2002). "The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent?" Cytokine Growth Factor Rev **13**(3): 223-40.
- Kotenko, S. V., L. S. Izotova, et al. (2001). "Identification of the functional interleukin-22 (IL-22) receptor complex: the IL-10R2 chain (IL-10Rbeta ) is a common chain of both the IL-10 and IL-22 (IL-10-related T cell-derived inducible factor, IL-TIF) receptor complexes." J Biol Chem **276**(4): 2725-32.
- Kotenko, S. V., L. S. Izotova, et al. (2001). "Identification, cloning, and characterization of a novel soluble receptor that binds IL-22 and neutralizes its activity." J Immunol **166**(12): 7096-103.
- Laichalk, L. L., S. L. Kunkel, et al. (1996). "Tumor necrosis factor mediates lung antibacterial host defense in murine Klebsiella pneumonia." Infect Immun **64**(12): 5211-8.
- Lejeune, D., L. Dumoutier, et al. (2002). "Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10." J Biol Chem **277**(37): 33676-82.
- Liang, S. C., X. Y. Tan, et al. (2006). "Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides." J Exp Med **203**(10): 2271-9.

- Llopart, T., R. Lombardi, et al. (1997). "Acute renal failure in open heart surgery." Ren Fail **19**(2): 319-23.
- Lorber, B. and R. M. Swenson (1975). "The bacteriology of intra-abdominal infections." Surg Clin North Am **55**(6): 1349-54.
- Malinchoc, M., P. S. Kamath, et al. (2000). "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts." Hepatology **31**(4): 864-71.
- Mangan, P. R., L. E. Harrington, et al. (2006). "Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage." Nature **441**(7090): 231-4.
- Martin, G., Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003). "The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000." N Engl J Med(348): 1546-54.
- McLauchlan, G. J., I. D. Anderson, et al. (1995). "Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit." Br J Surg **82**(4): 524-9.
- Meisner, M. (2000). "Procalcitonin. A new, innovative infection parameter, 3rd edn." Thieme, Stuttgart New York.
- Memon, M. A., M. H. Shiwani, et al. (2004). "Carcinoma of the ampulla of Vater: results of surgical treatment of a single center." Hepatogastroenterology **51**(59): 1275-7.
- Monneret, G., B. Laroche, et al. (1999). "Procalcitonin is not produced by circulating blood cells." Infection **27**(1): 34-5.
- Moore, K. W., R. de Waal Malefyt, et al. (2001). "Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor." Annu Rev Immunol **19**: 683-765.
- Müller, M., et al (2004/2005). "Chirurgie für Studium und Praxis." 7. Auflage

- Munford, R., Pugin J (2001). "Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive." Am J Respir Crit Care Med(163): 316-21.
- Nagalakshmi, M. L., A. Rascole, et al. (2004). "Interleukin-22 activates STAT3 and induces IL-10 by colon epithelial cells." Int Immunopharmacol **4**(5): 679-91.
- Nijsten, M. W., P. Olinga, et al. (2000). "Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro." Crit Care Med **28**(2): 458-61.
- Nimah, M. and R. J. Brill (2003). "Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure." Crit Care Clin **19**(3): 441-58.
- Opal, S. M. and V. A. DePalo (2000). "Anti-inflammatory cytokines." Chest **117**(4): 1162-72.
- Radaeva, S., R. Sun, et al. (2004). "Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation." Hepatology **39**(5): 1332-42.
- Rangel-Frausto, M. S., D. Pittet, et al. (1995). "The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study." Jama **273**(2): 117-23.
- Sakamoto, K., H. Arakawa, et al. (1994). "Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level." Cytokine **6**(2): 181-6.
- Schoenberg, M. H., M. Weiss, et al. (1998). "Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment." Langenbecks Arch Surg **383**(1): 44-8.
- Shalaby, M. R., A. Waage, et al. (1989). "Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo." Clin Immunol Immunopathol **53**(3): 488-98.
- Sugimoto, K., A. Ogawa, et al. (2008). "IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis." J Clin Invest **118**(2): 534-44.

