

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik (Chirurgische Klinik 1)  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Arnulf Thiede

**Die perioperative Kinetik pro- und  
kontrainflammatorischer Serumparameter durch eine  
Antibiotika-induzierte Endotoxinämie bei kolorektalen  
Operationen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Christian Birnmeyer  
aus Pegnitz

Würzburg, Juni 2005

Referent: Prof. Dr. med. Arnulf Thiede

Koreferent: Prof. Dr. med. Wolfgang Scheppach

Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 15.02.2006

Der Promovend ist Arzt.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

1	EINLEITUNG.....	1
2	PATIENTEN UND METHODEN.....	5
2.1	Patienten.....	5
2.1.1	Studienmedikation.....	9
2.2	Methoden.....	11
2.2.1	Leukozyten.....	11
2.2.2	C-reaktives Protein.....	12
2.2.3	Procalcitonin.....	12
2.2.4	sTNF $\alpha$ -Rezeptor 1.....	12
2.2.5	Interleukin 10.....	13
2.2.6	Endotoxin.....	13
2.3	Statistische Auswertung.....	14
2.4	Fragestellung.....	14
3	ERGEBNISSE.....	16
3.1	Leukozyten.....	17
3.2	Körpertemperatur.....	18
3.3	C-reaktives Protein.....	20
3.4	Procalcitonin.....	23
3.5	sTNF $\alpha$ -Rezeptor 1.....	26
3.6	Interleukin 10.....	28
3.7	Endotoxin.....	31
4	DISKUSSION.....	35
4.1	Allgemeine methodische Überlegungen.....	35
4.1.1	Versuchsmodell.....	35
4.1.2	Endotoxin- und Zytokinfreisetzung nach Antibiotikagabe.....	36
4.1.3	Endotoxin-Bestimmung.....	37
4.2	Perioperatives Immunmonitoring unkomplizierter Verläufe.....	37
4.3	Antibiotika-spezifische Endotoxinausschüttung in vivo.....	40
4.4	Zusammenfassung.....	42
5	ANHANG.....	44
5.1	Wertetabellen.....	44
5.2	Abkürzungsverzeichnis.....	51
5.3	Literaturverzeichnis.....	52

# 1 EINLEITUNG

Postoperative, infektiöse Komplikationen sind auch heute noch nach der Einführung der modernen Hygiene und der konsequenten Weiterentwicklung der Operationsmethoden eine wesentliche Ursache für die postoperative Morbidität und Mortalität. Die Häufigkeit an postoperativen Infektionen, welche die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus erheblich verlängern und somit auch wirtschaftliche Folgen haben, konnte in den letzten Jahrzehnten nur durch erheblichen Aufwand reduziert werden.<sup>1</sup> Mit zunehmend älteren Patienten, die häufig zusätzliche schwere immunsupprimierende Begleiterkrankungen aufweisen und somit infektionsanfälliger sind, gewinnt dieser Aspekt aktuell noch an Bedeutung. Eine besondere Gefahr stellt aktuell die zunehmende Zahl an multiresistenten Keimen dar.<sup>2</sup>

Die perioperative Antibiotikaphylaxe stellt neben größtmöglicher Sterilität während einer Operation eine wichtige Möglichkeit dar, die Zahl der postoperativen infektiösen Komplikationen deutlich zu verringern. Vor Einführung einer Antibiotikaphylaxe lagen die Wundinfektionsraten in der kolorektalen Chirurgie zwischen 30 und 70%.<sup>3, 4, 5, 6</sup> Eine geeignete Antibiotikaphylaxe senkt nicht nur die Komplikationsrate, sondern verkürzt somit auch die Krankenhausverweildauer und ist daher nicht nur von großem medizinischen, sondern auch von großem wirtschaftlichem Nutzen.

In vielen Doppelblindstudien<sup>7, 8, 9, 10</sup> konnte gezeigt werden, dass die prophylaktischen Gabe eines Antibiotikums im Gegensatz zu einem Placebo, bei aseptischen Operationen sowohl zu einer signifikanten Senkung von postoperativen Wundinfektionen als auch von weiteren Begleitinfektionen wie Harnwegs- oder Atemwegsinfektionen führt.

Das Kolon stellt das größte Reservoir des Organismus an Bakterien. Der perioperativen Antibiotikagabe kommt in der in der kolorektalen Chirurgie somit

---

<sup>1</sup> GASTINGER I., LIPPERT H. et al., 1996

<sup>2</sup> HEIZMANN R., 2000

<sup>3</sup> CRUSE P, FOORD R, et al., 1973

<sup>4</sup> KEIHGLEY MRB, 1977

<sup>5</sup> KUJATH P., 1984

<sup>6</sup> TUCHMANN A., BREYER S., GANZINGER U., 1988

<sup>7</sup> BOXMA H., BROEKHUIZEN, et al., 1996

<sup>8</sup> LEWIS R.T., ALLAN C.M., et al., 1982

<sup>9</sup> YERDEL M.A., AKIN E.B., et al., 2001

eine ganz besondere Rolle zu. Zahlreiche Studien belegen, dass eine geeignete Antibiotikaprophylaxe in der gastro-intestinalen Chirurgie die Häufigkeit postoperativer Infektionen von bis zu 35% auf 5% zu reduzieren vermag.<sup>11</sup>

Die Vorteile einer Antibiotikagabe müssen die Summe aller empirischen und theoretischen Risiken übertreffen. Die Wahl eines prophylaktisch zu verabreichenden Antibiotikums ist abhängig von der Wirksamkeit gegen die empirisch bekannten Erreger und von seinen pharmakokinetischen Eigenschaften. Eine Antibiotikagabe kann aber nur dann als wirksame Prophylaxe angesehen werden, wenn sie vor der Freisetzung von Bakterien einen suffizienten Gewebespiegel im Operationsgebiet erzielt. Durch die Pharmakokinetik moderner Antibiotika ist die Einmalgabe auch in der kolorektalen Chirurgie ausreichend. In mehreren Studien erwies sich diese „single shot Antibiotikaprophylaxe“ als die geeignete Prophylaxe.<sup>12, 13</sup> Der Applikationszeitpunkt sollte nach Classen<sup>14</sup> 30 bis 60 Minuten vor dem Hautschnitt liegen.

Die Antibiotikagabe hat jedoch auch Nebenwirkungen, zu denen neben gastro-intestinalen Funktionsstörungen, Interaktionen mit dem hämatopoetischen System und Hyperreagibilitätreaktionen auch die Endotoxinfreisetzung zählt. Erste genauere klinische Beobachtungen dazu machte Karl Herxheimer (1861-1944), der als Dermatologe in Frankfurt tätig war. Er beobachtete im Rahmen der Behandlung der Frühsyphilis eine massive Temperaturerhöhung und Kreislaufdepression durch den Zerfall der Spirochäten nach der ersten Injektion von Penicillin. Diese erste Beobachtung einer antibiotikainduzierten Endotoxinämie ist heute als die Herxheimer-Jarrisch-Reaktion bekannt. Endotoxine (LPS), die aus der Zellwand gramnegativer Bakterien freigesetzt werden, gelten als einer der wichtigsten Trigger in der Frühphase der Sepsis. Daneben sind Peptidoglykane, Lipoteichonsäuren und Teichonsäuren ebenfalls wirksame proinflammatorische Bestandteile von Membran und Zellwand grampositiver Bakterien.<sup>15</sup>

---

<sup>10</sup> ZUBER M., DURIG M., et al., 1989

<sup>11</sup> GASTINGER I., LIPPERT H. et al., 1995

<sup>12</sup> KASPERK R., RIESENER K.P. et al., 1997

<sup>13</sup> ESPOSITO S., 1999

<sup>14</sup> CLASSEN D.C., SCOTT E.R. et al., 1992

<sup>15</sup> STUERTZ K., SCHMIDT H., et al., 1998

Die Therapie mit Antibiotika kann aufgrund eines "therapeutischen Paradoxons" fatale Folgen haben, beispielhaft sei hierbei die fulminant verlaufende Meningokokkeninfektion im Säuglings- oder Kindesalter genannt. Eine bestehende Endotoxinämie, die pathogenetische Ursache oder Folge der Komplikation sein kann, kann durch eine weitere, antibiotikavermittelte Endotoxinfreisetzung verstärkt werden.<sup>16, 17, 18, 19, 20</sup> Daher kann die antibiotische Behandlung bei bakteriämischen Patienten unter Umständen ein Kreislaufversagen hervorrufen.<sup>21</sup> In in-vitro Studien und Tierversuchen in den letzten Jahren konnten die antibiotika-induzierte Endotoxinfreisetzung nachgewiesen werden. Einige klinische Studien konnten den Zusammenhang zwischen Antibiotikaapplikation und einer differenzierten Ausschüttung von Lipopolysacchariden aufzeigen.<sup>22, 23, 24, 25, 26</sup> Ursächlich für eine unterschiedliche Endotoxinfreisetzung sind die mit den Antibiotika assoziierten verschiedenen penicillinbindenden Proteine.<sup>27</sup> Bei chirurgischen Intensivpatienten konnten verschiedene Antibiotika eine differenzierte Endotoxinfreisetzung und eine Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie Il-6 bewirken.<sup>28</sup> In der Therapie schwerer postoperativer Infektionen sollten idealerweise hochwirksame Antibiotika zum Einsatz kommen, die nur eine moderate, für den kritisch kranken Patienten gut verträgliche, moderate LPS-Freisetzung induzieren.

Im Fall einer infektiösen Komplikation stellt die chirurgische Fokussanierung in erster Linie das Mittel der Wahl dar, daneben ist eine additive Antibiotikatherapie eine weitere Behandlungsoption. Hochauflösende bildgebende Verfahren können meist erst nach Entwicklung eines septischen Krankheitsbildes einen Infektionsherd nachweisen. Auch das Drainagesekret von intraoperativ eingebrachten Zieldrainagen erlaubt meist noch keine richtungsweisende Information. In dieser Grauphase der ersten postoperativen

---

<sup>16</sup> KIRIKAE T., NAKANO M. et al., 1997

<sup>17</sup> NITSCHKE D., SCHULZE C. et al., 1996

<sup>18</sup> HORN D.L., OPAL S.M. et al., 1996

<sup>19</sup> STUERTZ K., SCHMIDT H. et al., 1998

<sup>20</sup> KIRIKAE T., KIRIKAE F. et al., 1998

<sup>21</sup> VAN LANGEVELD P., KWAPPENBERG K.M. et al., 1998

<sup>22</sup> EBENTREICH U., HOLZHEIMER R.G., et al., 1995

<sup>23</sup> GOTTO H., NAKAMURA S., 1980

<sup>24</sup> COHEN J., MCCONNELL J.S., 1986

<sup>25</sup> SHENEP J., BARTON R.P. et al., 1985

<sup>26</sup> ROKKE O., REVHAUG A. et al., 1988

<sup>27</sup> DOFFERHOFF A.S.M., BUYS J., 1995

Tage vor der Ausbildung sicherer klinischer Zeichen einer Sepsis, könnte das perioperative Monitoring von geeigneten Serumparametern, wie CRP oder Procalcitonin, bakteriellen Substanzen, wie Endotoxin, und Zytokinen als Spiegelbild der Immunantwort, den behandelnden Chirurgen ein frühes Fenster zum komplizierten Verlauf öffnen, um eine nicht nur rechtzeitige, sondern frühzeitige Intervention zu ermöglichen. Dabei ist die detaillierte Kenntnis der Kinetik von beispielsweise Endotoxin oder TNF $\alpha$ -Rezeptor1 als proinflammatorischen und Il-6 oder Il-10 als kontrainflammatorischen Parametern im Fall von unkomplizierten postoperativen Verläufen die wesentliche Voraussetzung, um frühzeitig anhand von abweichenden Verläufen schwere infektiöse Komplikationen zu erkennen.

---

<sup>28</sup> HOLZHEIMER R.G., HIRTH J.F. et al., 1996

## 2 PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 Patienten

Von Juli 1995 bis August 1999 konnten 34 Patienten/innen der chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, die entweder an einem Rektumkarzinom oder einem Karzinom des reкто-sigmoidalen Übergangs erkrankt waren, in diese prospektive, offene und kontrollierte Studie eingeschlossen werden.

Wir formulierten folgende Ausschlusskriterien:

- Präoperative Entzündungszeichen, da latente oder manifeste Entzündungen oder eine Veränderung deren Parameter den eindeutigen Rückschluss auf eine ausschließlich durch Antibiotika hervorgerufene Wirkung nicht zulassen.
- Antibiotische Vorbehandlung innerhalb der letzten vier Wochen präoperativ, damit der direkte Einfluss und Wechselwirkungen anderer Antibiotika ausgeschlossen werden können.
- Schwere Leberfunktionsstörungen, weil für die in vivo-Wirkung von Endotoxin das von Hepatozyten produzierte LPS-bindende Protein (LBP) von entscheidender Bedeutung ist. LBP ist als Akut-Phase-Protein in der Lage, Endotoxin bei Leberpassage in einem Komplex zu binden und zu den Monozyten und Kupffer-Zellen in Lebersinusoiden zu transportieren. Dort wird der LPS-LBP-Komplex durch lösliches CD 14 aktiviert und stimuliert die Produktion von  $TNF\alpha$  und Il-6 in Monozyten und Kupffer-Zellen.<sup>29</sup>

Alle Patienten erhielten am präoperativen Tag eine orthograde Darmspülung mit Golitely® zur Keimreduktion. Alle Patienten wurden präoperativ einem adäquaten Staging zugeführt, stadienorientiert nach den heute gültigen Kriterien onkologisch operiert und postoperativ nachbehandelt. Nach TNM-Klassifikation verteilten sich die Erkrankungsstadien postoperativ wie folgt:

---

<sup>29</sup> USUI M., KAWARADA Y., 1998



	N0	N1	N2	N3	n=27
T1	2	0	0	0	
T2	5	2	1	0	
T3	4	4	4	1	
T4	0	3	1	0	

Die Operationsradikalität, eingeteilt anhand der gebräuchlichen R-Klassifikation, stellte sich folgendermaßen dar (n=26):

Radikalität	Erläuterung	Pat.-Anzahl	%
R0-Resektion	Kein mikroskopischer Tumorrest	19	73%
R1-Resektion	Mikroskopischer Tumorrest	1	4%
R2-Resektion	Makroskopischer Tumorrest	6	23%

Alle Patienten konnten nach Behandlungsende entweder direkt oder nach einer Anschlussheilbehandlung nach Hause entlassen werden. Unter den insgesamt 34 Patienten befanden sich 20 Männer und 14 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren, der Altersmedian bei 68 Jahren. Damit entspricht die Altersverteilung den in der Literatur genannten und für diese Erkrankung typischen Angaben. Darin treten kolorektale Karzinome am häufigsten zwischen den 50- und 70. Lebensjahr auf.<sup>30 31 32</sup>

Die Patienten wurden in zwei Untersuchungsgruppen A und B blockweise zugeteilt und einer Vergleichsgruppe C gegenübergestellt. Die verwendeten Antibiotika sind bzw. waren zugelassen und werden regelmäßig zur Prophylaxe, z.B. bei Penicillin-Allergie, eingesetzt. Die beiden Untersuchungsgruppen umfassten jeweils zehn Patienten, die Vergleichsgruppe setzte sich aus 14 Patienten einer vorangegangenen Arbeit zusammen.<sup>33</sup>

Die Geschlechter- und Altersverteilung stellt die Vergleichbarkeit der Gruppen untereinander dar:

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Antibiotikum	Levofloxacin	Trovafloracin	Cefotiam/ Metronidazol
Altersmedian	59,0 Jahre	71,5 Jahre	67,0 Jahre
Durchschnittsalter	61,8 Jahre	71,0 Jahre	65,5 Jahre
Anzahl der Frauen	5	4	5
Anzahl der Männer	5	6	9

<sup>30</sup> BONITHON-KOPP C., BENHAMICHE A.M., 1999

<sup>31</sup> RUF G., et al., 2000

<sup>32</sup> KARNES W.E., 1994

<sup>33</sup> EBENTREICH U., THIEDE A., 1998

Alle Patienten erhielten eine „single shot Antibiose“ mit einem der drei verschiedenen Substanzen als Antibiotikaprophylaxe bei Narkoseeinleitung, um den optimalen Applikationszeitpunkt 30 bis 60 Minuten vor Hautinzision einzuhalten. Die Patienten wurden anschließend vom Anästhesisten durch Intubation, Legen eines ZVK und Kreislaufmonitoring auf den Eingriff vorbereitet.