- Tracey, K. J., Y. Fong, et al. (1987). "Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia." Nature **330**(6149): 662-4.
- Traverso, L. W. and W. P. Longmire, Jr. (1980). "Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation." Ann Surg **192**(3): 306-10.
- van der Poll, T. (2001). "Immunotherapy of sepsis." Lancet Infect Dis **1**(3): 165-74.
- van der Poll, T. and S. M. Opal (2008). "Host-pathogen interactions in sepsis." Lancet Infect Dis **8**(1): 32-43.
- van der Poll, T. and S. J. van Deventer (1999). "Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis." Infect Dis Clin North Am **13**(2): 413-26, ix.
- Vincent, J. L., Y. Sakr, et al. (2006). "Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study." Crit Care Med **34**(2): 344-53.
- Waage, A., P. Brandtzaeg, et al. (1989). "The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome." J Exp Med **169**(1): 333-8.
- Waage, A., A. Halstensen, et al. (1989). "Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response." J Exp Med **170**(6): 1859-67.
- Weaver, C. T., L. E. Harrington, et al. (2006). "Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties." Immunity **24**(6): 677-88.
- Weber, G. F., S. Schlautkotter, et al. (2007). "Inhibition of interleukin-22 attenuates bacterial load and organ failure during acute polymicrobial sepsis." Infect Immun **75**(4): 1690-7.
- Weiss, B., K. Wolk, et al. (2004). "Cloning of murine IL-22 receptor alpha 2 and comparison with its human counterpart." Genes Immun **5**(5): 330-6.

- Whipple, A. O., W. B. Parsons, et al. (1935). "Treatment of Carcinoma of the Ampulla of Vater." Ann Surg **102**(4): 763-79.
- Whittington, H. A., L. Armstrong, et al. (2004). "Interleukin-22: a potential immunomodulatory molecule in the lung." Am J Respir Cell Mol Biol **31**(2): 220-6.
- Wiesner, R., E. Edwards, et al. (2003). "Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers." Gastroenterology **124**(1): 91-6.
- Wolk, K., S. Kunz, et al. (2002). "Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members?" J Immunol **168**(11): 5397-402.
- Wolk, K., S. Kunz, et al. (2004). "IL-22 increases the innate immunity of tissues." Immunity **21**(2): 241-54.
- Wolk, K. and R. Sabat (2006). "Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells." Cytokine Growth Factor Rev **17**(5): 367-80.
- Wolk, K., E. Witte, et al. (2006). "IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis." Eur J Immunol **36**(5): 1309-23.
- Xie, M. H., S. Aggarwal, et al. (2000). "Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R." J Biol Chem **275**(40): 31335-9.
- Yamamura, M., Y. Yamada, et al. (1998). "Circulating interleukin-6 levels are elevated in adult T-cell leukaemia/lymphoma patients and correlate with adverse clinical features and survival." Br J Haematol **100**(1): 129-34.
- Zenewicz, L. A., G. D. Yancopoulos, et al. (2007). "Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation." Immunity **27**(4): 647-59.

Zheng, Y., D. M. Danilenko, et al. (2007). "Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis." Nature **445**(7128): 648-51.

Zheng, Y., P. A. Valdez, et al. (2008). "Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens." Nat Med **14**(3): 282-9.

Ziesché, E., P. Scheiermann, et al. (2009). "Dexamethasone Suppresses IL-22 Associated with Bacterial Infection in vitro and in vivo." Clinical and Experimental Immunology.

## 9 Anhang

### 9.1 IL-22 Sepsis Gesamt

Fall Nr		Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
21	post OP	-	96,7	0,0	-	0,0	0,0	51,6
22	Prae OP	950,6	1210,9	3358,1	-	-	-	-
26	Prae OP	78,9	64,7	59,4	-	84,3	57,0	78,9
50	Prae OP	93,9	45,0	63,5	39,0	23,5	36,5	-
51	Prae OP	568,0	318,2	119,2	-	91,6	69,3	41,1
52	post OP	-	152,4	21,6	-	7,4	0,3	6,6
53	l.d post OP	-	179,1	108,7	-	89,7	83,2	62,0
62	post OP	61,7	55,9	88,6	-	167,7	96,7	168,4
69	Prae OP	25,5	36,5	183,8	-	73,0	132,9	309,1
70	keine OP	189,3	-	183,8	-	93,9	79,9	78,9
71	Prae OP	921,7	500,2	166,3	99,4	64,5	40,0	36,5
77	post OP	-	13,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
78	keine OP	109,3	-	70,3	56,0	68,6	0,0	0,0
81	Expl Lap	-	967,5	-	-	-	-	-
85	Prae OP	61,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
92	Prae OP	112,7	45,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
97	l.d post OP	-	897,6	92,1	49,4	0,0	0,0	0,0
98	keine OP	15,9	-	95,4	0,0	67,8	63,2	55,7
101	l.d post OP	-	55,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
102	keine OP	56,9	-	0	-	47,17	-	0
(104)	keine OP	374,7	-	224,5	-	-	0	0
108	keine OP	0,0	-	49,9	-	-	-	-
110	keine OP	0,0	-	0,0	-	0,0	86,2	0,0
116	keine OP	71,5	-	0,0	-	34,2	0,0	0,0
119	Prae OP	0,0	0,0	0,0	-	78,3	0,0	166,0
120	Prae OP	121,8	82,0	0,0	-	40,5	78,3	84,1
127	keine OP	60,8	-	65,1	-	108,7	-	-
<b>Median [pg/ml]</b>	-	75,2	73,4	63,5	0,0	47,2	18,4	21,5
<b>Streubreite [pg/ml]</b>	<b>25%</b>	41,2	44,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	<b>75%</b>	155,5	318,2	111,3	51,1	82,8	78,3	78,9
<b>Standardabweichung [pg/ml] +/-</b>	-	288,1	376,4	661,9	36,0	45,9	42,6	77,1

Patienten mit pulmonalem Fokus sind mit Zpt 2 auf 1 verschoben, Zpt 5 blieb!

#### 9.1.1 IL-22 Sepsis- abdominelle Sepsis

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
21	--	96,7	0,0	--	0,0	0,0	51,6
22	950,6	1210,9	3358,1	--	--	--	--
26	78,9	64,7	59,4	--	84,3	57,0	78,9
50	93,9	45,0	63,5	39,0	23,5	36,5	--
51	568,0	318,2	119,2	--	91,6	69,3	41,1
52	--	152,4	21,6	--	7,4	0,3	6,6
53	--	179,1	108,7	--	89,7	83,2	62,0
62	61,7	55,9	88,6	--	167,7	96,7	168,4
69	25,5	36,5	183,8	--	73,0	132,9	309,1
70	189,3	--	183,8	--	93,9	79,9	78,9
71	921,7	500,2	166,3	99,4	64,5	40,0	36,5
77	--	13,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

78	109,3	--	70,3	56,1	68,6	0,0	0,0
81	--	967,5	--	--	--	--	--
85	61,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
92	112,7	45,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
97	--	897,6	92,1	49,4	0,0	0,0	0,0
98	15,9	--	95,4	0,0	67,8	63,2	55,7
101	--	55,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
103	--	--	--	--	--	--	--
105	--	--	--	--	--	--	--
119	0,0	0,0	0,0	--	78,3	0,0	166,0
120	121,8	82,0	--	--	40,5	78,3	84,1
124	--	--	--	--	--	--	--
136	--	--	--	--	--	--	--
142	--	--	--	--	--	--	--
Median [pg/ml]	101,6	73,4	70,3	0,0	64,5	36,5	46,4
Streubreite [pg/ml]	25%	61,3	45,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	75%	189,3	318,2	116,6	51,0	82,8	76,1
Standardabweichung [pg/ml] +/-	327,2	376,4	757,1	36,0	47,2	42,7	81,0

### 9.1.2 IL-22 Sepsis- pulmonale Sepsis

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
102	56,9	-	0,0	-	47,2	-	0,0
108	0,0	-	49,9	-	-	-	-
110	0,0	-	0,0	-	0,0	86,2	0,0
116	71,5	-	0,0	-	34,2	0,0	0,0
127	60,8	-	65,1	-	108,7	-	-
Median [pg/ml]	56,9	-	0,0	-	40,7	43,1	0,0
Streubreite [pg/ml]	75%	0,0	0,0	-	17,1	0,0	0,0
	25%	63,5	-	53,7	-	77,9	86,2
Standardabweichung [pg/ml] +/-	35,0	-	32,0	-	45,4	60,9	0,0