Folgende Gruppenverteilung ergab sich nach Zuteilung:

			n
Gruppe A	Levofloxacin/ Tavanic® i.v.	500 mg	10
Gruppe B	Trovafoxacin/ Trovan® i.v.	300 mg	10
Gruppe C	Cefotiam/ Spizer®	2 g	14
	Metronidazol/ Clont®	500mg	

In Vorversuchen erwiesen sich folgende Zeitpunkte zur Probengewinnung als sinnvoll. <sup>34</sup> Dafür werden in dieser Arbeit für die Abnahmezeitpunkte die unten angegebenen Abkürzungen verwendet:

- A = Präoperativer Tag (i.v.-Abnahme)
- B = Anästhesieeinleitung, vor Antibiotikagabe (ZVK-Abnahme)
- C = 30 min nach Antibiotikagabe
- D = 2 h nach Antibiotikagabe
- E = 8 h nach Antibiotikagabe
- F = 1. Postoperativer Tag, 10<sup>00</sup> Uhr
- G = 2. Postoperativer Tag, 10<sup>00</sup> Uhr
- H = 3. Postoperativer Tag, 10<sup>00</sup> Uhr

Die Bestimmung des arithmetischen Mittelwerts aus den Zeitpunkten A und B lieferte den präantibiotischen Basisspiegel, den als 100%-Wert angegeben. Dadurch wurde eine Beurteilung und Dokumentation einzelner Patientenergebnisse mit Hilfe eines individuellen Ausgangswertes möglich. Die Abnahme am Abend des präoperativen Tages (A) erfolgte durch Venenpunktion, nachdem die ersten 10 ml Patientenblut aus

<sup>34</sup> EBENTREICH U., THIEDE A., 1998

Kontaminationsgründen verworfen wurde. Diese Methode wurde in der gleichen Art unter Verwendung eines ZVK an allen folgenden Zeitpunkten durchgeführt. In den oben genannten Vorversuchen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der periphervenösen Punktion und der Abnahme über ZVK.

Der zweite präoperative Wert (B) wurde nach Einleitung der Narkose und direkt vor Gabe des Antibiotikums abgenommen. Der Patient war zu diesem Zeitpunkt bereits intubiert und mit durch den Anästhesisten einem ZVK versorgt, über diese und die späteren Proben gewonnen wurden. Der Zeitpunkt B gibt daher ein Bild des Zustandes unmittelbar vor dem Beginn des chirurgischen Eingriffs.

Die Abnahmezeitpunkte C und D liefern wichtige intraoperative Kontrollwerte, da sie das Immunmonitoring in der Phase des Wirkungsmaximums der Antibiotika darstellen, das aufgrund der Pharmakokinetik ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ) innerhalb der ersten beiden Stunden nach Applikation zu erwarten ist, wie die unten stehende Tabelle verdeutlicht.

	Dosis	$C_{max}$ (µg/ml)	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	Literatur
Trovafloxacin	300 mg i.v.	3,6	1,3	11,2	35
Levofloxacin	500 mg i.v.	6,3	1,0	6,6	36
Cefotiam/ Metronidazol	2g/ 500 mg i.v.	94,0	0,5	1,1	37

$C_{max}$  Maximale mittlere Serum-Konzentration

$T_{max}$  mittlere Zeit bis  $C_{max}$

$T_{1/2}$  Halbwertszeit im Serum

Die Probe E, 8 Stunden nach der Antibiotikagabe, wird relativ knapp nach Ende des Eingriffs abgenommen und bildet den Eingangswert der postoperativen Kontrollphase.

Um die Kinetik des Serumspiegels im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf zu dokumentieren, wurde der zu untersuchende Zeitraum bei klinisch komplikationslosen Fällen auf die ersten drei postoperativen Tage festgelegt.

<sup>35</sup> Trovan, 1998

<sup>36</sup> FISH D.N., CHOW A.T., 1997

<sup>37</sup> PEIPER C., SEELIG M., et al., 1997

Die Probenentnahme via ZVK erfolgte jeweils um 10<sup>00</sup> Uhr zu den Zeitpunkten F, G und H.

Die Gewinnung der Blutproben erfolgte i.v. oder via ZVK mit speziellen endotoxinfreien Chromogenix<sup>®</sup>-Endotubes mit einem Volumen von 4 ml.

Alle Proben wurden nach der Abnahme unter Kühlung mit Eis sofort ins Labor transportiert. Dort wurden die Endotubes mit bei 2400 U/min für 15 Minuten zentrifugiert, das Serum in Endotoxin-freie Eppendorf-Cups pipettiert und bis zur Messung bei -20 °C aufbewahrt.

### 2.1.1 Studienmedikation

#### Tavanic<sup>®</sup> i.v. 500 mg, Wirkstoff: Levofloxacin

Levofloxacin ist ein Fluorochinolon und wirkt über eine Hemmung des bakteriellen DNA-DNA-Gyrase-Komplexes und der Topoisomerase IV. Es ist das S(-)-Enantiomer des Racemats Ofloxacin.

Levofloxacin ist in vitro bakterizid. Das antibakterielle Spektrum schließt Gram-positive wie Gram-negative Keime ein, so unter anderem Staphylokokken, Streptokokken inkl. Pneumokokken, Enterobakterien, Hämophilus influenza, nicht fermentative Gram-negative Bakterien und atypische Mykobakterien.

Die Halbwertszeit im Serum beträgt 6,6 Stunden.

#### Trovan<sup>®</sup> i.v. 300 mg, Wirkstoff: Trovafloxacin

Trovafloxacin ist ein Fluorochinolon, das von Naber und Adam unter Mitwirkung einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie als erster Vertreter einer neuen Gruppe der Gyrasehemmer charakterisiert wurde. In dieser vierten Gruppe der Fluorochinolone werden Vertreter zusammengefasst, die eine bessere Aktivität gegen Gram-positive und atypische Erreger sowie gegen Anaerobier aufweisen. Der Unterschied zur dritten Gruppe, zu der Levofloxacin gehört, liegt in der klinisch relevanten Wirksamkeit gegen Anaerobier. Die bakterizide Wirkung resultiert aus der Hemmung der DNA-Gyrase und der Topoisomerase IV.

Die Halbwertszeit liegt bei durchschnittlich 11 Stunden.

Mittlerweile ist die Zulassung der Substanz in den USA wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen und auf schwerste lebensbedrohliche Infektionen eingeschränkt worden. Zum Zeitpunkt der Versuche handelte es sich um ein zugelassenes Medikament. Im eigenen Patientengut traten nach einmaliger Gabe keine Nebenwirkungen auf.

Spizef/Clont® i.v. 2g/500mg, Wirkstoff: Cefotiam/ Metronidazol

Cefotiam ist ein parenteral anwendbares Antibiotikum aus der Klasse der Cephalosporine. Cefotiam wird nach einer Einteilung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie in die „Gruppe 2“, sogenannte 2. Generation, eingeordnet.<sup>38</sup> Cefotiam ist ein durch Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese bakterizid wirkendes Antibiotikum. Zum Wirkungsspektrum gehören Gram-positive und Gram-negative Keime wie Staphylokokken, Streptokokken, Haemophilus, Neisserien, Escherichia coli, Klebsiellen, Salmonellen und Shigellen.

Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Serum liegt bei 35 bis 69 Minuten. Metronidazol gehört zur Wirkstoffgruppe der Nitroimidazol-Derivate. Der Wirkungsmechanismus der Nitroimidazole ist eine Reaktion der Nitro-Derivate mit den Basen der mikrobiellen DNA. Es kommt dadurch zu Schäden an den DNA-Strängen und zum Zelltod. Das Hauptanwendungsgebiet liegt bei Infektionen mit Anaerobiern im Gastrointestinaltrakt.

---

<sup>38</sup> ZEITSCHRIFT FÜR CHEMOTHERAPIE, 2000

## 2.2 Methoden

In zahlreichen Vorversuchen im eigenen Haus haben sich die folgenden Parameter und Methoden als geeignet erwiesen.

Für die ausgewählten Parameter werden in der Literatur folgende Serumwerte angegeben:

Parameter	Literaturdurchschnittswert
Leukozyten	5000 – 10000 / $\mu$ l <sup>39</sup>
CRP	< 2,0 mg/l <sup>40</sup>
Procalcitonin	< 1,0 ng/ml (hospitalisierte Pat.) <sup>41</sup>
TNF $\alpha$ -Rezeptor 1	< 1,2 ng/ml <sup>42</sup>
Il10	< 2,5 pg/ml <sup>43</sup>
Endotoxin	< 0,06 U/ml

Die Parameter werden nach folgenden Testverfahren bestimmt:

Parameter	Testverfahren	Name	Nachweisgrenze
CRP	Immunturbidimetrischer Nachweis	COBAS® INTEGRA C-reaktives Protein	0,01 mg/l
Procalcitonin	Immunochemiluminometrischer Assay	LUMI-Test®, BRAHMS Diagnostica	0,1 ng/ml
TNF $\alpha$ -Rezeptor 1	Enzymatischer Assay	Medgenix sTNF-R1(55kD)EASIA®	50 pg/ml
Il10	Enzymatischer Assay Titerzym®	Medgenix Il-10 EASIA TM Kit®	1,0 pg/ml
Endotoxin	Kinetischer LAL-Assay	Coa-Test® Chromogenix	0,002U/ml

### 2.2.1 Leukozyten

Die Leukozytenbestimmung mit der Nachweisgrenze von 100/  $\mu$ l wurde im Rahmen der Routinebestimmung durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Die Leukozytenzahlen wurden im Zeitraum vom präoperativen Tag bis zum fünften postoperativen Tag täglich bestimmt.

<sup>39</sup> Zentrallabor Universität Würzburg

<sup>40</sup> SCHUMANN G., DATI F., 1995

<sup>41</sup> REITH H.B. et al., 1998

<sup>42</sup> Medgenix

<sup>43</sup> Medgenix

### 2.2.2 C-reaktives Protein

Der CRP-Serumspiegel wurde im Rahmen des Routineprogramms im Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg wird zu allen Zeitpunkten der Probeabnahme bestimmt. Die Bestimmung der Konzentration erfolgte durch immunturbidimetrischen Nachweis.

### 2.2.3 Procalcitonin

Der LUMI-Test<sup>®</sup> der Firma BRAHMS Diagnostica verwendet zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die das Antigen Procalcitonin am Calcitonin- und am Katalcalcin-Anteil binden. Der eine Antikörper wird als Tracer für den Lumineszenznachweis eingesetzt, der andere ist auf der Innenseite der Röhren des „coated tube Systems“ fixiert.

Während der Inkubationszeit binden Proben-PCT und die beiden Antikörper in Form von „Sandwich“-Komplexen aneinander. Während der Überschuss in folgenden Schritt sorgfältig ausgewaschen wird, bleiben die lumineszenz-markierten Antikörper über PCT an die Röhrenwand gebunden.

Mit einem Luminometer wird das Signal des Tracers der einzelnen Proben gemessen und in eine Standardkurve eingetragen, die anhand kalibrierter Standards bekannter Antigenkonzentrationen erstellt worden ist. Daraus kann die PCT-Konzentration der Patientenserum bestimmt werden.

### 2.2.4 sTNF $\alpha$ -Rezeptor 1

Der TNF $\alpha$ -Rezeptor-Nachweis von Medgenix wird mit Hilfe eines Flüssigphase-Enzym-Assays auf Mikrotiterplatten durchgeführt. Der Test weist monoklonale Antikörper nach, die gegen einen gelösten TNF $\alpha$ -Rezeptor 1 (sTNF $\alpha$ -R1) gerichtet sind. Standards und sTNF $\alpha$ -R1-enthaltende Proben binden an die monoklonalen Antikörper (Mabs 1), die an der Wand der Mikrotiterplatten anhaften, und an einen anderen monoklonalen Antikörper (Mab 2), der mit Meerrettich-Peroxidase (HRP) verknüpft ist. Nach der Inkubationszeit, in der sich der „Sandwich“ aus haftendem Mab 1 - sTNF $\alpha$ -R1 - Mab 2 - HRP bildet, wird die Mikrotiterplatte gewaschen, um ungebundene Enzymassoziierte Antikörper zu entfernen. Gebundene Enzymassoziierte Antikörper werden durch Farbreaktion messbar. Dazu wird eine Lösung

aus Tetramethylbenzidin (TMB) und  $H_2O_2$  zugegeben und inkubiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von Stop-Lösung ( $H_2SO_4$ ) beendet und die Mikrotiterplatte dann bei geeigneter Wellenlänge (450 nm und 490 nm) ausgewertet. Der Umsatz an Substratmenge wird photometrisch durch Messung der Absorption, die proportional zur  $sTNF\alpha$ -R1-Konzentration ist, bestimmt. Eine Standardkurve wird aufgezeichnet und die  $sTNF\alpha$ -R1-Konzentration in einer Probe durch Interpolation aus der Standardkurve angegeben.

### 2.2.5 Interleukin 10

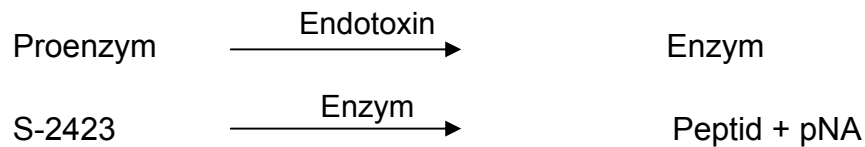
Interleukin 10 wird in flüssiger Phase in einem Il-10 EASIA Kit<sup>®</sup> der Firma Medgenix auf Mikrotiterplatten nachgewiesen. Grundlage ist ein oligoklonales System, in dem eine Mischung/Bande monoklonaler Antikörper (Mabs) verwendet wird, die gegen verschiedene Epitope von Il-10 gerichtet ist. Die Verwendung einer Vielzahl verschiedener Mabs verhindert eine Hyperspezifität und ermöglicht hochsensitive Assays in standardisierten Rahmen und kurzer Inkubationszeit. Standards oder Proben, die Il-10 beinhalten, binden an monoklonale Antikörper (MAbs1), die an der Wand der Mikrotiterplatten anhaften. Nach der Inkubation wird der gelegentliche Überschuss an Antigen durch Waschen beseitigt. Danach wird der an Meerrettich-Peroxidase (HRP) gekoppelte Antikörper, Mab 2, zugegeben. Nach einer Inkubationsphase, in der sich die Antigen-Antikörper-Bindungen zwischen Mab 1, Il-10, Mab 2 und HRP ausbilden, wird überschüssiges Material von der Platte gewaschen. Nach Zugabe der färbenden Lösung (TMB und  $H_2O_2$ ), durch die das gebundene Interleukin sichtbar und damit messbar wird, wird die Platte inkubiert und danach die Reaktion mit  $H_2SO_4$  gestoppt. Nun wird die Mikrotiterplatte im Photometer bei 450 nm und 490 nm gemessen und mit Hilfe einer Standardkurve und der Absorption der Patienten-Proben die jeweiligen Il-10-Konzentrationen bestimmt.