### 9.1.3 IL-6 Sepsis gesamt

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
21	--	2770,0	323,0	43,4	13,8	7,6	14,7
22	102908,0	--	--	--	--	--	--
26	747,0	633,0	63,4	26,1	30,8	24,7	36,2
50	105,0	185,0	39,7	25,3	13,2	43,3	--
51	6973,0	2811,0	57,7	21,7	21,7	17,8	13,6
52	--	34836,0	1112,0	101,0	41,3	53,2	174,0
53	--	4898,0	65,9	21,8	1307,0	12,6	14,3
62	300,0	--	414,0	252,0	328,0	52,5	66,6
69	7172,0	31743,0	1025,0	697,0	235,0	1280,0	811,0
70	--	15891,0	260,0	41,1	36,8	252,0	68,5
71	1886,0	4105,0	131,0	26,0	17,4	62,8	81,4
77	--	22,6	55,3	146,0	85,1	80,3	84,3
78	--	766,0	156,0	33,3	17,8	12,5	11,7
81	--	--	--	--	--	--	--
85	714,0	242,0	53,9	35,5	30,6	41,4	10,8
92	--	266,0	24,4	10,2	11,5	12,6	11,6
97	--	18833,0	575,0	126,0	19,0	16,4	31,5



98	--	1418,0	479,0	827,0	639,0	290,0	362,0
101	--	95,4	47,2	151,0	74,6	50,1	39,4
102	--	144,0	16,5	14,4	16,8	32,7	32,2
103	--	671,0	1435,0	275,0	--	--	--
104	--	43654,0	6835,0	1056,0	313,0	88,3	63,6
105	--	249,0	10,0	6,0	7,5	5,7	10,8
108	--	-2,0	68,3	--	--	--	--
110	--	41,1	26,6	35,9	20,4	11,4	13,7
116	--	234,0	--	16,5	40,5	83,2	46,1
119	9549,0	7257,0	--	--	327,0	1140,0	1163,0
120	1709,0	2429,0	1680,0	67,5	280,0	133,0	364,0
124	37510,0	4966,0	1210,0	6437,0	--	--	--
127	--	10337,0	940,0	327,0	178,0	646,0	--
128	--	546,0	354,0	310,0	381,0	179,0	30,7
136	266,0	497,0	--	40,2	13,2	7,8	7,4
139	72,8	17,8	165,0	--	51,4	57,1	55,4
140	--	11501,0	316,0	62,1	29,6	172,0	323,0
142	--	--	--	--	--	--	--
148	--	--	--	--	--	--	--

## 9.2 CAB-Patienten

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11	
38	-	-	-	-	-	-	-	
39	1,2	-	6,2	-	-	-	25,3	
42	-	-	-	-	-	-	-	
46	9,0	45,3	21,0	-	-	-	15,0	
54	0,0	0,0	1,7	-	-	-	--	
57	0,0	26,8	177,1	-	-	-	0,0	
59	5,6	0,0	0,0	-	-	-	13,9	
60	7,3	13,4	53,9	-	-	-	66,7	
61	-	-	-	-	-	-	-	
63	26,4	60,3	37,2	-	-	-	66,2	
66	17,2	4,0	29,1	-	-	-	33,5	
75	-	-	-	-	-	-	-	
76	30,9	-	7,1	-	-	-	-	
79	42,8	9,0	2,2	-	-	-	6,8	
82	39,9	-	0,0	-	-	-	-	
84	0,0	0,6	0,0	-	-	-	11,7	
86	0,0	16,6	0,0	4,5	-	-	-	
87	191,3	41,0	0,0	-	-	-	9,0	
89	-	-	-	-	-	-	-	
90	-	63,0	-	-	-	-	75,2	
96	-	1,2	-	-	-	-	0,0	
99	-	136,0	-	-	-	-	4,0	
100	-	0,0	-	-	-	-	16,1	
114	0,0	60,3	-	-	-	-	84,2	
138	-	-	-	-	-	-	-	
152	-	-	-	-	-	-	0,0	
<b>Median [pg/ml]</b>	7,3	15,0	4,2	-	-	-	14,5	
<b>Streubreite [pg/ml]</b>	<b>25%</b>	0,0	0,9	0,0	-	-	-	5,4
	<b>75%</b>	29,8	52,8	29,1	-	-	-	49,8
<b>Standardabweichung [pg/ml] +/-</b>	48,5	37,0	47,2	-	-	-	29,3	

## 9.2.1 Eingeteilt nach Genese

Fall Nr	Pankreatitis [pg/ml]	Pankreastumor [pg/ml]	Magen-/Darmtumor [pg/ml]
39	-	1,2	-
46	-	-	9,0
49	-	-	42,8
54	-	0,0	-
57	-	0,0	-
59	-	5,6	-
60	7,3	-	-
63	26,4	-	-
76	-	30,9	-
82	-	-	39,9
84	-	0,0	-
86	-	-	0,0
87	191,3	-	-
114	-	0,0	-
<b>Median [pg/ml]</b>	26,4	0,6	24,4
<b>Streubreite [pg/ml]</b>	25%	12,1	4,5
	75%	150,1	41,3
<b>Standardabweichung +/- [pg/ml]</b>	101,2	11,4	21,6