### 2.2.6 Endotoxin

Zur Bestimmung der Endotoxin-Konzentration in den Proben wird der Coa-Test<sup>®</sup> von Chromogenix, eine kinetische quantitativ-photometrische Methode in flüssigem Medium, verwendet. Dazu wird das Limulus Amöbozyten Lysat (LAL) eingesetzt. Das LAL ist ein Reagenz, das aus gewaschenen Blutzellen (Amöbozyten) von *Limulus polyphemus*, der Hufeisenkrabbe, gewonnen wird. Das LAL enthält ein



Enzymsystem, das in Anwesenheit von Endotoxin aktiviert wird. Das aktivierte Enzym spaltet para-Nitroanilin (pNA), das eine gelbe Eigenfarbe besitzt, vom farbstoffbildenden Substrat S-2423 ab. Photometrisch wird nun die pNA-Freisetzung bei 405 nm gemessen, um die gegenwärtige Endotoxin-Menge in der Probe zu bestimmen.



Für die kinetischen Messungen werden LAL, das Substrat S-2423 und die Endotoxin-enhaltende Probe vermischt und bei 37°C im Mikroplatten-Lesegerät bei 405 nm inkubiert. Während der kontinuierlichen Messung des Absorptionsanstiegs im Laufe der Reaktion wird die Zeit festgehalten, die zum Erreichen einer spezifischen Absorption nötig ist. Für den Messbereich von 0,06 bis 12 EU/ml Plasma wird eine Standardkurve erstellt, in der eine lineare Korrelation in einem doppelt-logarithmischen System zwischen Mess-Zeit und Standardkonzentrationen an Endotoxin besteht. Zusammen mit den Absorptionswerten der unbekanntenen Proben wird die jeweilige Endotoxin-Konzentration bestimmt.

### 2.3 Statistische Auswertung

Die ermittelten Messwerte liegen in dieser längsschnittlich prospektiven Untersuchung als unverbundene Stichproben in einer Intervallskala vor. Zur statistischen Auswertung wird daher Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks und der T-Test verwendet. Das Signifikanzniveau liegt bei  $P < 0,05$ .

### 2.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die modellhafte Entwicklung eines Immunmonitorings. Dabei soll bei Patienten, die an einem Rektumkarzinom oder einem Karzinom des rektosigmoidalem Übergangs erkrankt waren und einer Operation zugeführt werden konnten, die perioperative Kinetik von pro- und kontrainflammatorischen Serumparametern bei unkomplizierten Verläufen aufgezeigt werden. Lassen sich an Hand dieser Parameter eine frühzeitige Aussage über Komplikationen im postoperativen Verlauf machen?

In welchem Ausmaß haben unterschiedliche Gruppen von Antibiotika Einfluss auf die Endotoxin- und Mediatorfreisetzung ?

### 3 ERGEBNISSE

Zunächst sollen die Ergebnisse der Parameter dargestellt werden, die neben dem klinischen Verlauf als Indikatoren für einen komplikationslosen postoperativen Verlauf herangezogen worden sind. Diese Kontrollparameter sind Leukozytenzahl im Serum, Körpertemperatur der Patienten, das C-reaktive Protein und das Procalcitonin. Im zweiten Teil folgen die Resultate von Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$ , Interleukin 10 und Endotoxin.

Die Darstellung erfolgt durch Boxplots mit statistischem Mittelwert, 25%- und 75%-Quartile sowie Minimal- und Maximalwert und durch Mittelwertvergleiche.

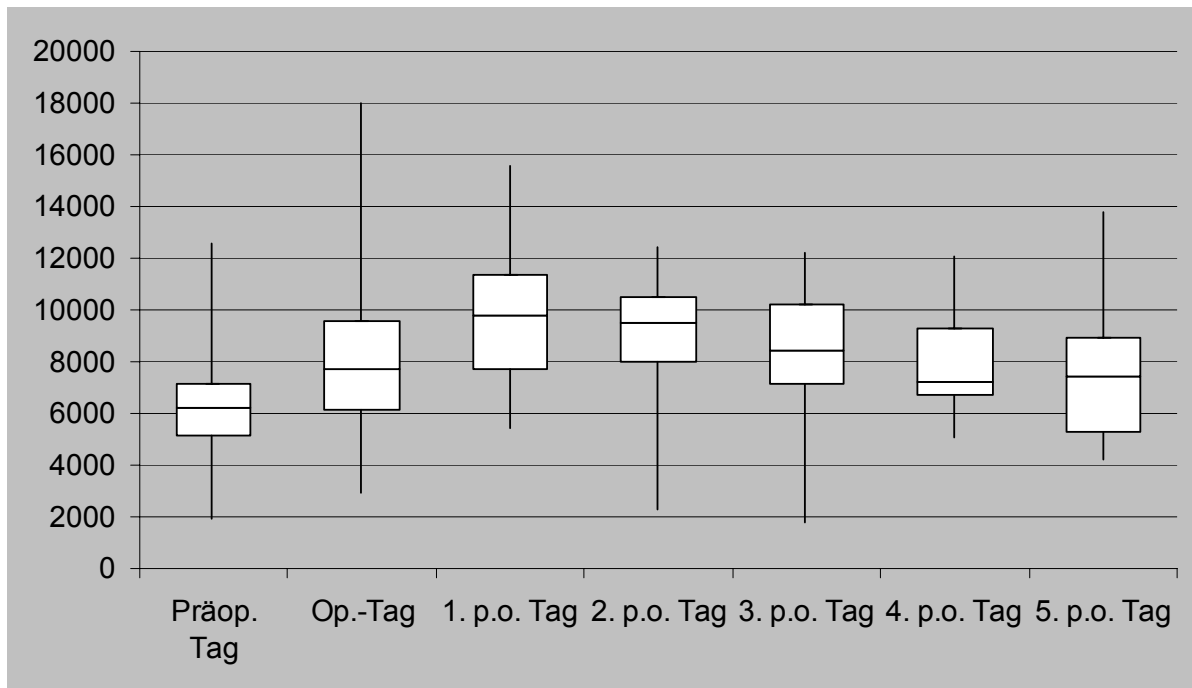
### 3.1 Leukozyten

Die Erfassung der Leukozyten als klassischer klinischer Parameter zeigt im Vergleich der Mittelwerte aller 34 Patienten einen eingipfeligen Verlauf mit dem Maximalwert am ersten postoperativen Tag, der keinen statisch signifikanten Anstieg darstellt. Vom präoperativen Ausgangswert von 6500/ $\mu\text{l}$  steigt die Leukozytenzahl über 8300/ $\mu\text{l}$  am Tag der Operation auf den Höchstwert von 9600 Leukozyten/ $\mu\text{l}$  am Tag danach an. An den folgenden Tagen ist ein kontinuierlicher Rückgang bis auf 7700/ $\mu\text{l}$  am fünften postoperativen Tag zu erkennen. Bis zum Ende des gewählten Beobachtungszeitraums fallen die durchschnittlichen Leukozytenzahlen erkennbar ab, liegen in dem für dieses Messverfahren gültigen Normbereich von 5000 bis 10000 Leukozyten/ $\mu\text{l}$ , erreichen aber noch nicht Werte vor dem Eingriff.

Diagramm 1: Gesamtdarstellung der drei Antibiotika

Leukozyten/  $\mu\text{l}$

n=30



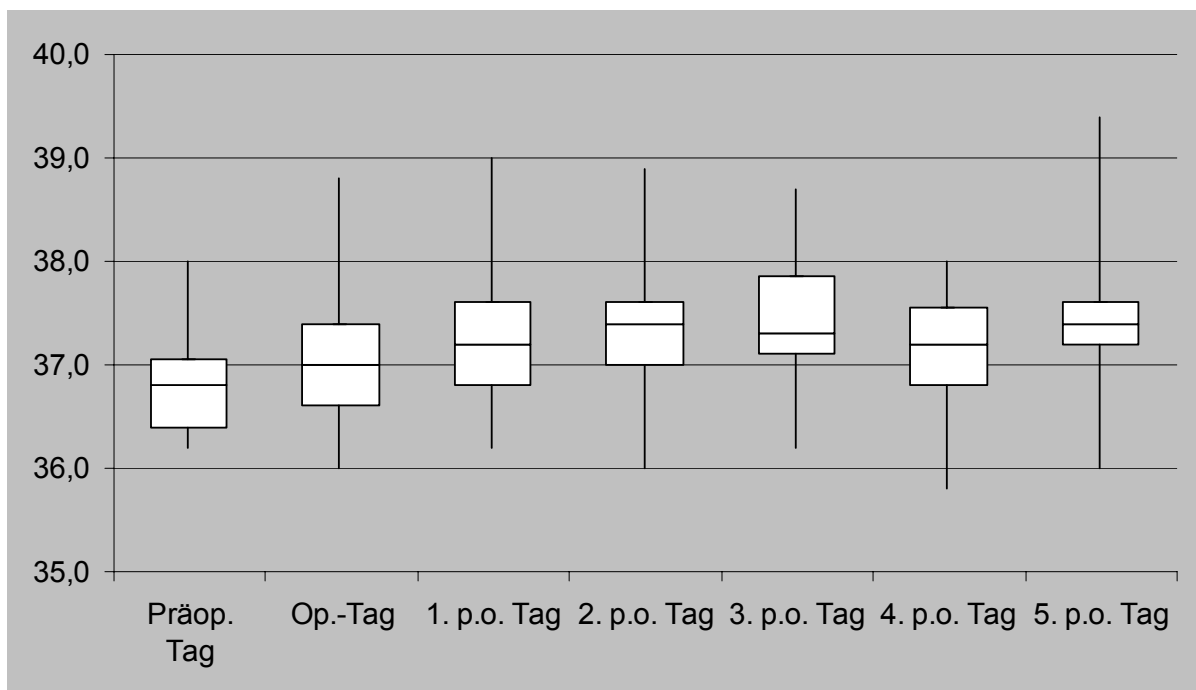
## 3.2 Körpertemperatur

Fieber könnte als einfacher frühzeitiger Parameter auf eine infektiöse Komplikation hinweisen. Wir haben daher die Körpertemperatur unserer Patienten bis zum fünften Tag nach dem Eingriff dokumentiert. Wie Diagramm 2 zeigt, stieg im gesamten Beobachtungszeitraum die durchschnittliche Temperatur nicht über 38,0°C und liegt damit nahezu vollständig im subfebrilen Bereich. Eine Temperaturerhöhung auf über 39,0°C findet sich zu keinem Zeitpunkt.

Diagramm 2: Gesamtdarstellung der drei Antibiotika

Körpertemperatur in °C

n=30

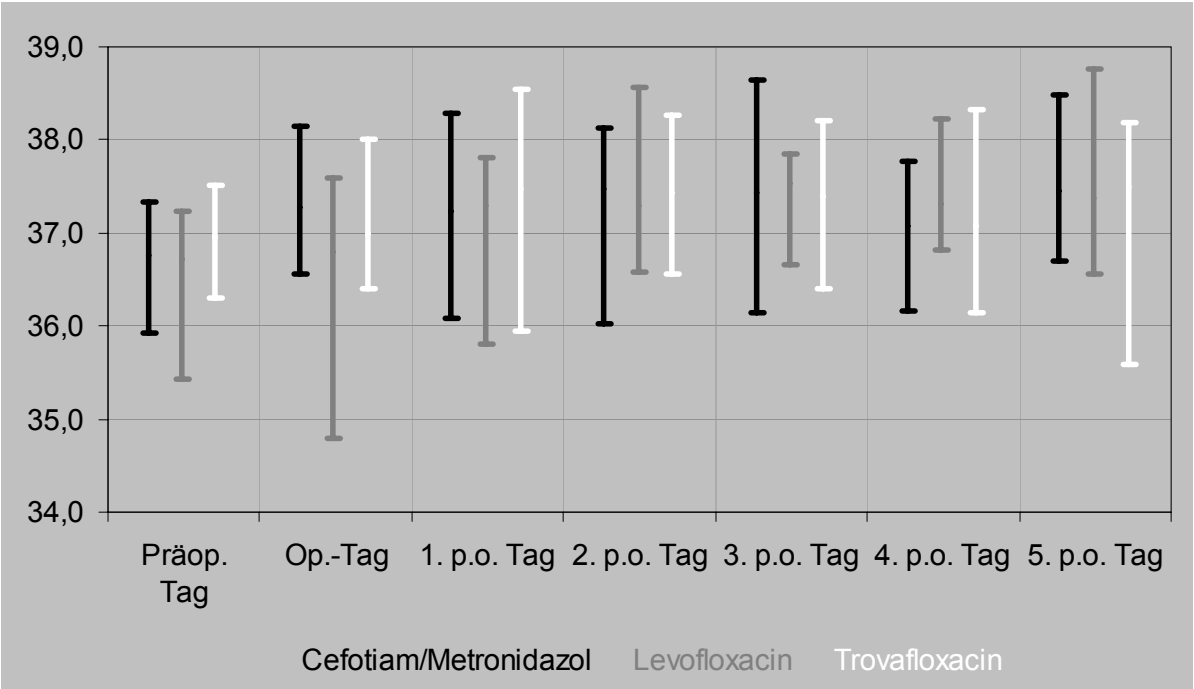


Statistisch signifikante Verlaufsunterschiede zwischen den drei Gruppen treten bei diesem Parameter nicht auf.

Diagramm 3: Vergleich der drei Antibiotika (Wertemengen)

Körpertemperatur in °C

n=30



### 3.3 C-reaktives Protein

Jede akute Schädigung des Organismus durch Infektion, Verbrennung, Verletzung induziert in der Leber die Bildung und Sekretion von Akut-Phase Proteinen, die als Antiproteasen den bei der Gewebsschädigung aktivierten Kaskaden proteolytischer Enzyme im Rahmen einer unspezifischen Abwehrreaktion entgegenwirken. Dadurch soll eine Begrenzung der Entzündungsreaktion erreicht werden.

Liegen bei einem Menschen chronische Leberschäden vor, ist die Verringerung der unspezifischen Abwehrvorgänge eine der Ursachen einer erhöhten Infektanfälligkeit. Daher wurde das Vorliegen einer Lebergrunderkrankung als Ausschlusskriterium für diese Untersuchung gewertet.

Diese Akut-Phase Proteine, zu denen CRP oder  $\alpha$ 1-Antitrypsin zählen, wirken zusätzlich als endogene Pyrogene und haben damit zum Beispiel Einfluss auf die Körpertemperatur.<sup>44</sup>

Im Rahmen einer endogenen oder exogenen Schädigung des Organismus kommt es im Rahmen der Induktionskaskade nach einer Triggerung über Il-6 zu einer gesteigerten Synthese in der Leber und einer vermehrten Ausschüttung von C-reaktivem Protein mit einer Latenz von 6-10 h. Aufgrund der langsamen Anstiegskinetik kommt es nach 48 Stunden zu maximalen Serumkonzentrationen.