## 9.2.2 IL-6 CAB gesamt

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
25	--	1680,0	2,0	31,8	44,2	14,4	25,7
29	4,1	528,0	53,7	--	--	--	--
31	2,0	141,0	31,9	25,4	10,3	15,2	8,9
33	6,2	196,0	111,0	36,6	33,6	6,0	9,0
37	4,6	327,0	36,6	135,0	35,6	8,6	5,5
38	20,3	99,7	72,1	40,3	34,8	57,8	24,8
39	26,8	2174,0	170,0	56,7	36,5	26,8	21,5
42	2,2	186,0	105,0	--	26,1	17,1	10,8
46	27,5	4450,0	993,0	248,0	225,0	1300,0	419,0
54	30,3	227,0	172,0	149,0	82,3	--	--
57	2,0	168,0	83,9	35,2	19,0	11,5	8,0
59	9,3	1195,0	396,0	170,0	110,0	147,0	119,0
60	3,5	264,0	151,0	81,4	38,8	24,3	106,0
61	2,0	63,3	--	--	--	--	--
63	3,3	562,0	249,0	113,0	75,8	47,6	21,4
66	2,0	550,0	302,0	127,0	66,9	33,5	21,9
75	2,2	165,0	--	--	--	--	--
76	2,5	106,0	100,0	43,8	--	--	--
79	8,5	770,0	506,0	1256,0	1079,0	91,0	87,9
82	6,1	105,0	410,0	217,0	105,0	86,7	48,3
84	3,8	178,0	115,0	39,3	26,4	29,4	24,7
86	6,3	123,0	203,0	147,0	111,0	--	--
87	2,2	50,4	--	56,4	60,6	13,1	10,4
89	2,1	60,4	--	--	--	--	--
90	20,9	1759,0	793,0	484,0	301,0	182,0	845,0
96	2,0	117,0	82,3	44,8	28,3	20,4	19,6
99	2,3	0,0	77,7	28,2	13,4	19,1	9,8
100	6,7	191,0	63,5	27,0	16,1	13,5	8,2

114	3,1	1490,0	177,0	133,0	77,6	33,0	33,0
138	--	--	--	--	--	--	--
152	--	--	--	--	--	--	--

### 9.3 LTX-Patienten

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
20	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,5	25,6
27	0,0	21,7	84,7	32,6	37,0	91,1	58,5
28	73,2	38,2	10,5	-	31,6	24,9	19,1
34	151,3	42,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35	0,0	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0
36	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	37,0
40	-	-	80,6	-	30,7	8,3	8,0
41	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	70,5	16,7
43	-	2,0	16,9	19,1	19,1	0,0	0,0
44	33,2	9,4	15,2	2,1	0,0	-	-
45	9,4	0,0	1,5	67,0	-	-	15,2
47	-	0,0	0,0	0,0	2,1	5,3	0,0
48	0,0	0,0	5,3	0,0	0,0	0,0	0,0
49	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
55	44,7	0,0	0,0	-	0,0	0,0	10,2
58	213,6	74,1	34,4	-	17,9	23,7	36,1
64	32,5	-	-	-	-	-	-
65	-	-	-	-	-	-	-
67	352,9	88,8	114,6	124,8	133,0	145,5	77,0
68	144,1	65,1	124,7	-	-	-	-
72	36,1	0,0	0,0	-	0,0	0,0	0,0
73	-	11,2	-	0,0	0,0	0,0	0,0
74	192,6	-	-	-	-	-	-
80	-	12,6	1,4	-	0,0	0,0	29,7
83	103,9	25,8	28,9	46,5	35,5	12,5	44,8
88	78,5	20,1	50,4	135,7	62,9	44,1	59,3
91	8,9	24,0	-	-	-	-	-
93	-	6,5	0,0	3,4	13,9	18,6	0,0
94	34,5	29,5	8,7	0,0	0,0	29,0	27,7
106	0,0	0,0	4,6	-	0,6	0,0	10,0
107	0,0	0,0	16,9	-	55,0	26,2	26,2
109	200,8	69,4	73,4	-	42,5	21,1	61,0
111	30,9	0,0	7,9	0,6	123,1	561,0	156,7
112	0,0	0,0	-	-	0,0	0,0	0,0
113	202,8	128,6	85,5	96,6	41,7	22,2	12,1
115	72,3	56,2	-	67,7	52,1	61,6	39,0
117	3,8	7,1	62,3	5,4	30,4	23,2	0,0
118	108,9	36,8	50,1	83,6	-	103,1	23,9
121	0,0	16,4	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0
122	182,9	38,5	188,9	116,4	53,3	60,0	93,6
123	0,0	54,0	89,4	13,0	0,0	0,0	1,7
125	250,1	144,3	196,6	133,3	79,6	58,0	56,0
126	10,2	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0
131	0,0	0,0	0,0	0,0	12,1	35,9	32,3
132	20,3	0,0	24,6	-	45,4	31,3	0,0
141	22,8	19,0	3,4	0,0	15,8	18,4	40,2
143	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-	-
<b>Median [pg/ml]</b>	26,8	9,4	8,3	1,4	13,9	18,4	16,0
<b>Streubreite [pg/ml]</b>	<b>25%</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	<b>75%</b>	106,4	37,8	56,3	67,0	40,5	38,0