Bleibt der Il-6-Stimulus aus, kommt es zum raschen Abfall der Syntheserate, was beim unkomplizierten Verlauf aufgrund der biologischen Halbwertszeit von 20-24 Stunden einen Abfall der Serumkonzentration am zweiten oder dritten postoperativen Tag zur Folge hat. In der Verlaufsbeobachtung werden aufgrund der CRP-Halbwertszeit Besserungen und Verschlechterungen mit einer Verzögerung von 24h durch veränderte Serumkonzentrationen angezeigt.<sup>45</sup>

Das C-reaktive Protein bietet bei der gemeinsamen Betrachtung der drei Gruppen einen Ausgangswert vor AB-Gabe von 1,05 mg/l. Dieser Basisspiegel zeigt in der frühen intraoperativen Phase nach der Antibiotika-Gabe (C, D) keine Veränderung der CRP-Konzentration. Erst der 8-Stunden-Messwert lässt eine leichte Zunahme auf 1,70 mg/l erkennen, die unterhalb der Normbereichsgrenze von 2,0 mg/l liegt. Am ersten postoperativen Tag ist dann ein sprunghafter Anstieg auf 12,78 mg/l

---

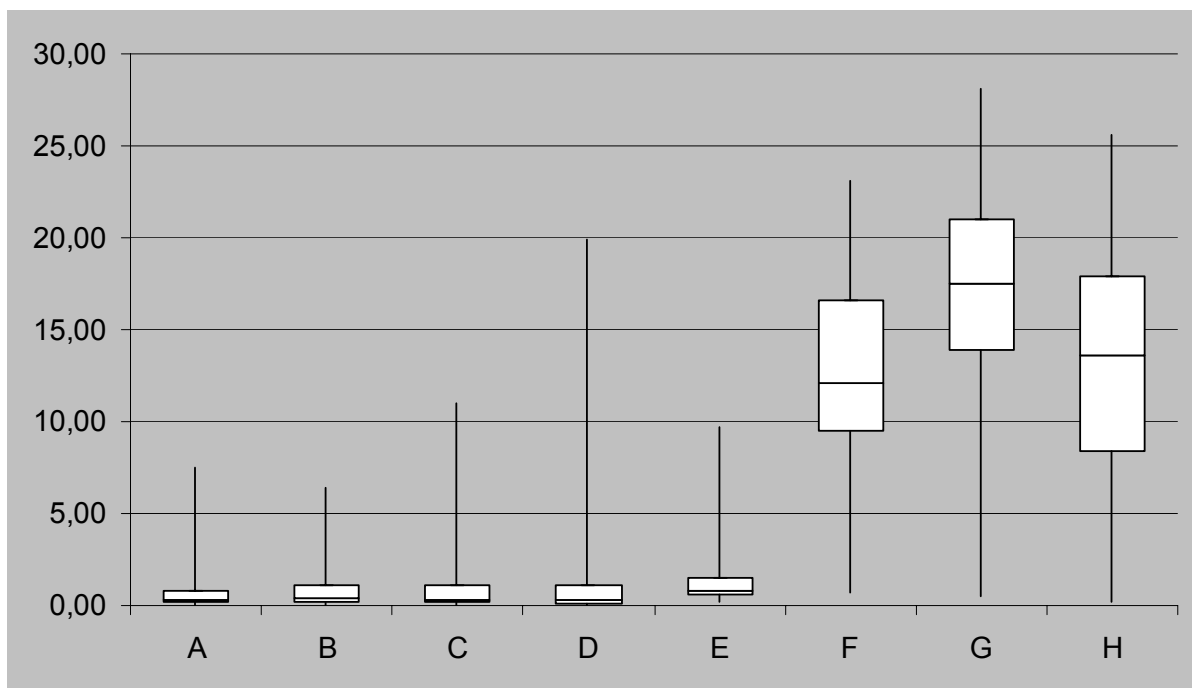
<sup>44</sup> KAUFMANN W., LÖHR G.W., 1991

erkennbar, der sich bis zum größten Mittelwert von 16,8 mg/l am zweiten postoperativen Tag fortsetzt. Zu diesem Zeitpunkt (G) hat sich die CRP-Konzentration auf den mehr als 16-fachen Ausgangswert erhöht. Am Folge- und letzten Beobachtungstag (H) zeigt sich mit 13,4 mg/l bereits eine rückläufige Tendenz, wodurch das geforderte Einschlusskriterium komplikationsloser postoperativer Verläufe zu erwarten ist.

Diagramm 4: Gesamtdarstellung der drei Antibiotika

CRP in mg/l

n=34



In der differenzierten Darstellung der einzelnen Wirkstoffgruppen machen sich bis zum Zeitpunkt E keine größeren Unterschiede in den Serumspiegeln bemerkbar. Die Ausgangswerte von 0,50 mg/l bis 1,60 mg/l sind in allen drei Gruppen bis zum 1. postoperativen Tag auf gleichem Niveau. Auch bei diesem Parameter ist ein einheitlicher zeitlicher Verlauf festzustellen, während die Beträge der einzelnen Mittelwerte variieren. Eine statistische Signifikanz zwischen den Messpunkten der drei Antibiotika zu gleichen Zeitpunkten findet sich nicht. Im Gegensatz zu den Chinolonen, die sich in ähnlichen Messwertbereichen befinden, ist der CRP-Anstieg an den postoperativen Tagen in der Cefotiam/Metronidazol-Gruppe deutlich geringer. Zum Zeitpunkt F beträgt der Messwert 8,65 mg/l und am Maximalmesswert G 11,29 mg/l, dabei handelt es sich um einen statistisch signifikanten Anstieg gegenüber dem Ausgangswert präoperativ. Die Konzentrationsabnahme am dritten

<sup>45</sup> GABRIEL H.H.W., MÜLLER H.J., KINDERMANN W., 2002; BAUMANN H., GAULDIE J., 1994



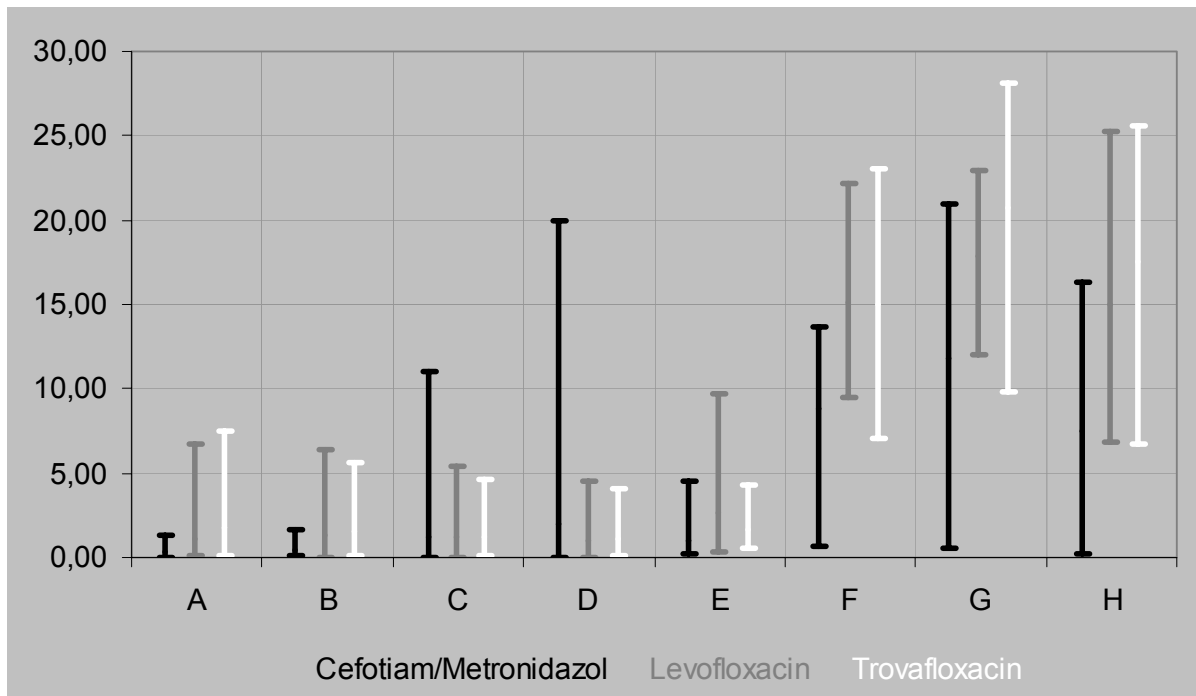
postoperativen Tag geht in der Cefotiam/Metronidazol-Gruppe schneller voran; der Messwert von 7,46 mg/l entspricht nur knapp 45% der Chinolone.

Bei Levofloxacin und Trovafloxacin zeigt sich an den drei postoperativen Tagen ein statistisch signifikanter Anstieg gegenüber dem CRP-Werten zwei Stunden nach Antibiotikagabe (D).

Diagramm 5: Vergleich der drei Antibiotika (Wertemengen)

CRP in mg/dl

n=34



### 3.4 Procalcitonin

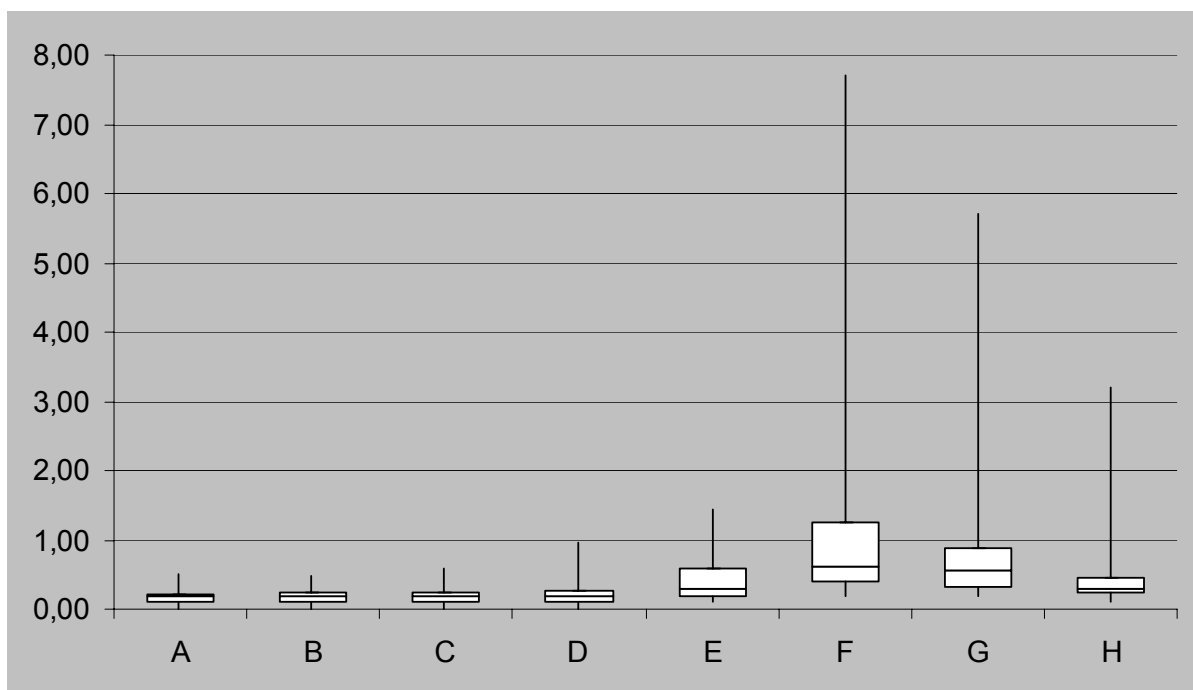
Der Procalcitonin-Spiegel im Serum aller 34 Patienten lässt sich ein stabiles Ausgangsniveau von 0,2 ng/ml feststellen. Im Verlauf bleibt die Konzentration bis zwei Stunden nach Gabe der Antibiotika (D) unverändert bestehen. Ab der 8-Stunden-Messung (E) wird eine Zunahme der PCT-Konzentration über 0,4 ng/ml auf das Maximum von 1,0 ng/ml deutlich. Dieser Anstieg auf 500% des Ausgangswertes wird am ersten postoperativen Tag (F) beobachtet. An den nachfolgenden Tagen (G, H) ist ein kontinuierlicher Rückgang des Parameters nachweisbar. Am Ende des Untersuchungszeitraums werden die präoperativen Werte jedoch mit 0,5 ng/ml (H) noch nicht erreicht. Damit ist nur der PCT-Spitzenwert am ersten postoperativen Tag im Bereich des Grenzwerts von 1,0 ng/ml für hospitalisierte, unkomplizierte Verläufe, der in der Literatur als Richtgröße genannt wird.<sup>46</sup>

Parallel zum Anstieg der Mittelwerte ist eine deutliche Zunahme der Standardabweichung zu verzeichnen.

Diagramm 6: Gesamtdarstellung der drei Antibiotika

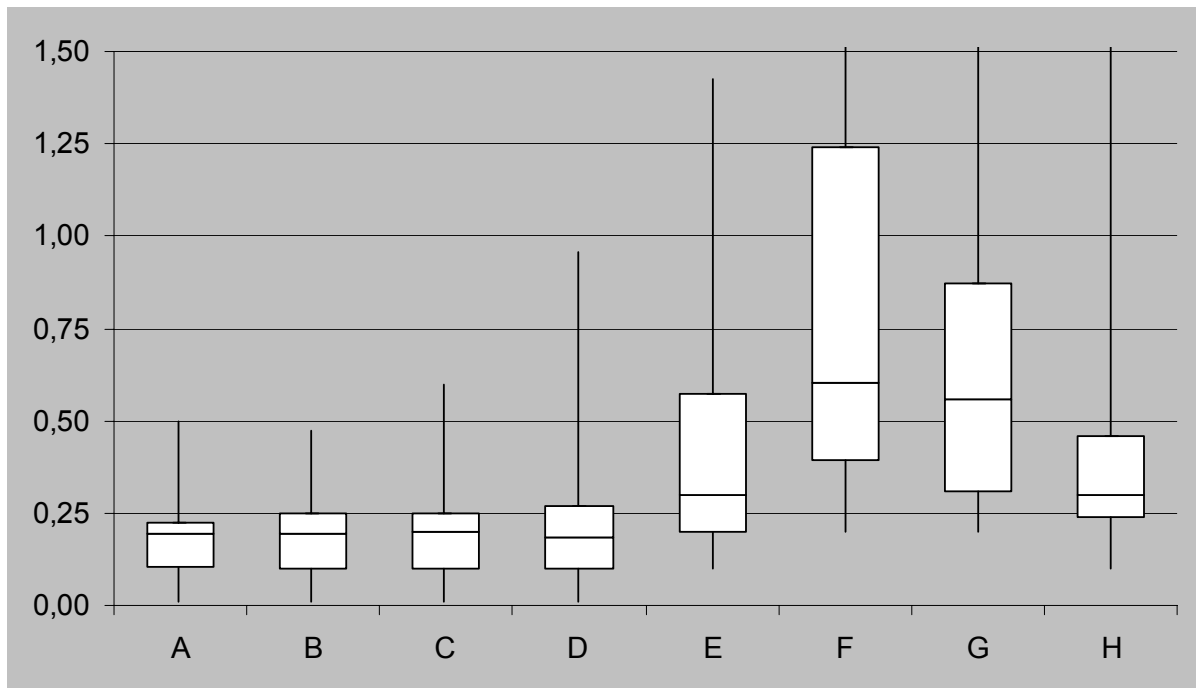
PCT in ng/ml

n=33



Das folgende Diagramm 6a zeigt im Detail den Wertebereich bis 1,50 ng/ml:

<sup>46</sup> REITH H.B. et al., 1998

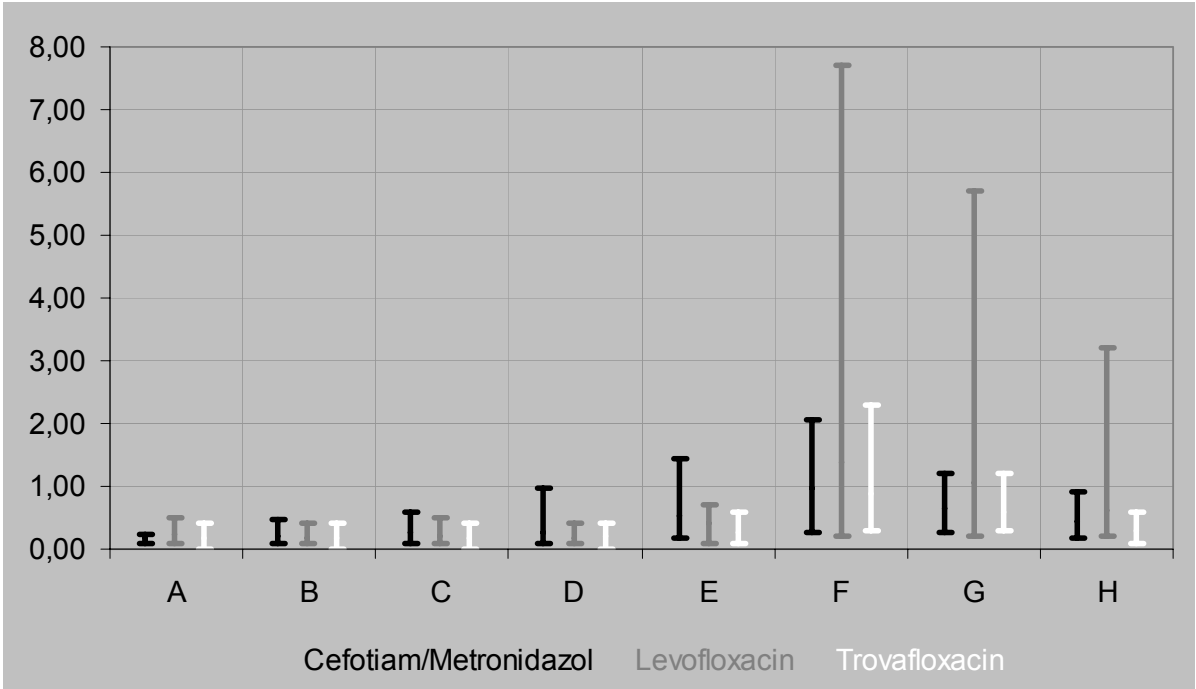


In der differenzierten Zusammenstellung zeigt sich in der prä- und intraoperativen Phase (A bis D) nur eine geringe Schwankungsbreite um das Ausgangsniveau von 0,20 ng/ml. Während die beiden anderen Gruppen ab acht Stunden nach Antibiotikagabe weiterhin nur geringe Unterschiede aufweisen, ist der Anstieg des Parameters in der Levofloxacin-Gruppe deutlich stärker. Zum Zeitpunkt F beträgt das Messergebnis mit 1,38 ng/ml ca. 150% gegenüber den Trovafloxacin- oder Cefotiam/Metronidazol-Mittelwerten mit 0,87 ng/ml bzw. 0,99 ng/ml. Am zweiten und dritten postoperativen Tag erreicht der Levofloxacin-Mittelwert mit 1,06 ng/ml und 0,66 ng/ml 170% bzw. 180% der beiden anderen Antibiotika-Gruppen. Der zeitliche Verlauf aller drei Gruppen ist bei nicht vorhandener statistischer Signifikanz untereinander jedoch identisch. Die statistische Betrachtung der Gruppen ergibt einen signifikanten Anstieg bei Trovafloxacin und Cefotiam/Metronidazol am ersten postoperativen Tag gegenüber den präoperativen Werten, bei Levofloxacin gegenüber dem Messwert zwei Stunden nach Antibiotikagabe.

Diagramm 7: Vergleich der drei Antibiotika (Wertemengen)

PCT in ng/ml

n=33



### 3.5 sTNF $\alpha$ -Rezeptor 1

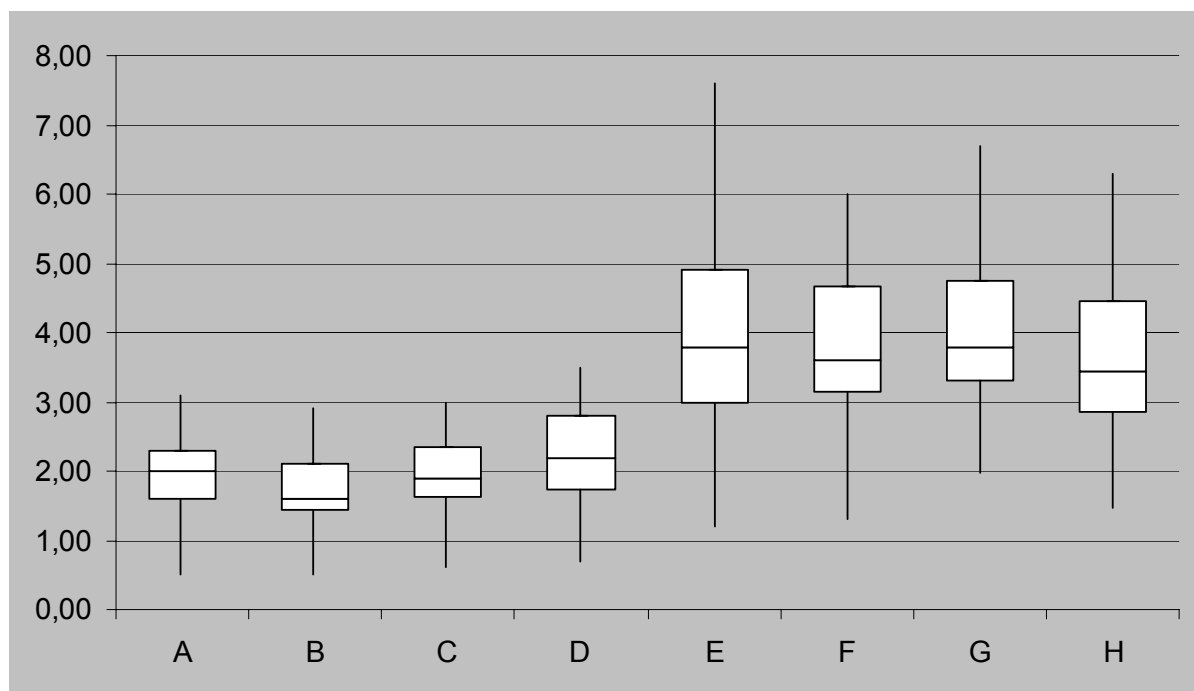
Für den im Serum gelösten TNF $\alpha$ -Rezeptor 1, dessen spezifische Bindung an Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  nachgewiesen ist<sup>47 48</sup>, kann man folgendes feststellen:

In der Gesamtbetrachtung der drei untersuchten Antibiotika (34 Patienten) stellt sich zunächst ein einheitlicher Basisspiegel für den TNF $\alpha$ -Rezeptor von 1,9 ng/ml für beide Abnahmen vor Antibiotika-Gabe (A, B) dar. Dieser Ausgangswert verbleibt einschließlich des Zwei-Stunden-Wertes (D) nahezu auf demselben Niveau um 2,0 ng/ml. Zum Zeitpunkt E, acht Stunden nach AB-Gabe, wird ein Anstieg um 190% auf 4,2 ng/ml beobachtet. An den folgenden Tagen (F, G, H) stellt sich ein TNF $\alpha$ -Rezeptor-Spiegel zwischen 3,7 und 4,1 ng/ml ein. In diesem Verlauf zeigt sich keine rückläufige Tendenz, so dass der Blutspiegel des Parameters, zumindest über den Untersuchungszeitraum hinaus, konstant bleibt. Die niedrige Standardabweichung in der Gesamtbetrachtung weist auf die geringe Schwankungsbreite innerhalb der drei untersuchten Antibiotika hin.

Diagramm 8: Gesamtdarstellung der drei Antibiotika

TNF-R in ng/ml

n=27



<sup>47</sup> HERBELIN A., CHATENOU L., et al., 1995

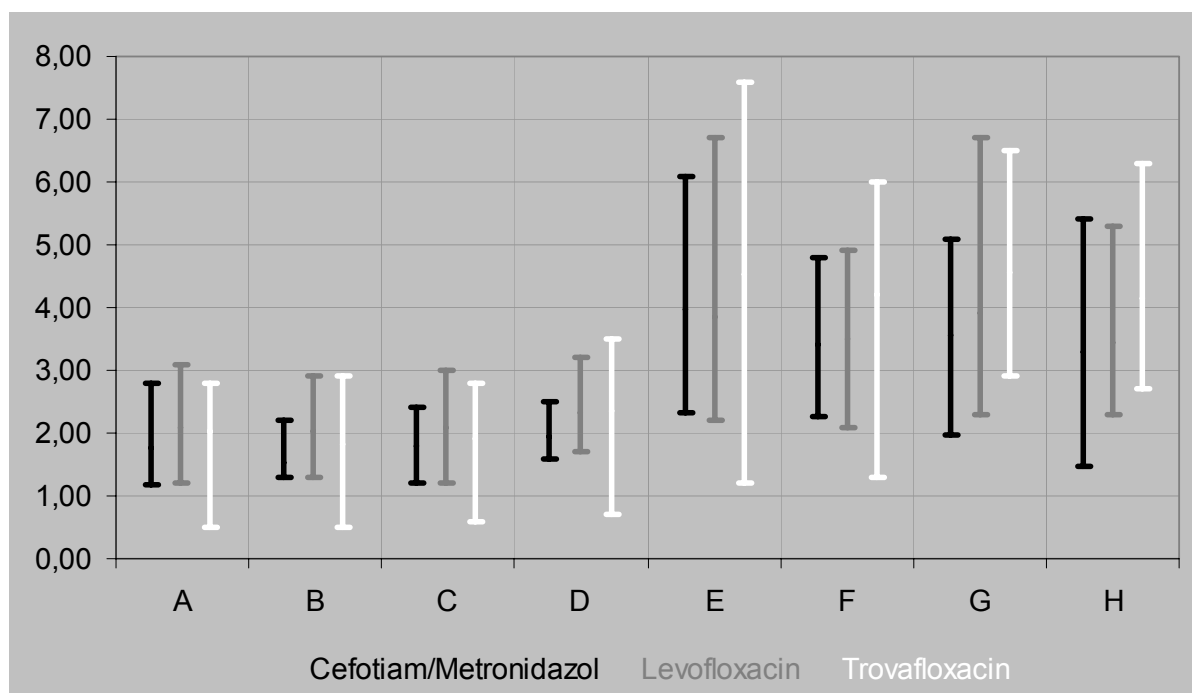
<sup>48</sup> TARTAGLIA L.A., WEBER R.F., et al., 1991

Beim Vergleich der einzelnen Antibiotika zeigt sich, dass sich die drei Antibiotika-Präparate sowohl im zeitlichen Verlauf als auch im Betrag der einzelnen Mittelwerte in vergleichbarer Weise verhalten und keine statistisch signifikanten Unterschiede untereinander bestehen. Bemerkenswert ist, dass der TNF $\alpha$ -Rezeptor-Wert ab der Zunahme mit dem 8-Stunden-Messpunkt in der Trovafloxacin-Gruppe mit 4,53 ng/ml (E), 4,21 ng/ml (F), 4,55 ng/ml (G) und 4,16 ng/ml (H) im Schnitt um 0,50 bis 0,75 ng/ml höher liegt als in den Vergleichsgruppen. Damit ist hierbei die TNF $\alpha$ -Freisetzung durchschnittlich um 110% bis 120% vermehrt. In der statistischen Auswertung ergibt sich allein für Trovafloxacin ein signifikanter Anstieg der Messwerte am ersten und zweiten postoperativen Tag gegenüber den Ausgangswerten vor Antibiotikagabe.

Diagramm 9: Vergleich der drei Antibiotika (Wertemengen)

TNF-R in ng/ml

n=27



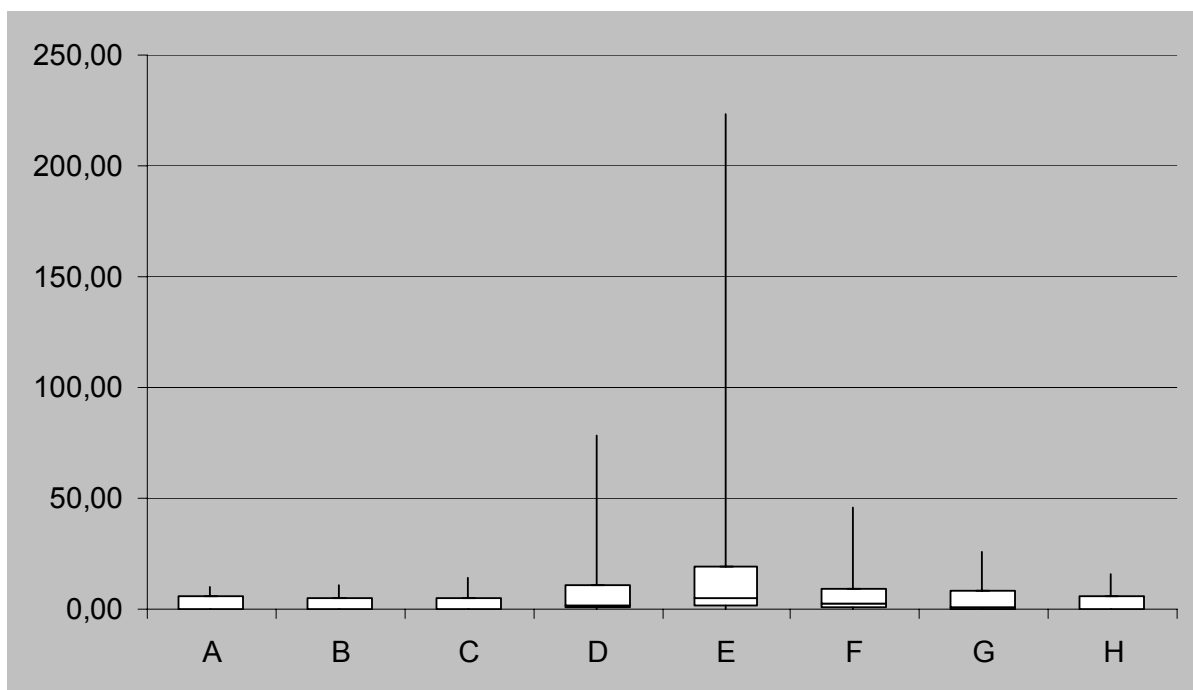
### 3.6 Interleukin 10

Bei der Untersuchung des Interleukins 10 kann ebenfalls von einem stabilen Basisspiegel von durchschnittlich 2,5 pg/ml vor Antibiotikaapplikation ausgegangen werden. Dieser Blutspiegel besteht auch 30 min nach AB-Gabe weiterhin unverändert. Am Messpunkt D ist eine Il-10-Zunahme um fast 400% auf 9,8 pg/ml festzustellen. Dieser Anstieg erreicht seinen Höhepunkt 8 Stunden nach AB-Gabe (E) mit dem gemeinsamen Il-10-Mittelwert von 25,0 pg/ml. Das entspricht einer Verzehnfachung der durchschnittlichen Plasmakonzentration im Vergleich zur präoperativen Phase. Nach dem hohen Maximalwert zeigt sich an den folgenden drei postoperativen Tagen schnell eine rückläufige Tendenz. Zum Zeitpunkt F ist die Interleukin 10-Menge auf 6,0 pg/ml, d.h. auf 240% des Ausgangswerts gefallen. Mit 3,3 pg/ml am letzten Beobachtungszeitpunkt ist fast schon wieder der präoperative Basisspiegel erreicht. Auffällig ist zum Zeitpunkt E die große 75%-Quartile und der hohe Maximalwert bei 223 pg/ml.