Standardabweichung [pg/ml] +/-	88,5	34,8	51,2	47,2	32,9	92,0	32,4
--------------------------------	------	------	------	------	------	------	------

### 9.3.1 IL-22 LTX- ohne Inflammation

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
20	4,0	--	0,0	0,0	0,0	2,5	25,6
27	0,0	--	--	--	--	91,1	58,5
28	73,2	38,2	10,5	--	31,6	24,9	19,1
34	151,3	--	--	--	--	--	--
35	0,0	--	--	--	0,0	--	0,0
36	0,0	--	0,0	0,0	--	0,0	37,0
44	33,2	9,4	15,2	2,1	0,0	--	--
45	9,4	0,0	1,5	67,0	--	--	15,2
49	0,0	--	--	0,0	0,0	0,0	0,0
64	32,5	--	--	--	--	--	--
65	--	--	--	--	--	--	--
72	36,1	0,0	0,0	--	0,0	0,0	0,0
74	192,6	--	--	--	--	--	--
80	--	12,6	1,4	--	0,0	0,0	29,7
106	0,0	0,0	4,6	--	0,6	--	--
107	0,0	0,0	16,9	--	55,0	26,2	26,2
109	200,8	69,4	73,4	--	42,5	21,1	61,0
113	202,8	128,6	85,5	96,6	41,7	--	--
121	0,0	16,4	0,0	0,0	0,0	0,6	0,0
122	182,9	38,5	188,9	116,4	53,3	60,0	93,6
123	0,0	54,0	89,4	13,0	0,0	0,0	1,7
126	10,2	0,0	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0
131	0,0	0,0	0,0	0,0	12,1	35,9	32,3
Median [pg/ml]	9,4	11,0	3,1	0,0	0,0	6,8	22,3
Streubreite [pg/ml]	25%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	75%	92,7	38,5	45,1	53,5	36,6	34,6
Standardabweichung +/- [pg/ml]	78,5	37,3	53,0	44,3	21,7	27,4	27,3

### 9.3.2 IL-22 LTX- bei Sepsis

Fall Nr	Sepsisbeginn	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
40	postop	--	--	80,6	--	30,7	8,3	8,0
41	5.d	70,5	16,7	--	--	--	--	--
43	1.d	2,0	16,9	19,1	19,1	0,0	0,0	--
47	postop	--	0,0	0,0	0,0	2,1	5,3	0,0
55	1.d	0,0	0,0	--	0,0	0,0	10,2	--
58	3.d	--	17,9	23,7	36,1			
67	1.d	88,8	114,6	124,8	133,0	145,5	77,0	--
68	präop	--	144,1	65,1	124,7	--	--	--
73	postop	--	11,2	--	0,0	0,0	0,0	0,0
83	2.d	28,9	46,5	35,5	12,5	44,8	--	--
125	postop	250,1	144,3	196,6	133,3	79,6	58,0	56,0
Median [pg/ml]		49,7	17,4	50,3	19,1	16,4	8,3	4,0
Streubreite [pg/ml]	25%		1,9	11,2	21,4	0,0	0,0	1,3
	75%		88,8	114,6	102,7	126,8	62,2	46,1
Standardabweichung +/- [pg/ml]		93,7	59,3	65,4	60,7	52,1	31,3	26,9

### 9.3.3 IL-22 LTX eingeteilt nach Genese

Fall Nr	Hauptdiagnose	1= Hepatitis + HCC 2= ethyltoxische Leberzirrhose ohne HCC 3= Ethyltoxische Leberzirrhose mit HCC 4= Hepatitis ohne HCC	IL-22 Median [pg/ml]
27	ethyltoxische Leberzirrhose	2	0
28	Leberzirrhose bei chron. Hep C, HCC	1	73,2
34	Leberzirrhose bei chron. Hep C	4	151,3
36	HCC bei chronischer HepC	1	0
41	äthyltoxische Leberzirrhose CHLD C	2	0
44	ethyltoxische Leberzirrhose Child C	2	33,2
45	chronische HepB	4	9,4
47	Leberzirrhose bei chron Hep C	4	--
67	Leberzirrhose CHLD C ethyl	2	352,9
73	Leberzirrhose bei chron. HepC, HCC	1	--
80	Leberzirrhose bei chron. HepC	4	--
83	Z.n. LTX (96) bei chron. HCV	4	103,9
88	Leberzirrhose bei HCV	4	78,5
91	HCV Zirrhose, HCC	1	8,9
93	HCV mit Zirrhose, HCC	1	--
94	Leberzirrhose bei hepatitis C	4	34,5
106	chronische Virushepatitis HCV	4	0
107	ethyltox Leberzirrhose, HCC	3	0
112	HBV Leberzirrhose, HCC	1	0
113	HBV Zirrhose	4	202,8
115	ethyltoxische Leberzirrhose	2	72,3
117	chron HCV, Leberzirrhose	4	3,8
118	ethyltox Leberzirrhose	2	108,9
121	HCV, Leberzirrhose, HCC	1	0
122	HCC, ethyltox Leberzirrhose	3	182,9
123	HCC, Leberzirrhose bei chron HCV	1	0
125	chron HBV, akutes Leberversagen	4	250,1
126	HCC, Leberzirrhose bei chron HCV	1	10,2
131	äthyltoxische Leberzirrhose, HCC	3	0
132	äthyltoxische Leberzirrhose, HCC	3	20,3
141	HCC, chron HBV	1	22,8
143	HCC bei Leberzirrhose und HCV	1	0

### 9.3.4 IL-6 LTX gesamt

Fall Nr	Zpt 1	Zpt 2	Zpt 5	Zpt 8	Zpt 9	Zpt 10	Zpt 11
20	11,0	4058,0	65,5	22,4	52,1	17,9	16,4
27	26,0	663,0	130,0	95,9	132,0	40,9	22,3
28	11,1	2768,0	27,8	25,9	16,5	10,3	21,5
34	42,2	316,0	46,8	24,0	23,4	21,9	20,8
35	57,7	117,0	39,3	44,6	27,2	16,0	16,6
36	5,9	168,0	7,8	--	14,0	71,2	12,7
40	--	402,0	114,0	30,6	24,0	14,1	9,3
41	21,4	3126,0	45,6	47,7	43,4	26,8	31,3
43	--	109,0	10,0	8,9	15,7	31,1	22,4
44	13,3	530,0	19,4	16,3	14,0	--	--

45	11,2	935,0	44,1	13,3	--	--	22,3
47	--	336,0	--	73,9	42,8	387,0	233,0
48	251,0	768,0	38,3	34,6	32,7	19,3	163,0
49	7,5	1570,0	64,8	34,4	15,5	19,8	14,0
55	24,3	2378,0	12,4	22,3	7,5	8,5	10,7
58	26,9	660,0	14,0	21,8	28,9	57,8	50,3
64	34,0	--	--	--	--	--	--
65	4,5	--	--	--	--	--	--
67	87,9	398,0	34,6	--	8,1	8,5	13,0
68	7787,0	--	3932,0	--	--	--	--
72	19,5	3624,0	29,5	14,6	--	17,4	18,3
73	6,4	336,0	20,6	30,3	10,5	6,9	6,8
74	100000,0	--	--	--	--	--	--
80	--	191,0	26,3	41,3	19,7	8,3	6,1
83	22,0	4610,0	813,0	338,0	161,0	624,0	6826,0
88	25,6	123,0	13,0	46,0	37,5	32,8	91,5
91	2,3	2898,0	92,0	--	--	--	--
93	--	119,0	--	--	39,5	25,9	25,2
94	16,0	575,0	12,5	12,8	18,5	26,0	14,4
106	2,0	20,7	125,0	--	10,3	19,2	20,8
107	5,6	4272,0	19,9	16,1	42,0	56,8	85,8
109	23,7	152,0	15,0	15,2	30,6	23,6	34,0
111	31,7	485,0	21,6	39,2	137,0	57,1	44,9
112	14,9	373,0	55,8	49,6	99,0	61,9	75,4
113	18,6	164,0	25,8	63,9	67,3	139,0	253,0
115	7,6	299,0	37,5	143,0	57,4	97,8	84,2
117	3,8	453,0	19,0	24,6	29,5	23,0	25,6
118	91,9	619,0	25,7	26,4	--	23,9	8,3
121	5,2	434,0	15,9	34,8	21,5	31,7	151,0
122	13,8	237,0	23,6	11,6	20,1	13,3	40,3
123	6,4	117,0	20,9	26,8	30,7	25,0	70,4
125	3684,0	10595,0	244,0	66,8	105,0	215,0	131,0
126	28,9	420,0	75,7	187,0	37,4	66,7	--
131	2,5	275,0	68,4	32,8	24,0	7,0	7,2
132	12,6	2463,0	47,6	--	43,1	22,7	19,4
141	--	--	--	--	--	--	--
143	--	--	--	--	--	--	--