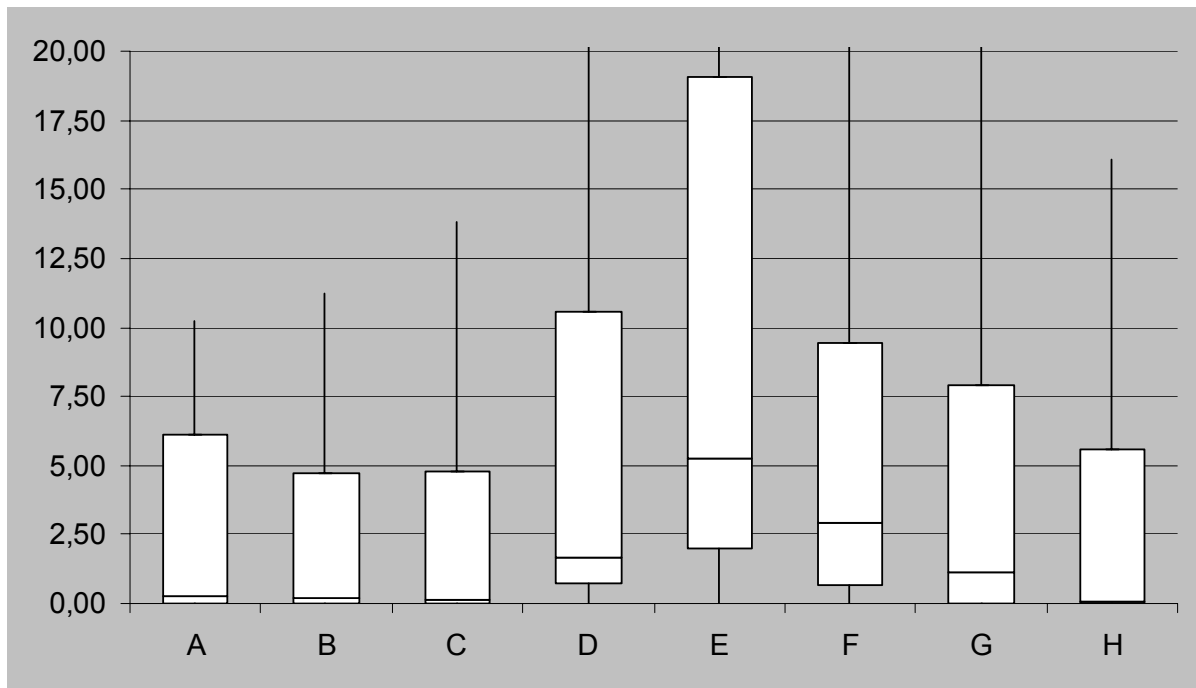
Diagramm 10: Gesamtdarstellung der drei Antibiotika

Il-10 in pg/ml

n=34



Das folgende Diagramm 10a zeigt im Detail den Wertebereich bis 20,00 pg/ml:



Am deutlichsten hebt sich der Il-10-Spiegel der Cefotiam/Metronidazol-Gruppe von dem der beiden Chinolone ab. Dabei zeigt sich eine erheblich vermehrte Freisetzung des Interleukins zu nahezu allen Messzeitpunkten, während die Kinetik vergleichbar ist. Schon der präoperative Mittelwert erweist sich mit 5,4 pg/ml um ein Vielfaches höher als die Ausgangswerte bei Levofloxacin mit 1,0 pg/ml und Trovafloxacin mit 0,2 pg/ml. Über den Zeitpunkt des Titer-Anstiegs D mit 19,7 pg/ml wird in der Patienten-Gruppe mit Cefotiam/Metronidazol der höchste Il-10-Mittelwert mit 51,1 pg/ml acht Stunden nach AB-Gabe gemessen, um dann nahezu wieder bis zum Messpunkt H auf Ausgangsniveau zurückzugehen. Während sich in der Levofloxacin-Gruppe nur eine äußerst geringe Zunahme bis zum Maximalwert 3,3 pg/ml feststellen lässt, ist in der Trovafloxacin-Gruppe ein Spitzenwert von 10,6 pg/ml nachweisbar.

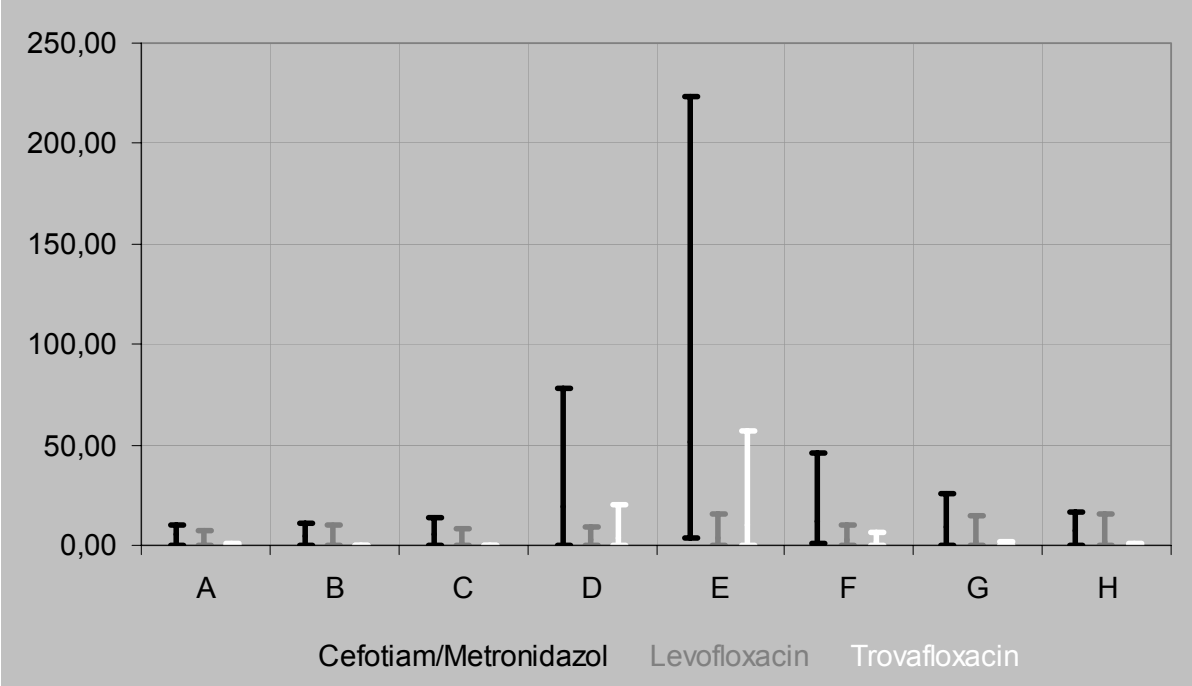
In der statistischen Auswertung ergibt sich jedoch, dass innerhalb der zeitlichen Verläufe der einzelnen Antibiotika und im Vergleich der drei Präparate zu gleichen Zeitpunkten kein signifikanter Messwertanstieg oder -unterschied zu verzeichnen ist.



Diagramm 11: Vergleich der drei Antibiotika (Wertemengen)

Il-10 in pg/ml

n=34



### 3.7 Endotoxin

Da die Endotoxinplasmakonzentrationen schon präoperativ starken interindividuellen Schwankungen unterliegen, die die Vergleichbarkeit innerhalb der einzelnen Gruppen sowie der Gruppen untereinander und die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken werden, wird bei der Auswertung der Endotoxinwerte folgende Methode angewandt: Der Mittelwert der beiden Messwerte vor Antibiotikagabe wird für jeden Patienten als individueller Ausgangswert mit 100% gleichgesetzt. Damit ergeben sich die Ergebnisse zu den weiteren Abnahmezeitpunkten als Vielfaches des individuellen Ausgangswertes in Prozent. Damit können die Fehler, die durch eine große Variabilität des präoperativen Ausgangsniveaus innerhalb der untersuchten Patientengruppe auftreten werden, minimiert werden.

Als Vorbemerkung muss darauf hingewiesen werden, dass der verwendete LAL-Test aufgrund großer Kontaminationsgefahr an die Probengewinnung und Probenverarbeitung hohe Sorgfaltsansprüche stellt. Vier von 272 Proben, entsprechend 1,47%, ergeben extrem hohe Endotoxinkonzentrationen, die als Kontamination interpretiert und aus Plausibilitätsgründen von der statistischen Bearbeitung ausgeschlossen werden müssen.

Im Vergleich der Mittelwerte aller Patienten zeigt sich nach einem stabilen präoperativen Ausgangsniveau ein sofortiger Anstieg der Endotoxinplasmakonzentrationen, der schon 30 Minuten nach Antibiotikagabe nachweisbar ist. Zum Zeitpunkt C ist bereits ein Anstieg des mittleren Endotoxinspiegels auf das 17-fache des Wertes vor i.v.-Applikation zu verzeichnen, der zwei Stunden nach Antibiotikagabe auf den maximalen Wert von 2156% zugenommen hat. Bereits nach acht Stunden ist ein Rückgang der mittleren Endotoxinkonzentration auf 763% der präoperativen Werte festzustellen. Zum Zeitpunkt F ist noch eine leichte Zunahme des Plasmaspiegels zu verzeichnen, doch im weiteren Verlauf des zweiten und dritten postoperativen Tages sind mit den 4,7-fachen und 2,2-fachen Messwerten die Endotoxinspiegel deutlich rückläufig, wobei im Mittelwert aller Patienten der Ausgangswert vor dem Eingriff von 100% noch nicht erreicht wird.

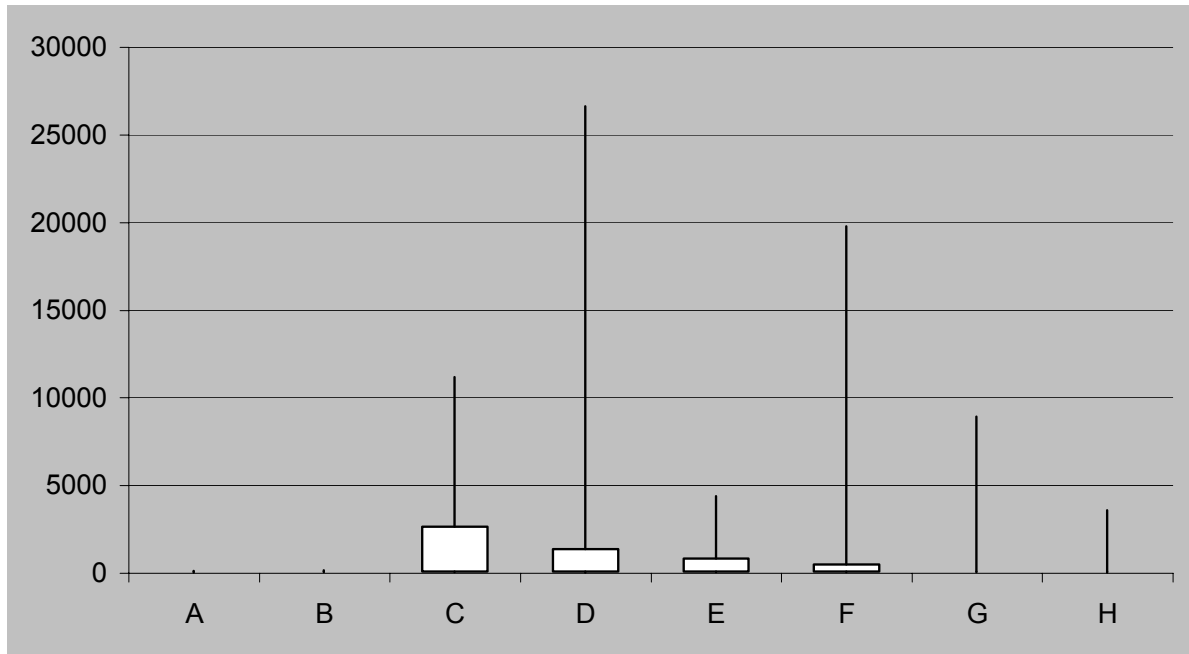
Trotz Verwendung prozentrelativer Mittelwerte treten im Verlauf der Endotoxinkonzentrationen teilweise massive Abweichungen zwischen einzelnen

Patienten auf. Diese Tatsache manifestiert sich in den sehr großen Standardabweichungen der Mittelwerte.

Diagramm 12: Prozentrelativierte Gesamtdarstellung der drei Antibiotika

Endotoxin in %

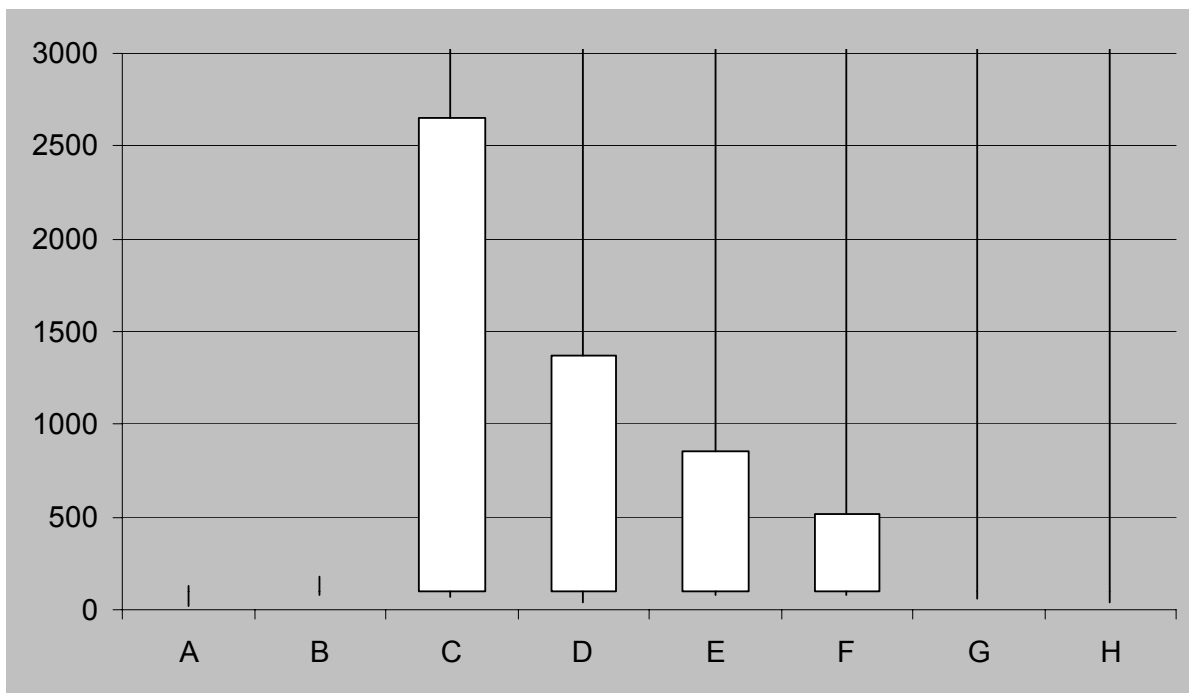
n=34



Das folgende Diagramm 12a zeigt im Detail den Wertebereich bis 3000 %:

Endotoxin in %

n=34



Beim Vergleich der drei Antibiotikagruppen untereinander ist ein vergleichbares Ausgangsniveau zu den Zeitpunkten A und B durch die Anwendung

prozentrelativierter Messergebnisse gewährleistet. Zu den für die Endotoxin-Ausschüttung entscheidenden Zeitpunkten 30 Minuten bzw. zwei Stunden nach Infusion der Antibiotika ist ein deutlicher Unterschied zwischen der Levofloxacin- und Trovafloxacin-Gruppe auf der einen Seite und der Cefotiam/Metronidazol-Gruppe auf der anderen Seite zu erkennen. Schon zum Zeitpunkt C erreicht die Wirkstoffkombination Cefotiam/Metronidazol eine Endotoxinkonzentration im Plasma von 3600% des Ausgangswerts. Der Maximalwert bei diesem Antibiotikum wird zum Zeitpunkt D mit dem 50-fach erhöhtem Serumspiegel im Vergleich zu den Messwerten vor Beginn der Operation. Nach diesem Spitzenwert ist ein Rückgang der Endotoxinspiegel über den 20-fachen und 10-fachen Ausgangswert auf 420% zum Ende des Beobachtungszeitraums festzustellen. Im Gegensatz dazu verursachen die beiden Chinolone insgesamt eine deutlich geringere Endotoxinfreisetzung innerhalb des untersuchten Zeitraums. 30 Minuten nach der Gabe von Levofloxacin ist als Spitzenwert die 6,6-fache Konzentration von Endotoxinen im Plasma zu messen. Zu den nachfolgenden Messzeitpunkten innerhalb der ersten 24 Stunden schwanken die Endotoxinspiegel stark, ohne den Maximalwert zum Zeitpunkt C zu erreichen. Am zweiten und dritten postoperativen Tag fallen die Serumspiegel wieder auf präoperative Werte ab.

Diagramm 13: Vergleich der prozentrelativierten ET-Werte der drei Antibiotika  
(Wertemengen)

Endotoxin in %

n=34

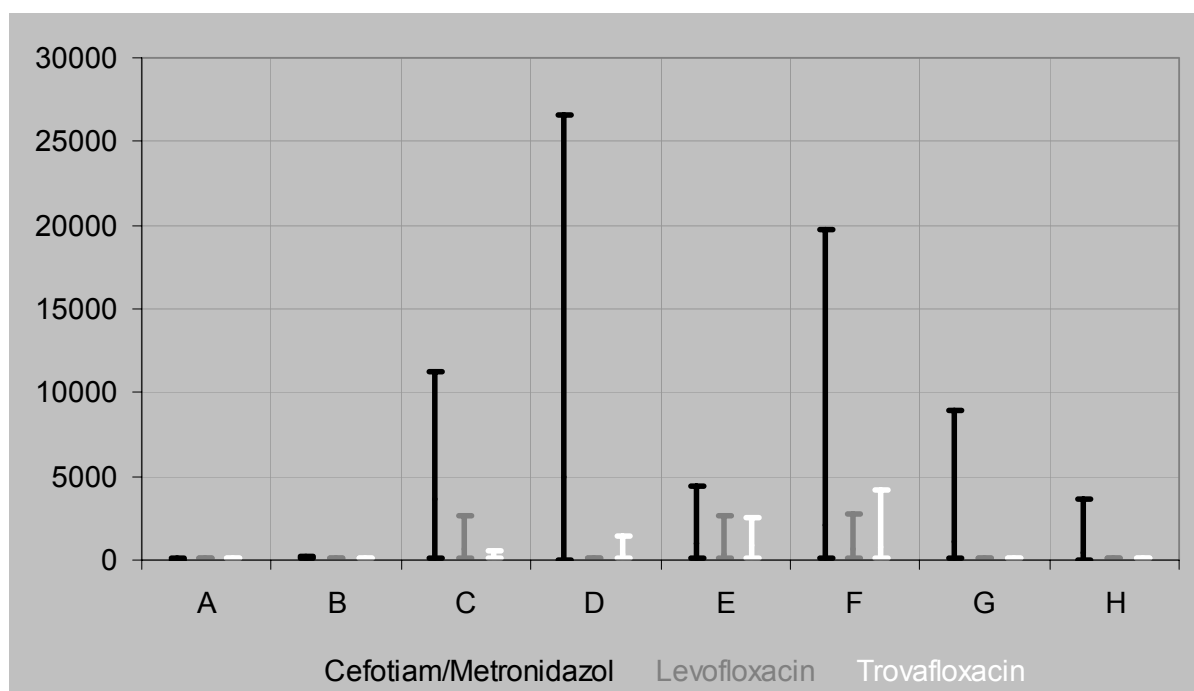


Tabelle: Prozentrelativierte Endotoxinmittelwerte

	A	B	C	D	E	F	G	H
Tavanic	100%	100%	667%	100%	360%	639%	100%	100%
Trovan	100%	100%	150%	340%	850%	795%	100%	100%
Spizef/Clont	90%	109%	3615%	4922%	1048%	2138%	1101%	421%

In der Trovafloxacin-Gruppe war ein verzögerter Anstieg der Endotoxinplasmakonzentrationen zu bemerken. Die Messwerte stiegen über den 150% zum Zeitpunkt C und 340% zum Zeitpunkt D auf den höchsten bei Trovafloxacin gemessenen Serumspiegel acht Stunden nach Infusion des Wirkstoffs ( $T_{1/2}$  11,2h). Dabei wurde mit dem 8,5-fachen Ausgangswert eine Konzentration erreicht, die weniger als ein Fünftel des Cefotiam/Metronidazol-Maximalwerts betrug. Nach einem noch deutlich erhöhten Serumspiegel zum Zeitpunkt F war die gemessene Konzentration am zweiten postoperativen Tag wieder auf die Ausgangswerte gefallen.

Die Beobachtungen bestätigen sich bei der statistischen Betrachtung der Messergebnisse. In der Cefotiam/Metronidazol-Gruppe findet sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Endotoxinkonzentrationen bereits 30 Minuten nach Infusion der Wirkstoffkombination gegenüber dem präoperativen Ausgangswert. Dieser signifikante Messwertanstieg besteht bis zum ersten postoperativen Tag.

Bei der Wirkstoffgruppe der Chinolone lässt sich ebenfalls ein signifikanter Messwertanstieg zum Zeitpunkt C, 30 Minuten nach Antibiotika-Gabe, und zum Zeitpunkt D, 2 Stunden nach Antibiotika-Gabe nachweisen im Vergleich zu den Ausgangswerten präoperativ und direkt vor Antibiotikagabe.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Allgemeine methodische Überlegungen

#### 4.1.1 Versuchsmodell

Ziel der Untersuchungen dieser Arbeit war die Dokumentation perioperativer Verläufe von pro- und kontrainflammatorischen Serumparametern und die Darstellung der antibiotikainduzierten Endotoxinämie in vivo.

Kolorektale Eingriffe bieten sich an, da sich hier in den letzten Jahren aufgrund des dort herrschenden Keimreservoirs die prophylaktische Gabe von Antibiotika als Standardmaßnahme durchgesetzt hat. Um die Vergleichbarkeit der untersuchten Patienten zu erhöhen, wurden entzündlichen Darmerkrankungen ausgeschlossen und das untersuchte Spektrum auf Eingriffe bei kolorektalen Karzinomen beschränkt. Bei diesen Patientengruppen ist ein standardisiertes präoperatives Regime bei der Operationsvorbereitung gewährleistet. Auch das intraoperative Vorgehen ist bei ausschließlich offenem Operationsverfahren standardisiert. Zusätzlich ergibt sich durch das meist in der zweiten Lebenshälfte auftretende Karzinom ein vergleichbare Altersstruktur der Patienten. Es war daher möglich, eine von den Eingangs- und Umgebungsvoraussetzungen reproduzierbare und vergleichbare Personengruppe zu untersuchen.

Ziel war es nun, mit in Vorversuchen erprobten Untersuchungsintervallen<sup>49</sup> die perioperativen Verläufe der ausgewählten Parameter zu dokumentieren. Die klinische Relevanz der Untersuchungen stellt die Erfassung und Früherkennung infektiöser postoperativer Komplikationen dar. Dazu wurden entsprechende pro- und kontrainflammatorische Untersuchungsparameter ausgewählt. Dabei wurden klassische und klinisch erprobte Kontrollwerte, wie Leukozytenzahl, Körpertemperatur, C-reaktivem Protein und Procalcitonin, und bis jetzt vornehmlich experimentell verwendete Indikatoren, wie Plasma-Endotoxin, Tumornekrosefaktor  $\alpha$  und Interleukin 10, betrachtet. Für die „neueren“ Parameter, die Hinweise auf

---

<sup>49</sup> EBENTREICH U., THIEDE A., 1998

Komplikationen in der frühen postoperativen Phase liefern sollen, erwies sich in den oben erwähnten Vorversuchen ein standardisierter Untersuchungszeitraum vom letzten präoperativen bis zum 2. postoperativen Tag als geeignet. Die „klassischen“ Parameter wurden routinemäßig bis zum fünften postoperativen Tag überwacht. Der fünfte postoperative Tag wurde deshalb als Endpunkt gewählt, da ab diesem Zeitpunkt typischerweise auftretende Komplikationen bereits klinisch und mit bildgebenden Verfahren manifest werden.

Ein zweites Untersuchungsziel war der in-vivo-Vergleich unterschiedlicher zur medikamentösen Antibiotikaphylaxe zugelassener Präparate. Bei chirurgischen Intensivpatienten konnte bereits bei verschiedenen Antibiotika eine differenzierte Endotoxinfreisetzung und eine Sekretion proinflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden.<sup>50</sup> Bei Patienten in kritischem Allgemeinzustand bei geschwächter Immunabwehr könnte die unterschiedliche Freisetzung von Zytokinen bei verschiedenen Antibiotika von entscheidender Bedeutung sein. In dieser Arbeit wurden die in unserer Klinik routinemäßig verwendete Kombination aus Cefotiam und Metronidazol gegen zwei Vertreter aus der Gruppe der Chinolone getestet. Dafür erfolgte eine Einteilung der Patienten in drei Untersuchungsgruppen und eine Messwerterfassung nach dem oben geschilderten Verfahren.

#### 4.1.2 Endotoxin- und Zytokinfreisetzung nach Antibiotikagabe

$\beta$ -Lactam-Antibiotika, zu denen Cefotiam zählt, führen durch ihre Interaktion mit penicillinbindenden Proteinen in der zytoplasmatischen Membran zu einer Hemmung der normalen Zellwandsynthese. Die meisten Cephalosporine der 3. Generation bewirken auf diese Weise eine Filamentbildung der Bakterien. Dabei kommt es zu einer Verlängerung der Zellen, ohne dass die für die Zellteilung erforderlichen Septen gebildet werden können. Auf diese Weise entwickelt sich eine große bakterielle Zellmasse, die eine beträchtliche Endotoxinfreisetzung erst möglich macht. Das Ausmaß der Endotoxinfreisetzung hängt auch von der Affinität der einzelnen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika zu verschiedenen spezifischen penicillinbindenden Proteinen ab. Das PBP-3-spezifische Ceftazidim produziert zum Beispiel mehr freies Endotoxin als das PBP-2-spezifische Imipenem, das auch nur zu einer sehr geringen Filamentbildung führt.<sup>51, 52, 53</sup>

---

<sup>50</sup> HOLZHEIMER R.G., HIRTH J.F. et al., 1996

<sup>51</sup> DOFFERHOFF A.S., NIJLAND J.H., et al., 1991

Fluorochinolone entfalten ihre bakterizide Wirkung durch eine Hemmung der bakteriellen DNA-Gyrase, die für die Struktur und damit auch für die Funktion der bakteriellen DNA von entscheidender Bedeutung ist. Fluorochinolone verfügen über eine schnelle bakterizide Wirkung und führen nur zu einer minimalen Filamentbildung. Aus diesen Überlegungen heraus war anzunehmen, dass die Anwendung von Fluorochinolonen eine deutlich geringere Endotoxinfreisetzung zur Folge hat als die Behandlung mit Antibiotika, die auf die Zellwandsynthese wirken.<sup>54, 55, 56</sup>

#### 4.1.3 Endotoxin-Bestimmung

Der kinetische LAL-Assay erwies als sehr sensitives Verfahren mit hohen Sorgfaltsansprüchen an Probengewinnung und Probenverarbeitung. Der Vergleich der für jeden Patienten bestimmten präoperativen Ausgangswerte am Tag vor der Operation und direkt vor Antibiotikagabe ergab reproduzierbar stabile Basalwerte, die als 100%-Marke für die prozent-relativierte Darstellung festgelegt wurden.

Im Vergleich zu anderen Meßmethoden für LPS zeigte Trautmann<sup>57</sup>, dass der Limulus Amöbozyten Lysat Test mit seiner plausiblen Kinetik der Bestimmung durch ELISA und monoklonalen Antikörpern sowie der indirekten Messwertgewinnung über eine LPS-getriggerte TNF- $\alpha$ -Freisetzung bezüglich Präzision der Ergebnisse überlegen ist.

#### 4.2 Perioperatives Immunmonitoring unkomplizierter Verläufe

Zur Dokumentation der unkomplizierten postoperativen Verläufe kann retrospektiv bemerkt werden, dass keiner der 34 untersuchten Patienten während seines postoperativen stationären Aufenthalts eine Re-Operation aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz oder anderer Komplikationen erhielt. Ohne Ausnahme konnte bei allen ein dosierter und kontrollierter Kostaufbau durchgeführt werden.

Auf der anderen Seite wurden charakteristische Zeichen der Akut-Phase-Reaktion als systemischer Reaktion des Körpers auf Entzündung, Trauma oder Infektion wie

---

<sup>52</sup> JACKSON J.J., KROPP H., 1992

<sup>53</sup> NEU H.C., 1985

<sup>54</sup> HURLEY J.C., LOUIS W.J., et al., 1991

<sup>55</sup> SIMON D.M., KOENIG G., et al., 1991

<sup>56</sup> WALKER R.C., WRIGHT A.J., 1991



Fieber, Leukozytose und die vermehrte Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen, z. B. CRP als kontra-inflammatorischer Kontrollwert, untersucht.

Bei Leukozyten, CRP und Körpertemperatur wurden bei den 34 Patienten Ausgangswerte im Normbereich der einzelnen Parameter festgestellt.

Bezüglich der Leukozyten konnte ein leichter Anstieg am ersten postoperativen Tag festgestellt werden, der aber bereits am folgenden Tag rückläufig war und nie die Grenze von 10000 Leukozyten/  $\mu$ l überschritt.

Der Verlauf der mittleren Körpertemperaturkurve, die wie die Leukozytenzahl bis zum fünften Tag nach der Operation erfasst wurde, zeigte konstant subfebrile Werte, deren Mittelwert nie jenseits von 38,0°C lag.

Beim C-reaktiven Protein als Vertreter der Akut-Phase-Proteine im Routinelabor war am Folgetag des Eingriffs erwartungsgemäß ein Anstieg als reaktive Veränderung nach der chirurgische Intervention zu beobachten, der nach einem Maximalwert von 16,81 mg/ l am zweiten postoperativen Tag am Ende des Beobachtungszeitraums tendenziell fiel.

Nach den im klinischen Alltag zur Verfügung stehenden Entzündungs- und Komplikationsparametern verhielten sich die untersuchten Patienten demnach völlig unauffällig.

Die bei den drei Parametern festgestellte geringe und im Verlauf nahezu konstante Standardabweichung der Mittelwerte spricht für die Reliabilität dieser Routineuntersuchungen.

Die Ausschüttung von Lipopolysacchariden durch Bakterien in vitro zum Beispiel bei exponentiellem Wachstum, bei Nährstoffmangel oder nach hitzeinduzierter Zellyse ist seit langem bekannt. In mehreren Experimenten und klinischen Beobachtungen in vivo und in vitro konnte zusätzlich eine Endotoxinfreisetzung als Folge von antibakteriellen Wirkungen nachgewiesen werden.<sup>58, 59, 60, 61</sup> Die mit Bakterienzelluntergang verknüpfte Freisetzung von LPS löst antibiotikainduziert oder im Rahmen schwerer Entzündungen, Traumata oder einer Sepsis eine Kaskade an immunologischen und letztlich klinischen Reaktionen im menschlichen Körper aus.

---

<sup>57</sup> TRAUTMANN M., HEINEMANN M., et al., 1999

<sup>58</sup> GOTTO H., NAKAMURA S., 1980

<sup>59</sup> COHEN J., MCCONNELL J.S., 1986

<sup>60</sup> SHENEP J., BARTON R.P. et al., 1985

<sup>61</sup> ROKKE O., REVHAUG A. et al., 1988

Nach der LPS-Freisetzung erfolgt über die spezifische Bindung an die löslichen Proteine LBP und BPI. Während BPI durch Komplexbildung die Wirkungen von LPS am CD 14-Rezeptor der Makrophagen blockiert, wird über lösliche LPS-LBP-Komplexe und Andockung an Makrophagen über membranständige CD 14-Rezeptoren eine anschließende TNF- und Il-1-Freisetzung vermittelt. Dies hat eine indirekte Aktivierung von Endothelzellen zur Folge. Als direkte Aktivierung von Endothelzellen bezeichnet man die LBP-vermittelte Bildung eines freien LPS-sCD14-Komplexes und dessen direkte Bindung an Endothelzellen. Durch die Aktivierung von Makrophagen wird bei der indirekten Aktivierung durch Produktion und Abgabe von Zytokinen, Komplementkomponenten und proteolytischen Enzymen das Ausmaß der Entzündungsreaktion bestimmt. Durch die Ausschüttung von Zytokinen und anderen Mediatoren kann der Circulus vitiosus der Entzündungsmediatorenkaskade entweder aufrechterhalten oder bei Überwiegen der kontra-(Il-4, Il-10, TNF-R) im Gegensatz zu den proinflammatorischen (TNF- $\alpha$ , Il-1, Il-6, Il-12, PCT) Mediatoren gestoppt werden.<sup>62</sup> Daher erscheint es naheliegend, aufgrund der Beobachtung dieser Parameter prä- und postoperativ gegebenenfalls Schlüsse über den Verlauf einer Entzündungsreaktion ziehen zu können. Inwieweit prädiktive Aussagen mit den untersuchten Parametern möglich sind, lässt sich aufgrund der Betrachtung komplikationsloser Fälle allein nicht beurteilen. Dazu sind Vergleiche mit komplizierten Krankheitsverläufen nötig.