Aufgrund mangelnden Platzes verzichten wir auf die Aufzählung weiterer Werte. Bei Interesse sind wir aber gerne bereit, die weiteren Daten elektronisch zu verschicken.

## 10 Curriculum vitae

Nachname/ Vorname	Just/ Lara
Geburtsdatum	15.07.1982
Geburtsort	Heidelberg

### Schulische Bildung:

Juni 2002	Abitur (Note: 1,4) am Albert-Einstein-Gymnasium Ravensburg, Baden Württemberg Leistungsfächer: Mathematik und Physik
-----------	---

### Universitäre Ausbildung:

Oktober 2002- Nov 2008	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M.
November 2008	2. Staatsexamen (Note: gut)
Dezember 2008	Approbation

### Praktika:

August - Oktober 2002	Praktikum der Krankenpflege in der Allgemeinchirurgie, Methodist Hospital Houston, Texas, USA
März 2005	Famulatur in der Inneren Medizin Kreiskrankenhaus Bad Säckingen (Dr. med. G. Lunke)
August/ September 2005	Famulatur in der Unfallchirurgie Klinik Tettngang GmbH (Dr. med. E. Weber)
März 2006	Famulatur auf der anästhesiologisch - operativen Intensivstation, Uniklinik Frankfurt a.M. (Prof. Dr. B. Zwissler)
August 2006	Famulatur in der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim Frankfurt a.M. (Prof. Dr. L. Zichner)
März/ April 2007	Famulatur in der Anästhesie, University of California San Francisco, Medical Center, Kalifornien, USA (MD R. Miller)
August - Oktober 2007	Praktisches Jahr in der Inneren Medizin, University of Texas, Hermann Memorial Hospital Houston, Texas, USA (MD T. Lux)
November 2007 - Juli 2008	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Frankfurt a.M. in der Inneren Medizin (Prof. Dr. A.M. Zeiher, Prof. Dr. med. K. Badenhoop), Chirurgie (Prof. Dr. med. W. Bechstein) und Orthopädie (Prof. Dr. med. I. Marzi)

### Klinischer Werdegang:

Seit Juni 2009	Assistenzärztin für Plastische-, Hand- und Rekonstruktive Chirurgie der Kliniken des Main-Taunus-Kreises GmbH, Krankenhaus Bad Soden (Prof. Dr. med. M. Sauerbier)
----------------	--

Frankfurt a.M., 04.10.2010

Lara Just

### **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Interleukin 22: Ein Marker der primären Immunantwort bei Patienten mit schwerer Sepsis

in der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung durch PD Dr. Heimo Wissing mit Unterstützung durch Dr. Tobias Bingold ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit sind in folgendem Puplicationsorgan veröffentlicht: Shock 2010 Oct;34(4):337-40. Tobias M. Bingold, Elisabeth Ziesché, Bertram Scheller, Christian D. Sadik, Katharina Franck, Lara Just, Sven Sartorius, Mathis Wahrmann, Heimo Wissing, Bernhard Zwissler, Josef Pfeilschifter, and Heiko Mühl, Interleukin-22 detected in patients with abdominal sepsis, Interleukin-22 detected in patients with abdominal sepsis.

Frankfurt am Main, 04.10.2010

Lara Just