Bei den in dieser Arbeit ausgewählten Parametern ergab sich nun folgender perioperativer Verlauf:

Im Rahmen der antibiotikainduzierten Endotoxämie erreicht die LPS-Konzentration im unkomplizierten Verlauf eine maximale Ausschüttung bereits intraoperativ, wenige Stunden nach Applikation. Im Vergleich zur bei uns nach zwei Stunden nach Antibiotika-Gabe gemessenen höchsten Konzentration ist bereits am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag ein deutlicher Abfall zu dokumentieren. Eine gegenüber einem intraoperativ bestimmten Wert erhöhte Endotoxinkonzentration am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag könnte daher bereits ein Hinweis auf eine veränderte Situation gegenüber einem unkomplizierten Verlauf darstellen.

Bei der Bestimmung der TNF-Rezeptor-Konzentration im Serum als kontraentzündlichem Parameter ergab sich nach unveränderten Messwerten am

---

<sup>62</sup> HOLZHEIMER R.G., 1996

Messzeitpunkt acht Stunden nach Beginn der Antibiose ein Anstieg um 190% gegenüber den vorausgegangenen Messungen, der statistisch jedoch unauffällig ohne Signifikanz bleibt. Über den weiteren Beobachtungszeitraum des dritten postoperativen Tages hinaus persistiert der Serum-Spiegel ohne eindeutige Tendenz auf einem gegenüber präoperativ erhöhtem Niveau. Dies lässt sich im Zusammenspiel mit Interleukin 10 erklären.

Interleukin 10 als kontrainflammatorischer Faktor zeigt ebenso wie TNF-R eine Konzentrationsspitze acht Stunden nach Antibiotikaapplikation, um dann allerdings bereits am ersten postoperativen Tag deutlich abzufallen und am letzten Messzeitpunkt nahezu Ausgangswerte zu erreichen. Wie bei TNF-R erweist sich der zeitliche Verlauf der Il-10-Meßwerte frei von statistisch signifikanten Veränderungen. Das LPS-induziert gebildete Il10 wirkt als potenter „Down-Regulator“ für die TNF $\alpha$ -Produktion. Damit erklärt sich der gegenregulatorische Charakter von Il 10 zu TNF $\alpha$  und die durch den Abfall der Interleukin 10-Konzentration konsekutiv erhöhte Plasmakonzentration des TNF-Rezeptors.<sup>63, 64</sup>

Procalcitonin, neben Endotoxin als proinflammatorischer Marker getestet, erreicht in unserer Messreihe am ersten postoperativen Tag seine höchste gemessene Serum-Konzentration. Bis zum dritten postoperativen Tag erfährt der PCT-Mittelwert einen Rückgang auf den Betrag am Tag der Operation acht Stunden nach der Antibiose. Die Procalcitonin-Konzentration überschreitet bei den dokumentierten komplikationslosen Verläufen den in der Literatur bei unkomplizierten Fällen beobachteten Durchschnittswert nicht und weist auch in der statistischen Untersuchung keine signifikante Erhöhung auf.

Aufgrund der untersuchten klinisch unauffälligen Verläufe lässt sich feststellen, dass unter diesen Bedingungen bei der Betrachtung der Mittelwerte aller 34 Patienten nach einer „single shot Antibiotikaprophylaxe“ in der statistischen Prüfung weder die proinflammatorischen, Endotoxin und PCT, noch die kontrainflammatorischen Parameter, TNF-R und Il-10, einen signifikanten Anstieg verzeichnen.

### 4.3 Antibiotika-spezifische Endotoxinausschüttung in vivo

Weiterhin fallen bei differenzierten Betrachtung der Endotoxinfreisetzung durch die verschiedenen Antibiotikagruppen deutliche Unterschiede auf. Die durch die

---

<sup>63</sup> MARCHANT A., DEVIERE J., et al., 1994

Cefotiam/Metronidazol-Gruppe induzierten Endotoxinfreisetzungen erreichen zwei Stunden nach AB-Gabe den 14-fachen Wert gegenüber den beiden Chinolonen. Bei der Cephalosporin-Metronidazol-Kombination lässt sich dieser Konzentrationsanstieg statistisch signifikant nachweisen, während dies bei den Chinolonen nicht der Fall ist. Damit lassen sich die in-vivo-Beobachtungen mit der Zusammenstellung von Periti und seinen Mitarbeitern zur Deckung bringen, die für Cefotiam und die Chinolone folgende Eigenschaften wiedergibt: <sup>65</sup>

Cefotiam gehört zu dem PBP-3-selektiven Cephalosporinen. Für diese Wirkstoffgruppe ist ein postantibiotischer Effekt (PAE) weniger als zwei Stunden beschrieben. Der postantibiotische Effekt gibt den Zeitraum an, den die zellwandveränderten Bakterien benötigen, um zu einem normalen Zellstoffwechsel und -wachstum zurückzukehren. <sup>66</sup> Ein kurzer PAE entspricht einer vornehmlich bakteriostatischen Wirkung. Durch die Cefotiam-Wirkung werden die Bakterien zur Ausbildung langer, unseptierter filamentärer Zellformen gezwungen. Weiterhin wird diesem Wirkstoff die Induktion einer signifikanten Endotoxinfreisetzung und das Fehlen einer endotoxinneutralisierenden Kapazität zugeschrieben.

Demgegenüber geht der Autor bei Fluorochinolonen von einem postantibiotischen Effekt von mehr als zwei Stunden aus. Dabei werden antibiotikainduziert kurze Filamente als Bakterienstrukturen gebildet. Die Induktion der Endotoxinfreisetzung kann nur in äußerst geringem Maße beobachtet werden und gleichzeitig ist für diese Wirkstoffgruppe eine endotoxinneutralisierende Aktivität nachgewiesen.

Die Ursache für die vermehrte Endotoxinausschüttung durch die Cefotiam/Metronidazol-Kombination lässt sich anhand des Wirkungsmechanismus der Antibiotika an der Bakterienzellwand erklären.

PBP-3-selektive Antibiotika, zu denen Cefotiam gezählt wird, rufen durch Behinderung der planmäßigen Septenbildung, die zur korrekten Zellverdopplung nötig ist, eine Längenzunahme der Bakterien ohne einen Teilungsprozess hervor. Die Folge sind lange filamentäre Formationen nichtseptierter gram-negativer Stäbe und große runde Zellen mit zahlreichen intrazellulären Unterteilungen bei gram-positiven Kokken. Diese Unfähigkeit zur korrekten Zellteilung führt bei den Bakterien zu unkontrolliertem Wachstum und einer deutlichen Zunahme der Biomasse. Dadurch werden bei der folgenden Zellyse große Mengen von freien endotoxischen

---

<sup>64</sup> MARCHANT A., ALEGRE M.L., et al., 1995

<sup>65</sup> PERITI P., MAZZEI T. et al., 1998

<sup>66</sup> HANBERGER H., NILSSON L.E., et al., 1990

Bakterienbestandteilen freigesetzt.<sup>67</sup> Die vornehmliche Bindung der Cephalosporine an nur ein Penicillin-bindendes Protein erklärt die primär bakteriostatische Wirkung mit anschließend verhältnismäßig langsamem Untergang der Bakterien. Nur die gleichzeitige Inaktivierung der drei essentiellen Penicillin-bindenden Proteine als primären Effekt hat den sofortigen Zelltod zur Folge.<sup>68</sup>

Wie Kirikae und Nakano in ihren Arbeiten<sup>69</sup> dargestellt haben, korreliert die Ausbildung langer Filamente unter Antibiotikaeinfluss mit einem kurzen, nicht-dosis-abhängigem PAE und schwachen initialem Zellsterben.

Demgegenüber induzieren Antibiotika, die vornehmlich Sphäroblasten oder Filamente mit Blasenformationen erzeugen, einen langen PAE und einen starken und schnellen Zelltod.<sup>70</sup> Dies ist bei der Wirkstoffgruppe der Gyrasehemmer der Fall. Die geringen Endotoxinfreisetzung, wie sie bei den Fluorochinolonen in dieser Arbeit in vivo und bei anderen Experimenten in vitro beobachtet werden konnten, können durch eine schnelle bakterizide Wirkung erklärt werden, die eine Zunahme der Zellgesamtmasse verhindert.<sup>71, 72, 73, 74</sup> Die bakterizide Wirkung entfalten sie durch Hemmung der bakteriellen DNA-Gyrase. Die Folge ist nur eine minimale Filamentbildung und damit eine deutlich geringere Endotoxinfreisetzung als bei Antibiotika, die auf die Zellwandbiosynthese wirken.<sup>75, 76, 77</sup>

#### 4.4 Zusammenfassung

Die Eignung der untersuchten Parameter zur Früherkennung von postoperativen Komplikationen lässt sich aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse nicht beantworten. Dazu müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um zu zeigen, wie sich die einzelnen Parameter im Fall komplizierter klinischer Verläufe verhalten. Nötig sind breiter angelegte Studien mit größeren Fallzahlen unter Einbeziehung komplikationsbehafteter Fälle.

---

<sup>67</sup> GEMMEL C., LORIAN V., 1996

<sup>68</sup> SATTA G., CORNAGLIA G., et al., 1995

<sup>69</sup> KIRIKAE T., NAKANO M. et al., 1997

<sup>70</sup> HANBERGER H., NILSSON L.E., et al., 1990

<sup>71</sup> JACKSON J.J., KROOP H., 1992

<sup>72</sup> PRINS J.M., VAN DEVENTER S.J.H. et al., 1994

<sup>73</sup> DOFFERHOF A.S., ESSELINK M.T. et al., 1991

<sup>74</sup> VAN DER BERG C., DE NEELING A.J., et al., 1992

<sup>75</sup> HURLEY J.C., LOUIS W.J., et al., 1991

<sup>76</sup> SIMON D.M., KOENIG G., et al., 1991

<sup>77</sup> WALKER R.C., WRIGHT A.J., 1991

Ganz deutlich wird aufgrund dieser Arbeit aber auch, dass für Endotoxin als Früherkennungsparameter die differenzierte Auswahl des applizierten Antibiotikums für die spätere Aussagekraft eine entscheidende Rolle spielt. Aus heutiger Sicht ist zur Einschätzung der Aussagekraft der LPS-Plasmakonzentration aufgrund großer interindividueller Schwankungsbreiten des Endotoxinspiegels eine Verlaufskontrolle mit einem personenspezifischen Ausgangswert zu empfehlen.

Bereits bekannt ist die Bedeutung eines geeigneten Antibiotikums zum Beispiel bei Sepsis gefährdeten Intensivpatienten. Das Risiko eines septischen Schocks bei einem Risikopatienten ist abhängig von der Konstitution und der Immunkompetenz des Betroffenen und der Größenordnung der Bakterienlast, die die Wirksamkeit der Antibiotikabehandlung beeinflussen kann. In diesen Fällen kann es von entscheidender Bedeutung sein, antimikrobielle Substanzen zu verwenden, die schnell und vornehmlich in ihrer Wandstruktur geschwächte Zellen und Sphäroblasten induzieren und damit schnell bakterizid wirken.

Mit dem verwendeten Modell lässt sich die Kinetik von pro- und kontraentzündlichen Serumparametern der ersten drei postoperativen Tage im komplikationslosen Verlauf als Basiswissen dokumentieren.

Ob in der Grauphase der ersten postoperativen Tage, in der weder bildgebende Verfahren noch das Drainagesekret richtungsweisende Informationen geben, ein geeignetes perioperatives Immunmonitoring von Serumparametern als Spiegelbild der Immunantwort den behandelnden Chirurgen oder Intensivmedizinerinnen ein frühes Fenster zu infektiösen Komplikationen öffnen kann, lässt sich erst nach der systematischen und detaillierten Analyse vieler komplizierter Verläufe beurteilen.

## 5 ANHANG

### 5.1 Wertetabellen

Leukozyten /  $\mu\text{l}$

Patient	Präop. Tag	Op.- Tag	1. p.o. Tag	2. p.o. Tag	3. p.o. Tag	4. p.o. Tag	5. p.o. Tag	Präop. Tag
Levofloxacin 1	8300		10500	10500				8300
Levofloxacin 2	6300	6000	10800		9300	6900		6300
Levofloxacin 3	7600		9800		11100			7600
Levofloxacin 4	5600		5800		5500		9600	5600
Levofloxacin 5	10400		14500		11100			10400
Levofloxacin 6							13800	
Levofloxacin 8		7500	10300	10000	9300	7100		
Levofloxacin 9	1900			4400	3800		4500	1900
Levofloxacin 10	5100	6600		10900				5100
Trovafloxacin 1		9300	12800	11800				
Trovafloxacin 2	4700	4000	7800	8000	1800		4200	4700
Trovafloxacin 3	3800		7700				7600	3800
Trovafloxacin 4	5200	2900	5700	7800	7000			5200
Trovafloxacin 6	9800	8600	12500			9500		9800
Trovafloxacin 7		9600	11300	10200	11300	12100	10300	
Trovafloxacin 8	7000		9200	8500	8100		4900	7000
Trovafloxacin 9	7000		10200				7400	7000
Trovafloxacin 10	5200	5200	11600		7600			5200
Cefotiam/ Metronidazol 1	7100	9600	7200	6900	7500	6300	7000	7100
Cefotiam/ Metronidazol 2	5500	9800	5400	2300	3200	5100	5400	5500
Cefotiam/ Metronidazol 3	4100	18000	15600	10200			5300	4100
Cefotiam/ Metronidazol 4	5000	7400	7700			7300	5100	5000
Cefotiam/ Metronidazol 6	6400		9200			5900		6400
Cefotiam/ Metronidazol 7	9200		8600	9100	12200	11100	8900	9200
Cefotiam/ Metronidazol 8	6400	7400	9800	12400		7100	8300	6400
Cefotiam/ Metronidazol 9	12600		7800	11200	8600	8900		12600
Cefotiam/ Metronidazol 10	6100	8000	8300	9500	8200		7200	6100
Cefotiam/ Metronidazol 11	6100	12700	11400					6100
Cefotiam/ Metronidazol 12	7200	12400	14000		10400		13100	7200
Cefotiam/ Metronidazol 13	5000	4200	5700	9400	9800	9200	7600	5000
Zeitpunkt	Präop. Tag	Op.- Tag	1. p.o. Tag	2. p.o. Tag	3. p.o. Tag	4. p.o. Tag	5. p.o. Tag	Präop. Tag
Mittelwert	6485	8289	9674	9006	8100	8042	7659	6485
Standardabweichung	2200	3509	2695	2515	2859	2040	2739	2200

## Körpertemperatur in °C

Patient	Präop. Tag	Op.- Tag	1. p.o. Tag	2. p.o. Tag	3. p.o. Tag	4. p.o. Tag	5. p.o. Tag	Präop. Tag
Levofloxacin 1	36,2		37,6	37,6	37,2	36,4	38,2	36,2
Levofloxacin 2	36,2	36,4	38,8	38,0	37,3	37,0	37,2	36,2
Levofloxacin 3	36,6	36,6	36,8	37,2	37,2	37,2	37,2	36,6
Levofloxacin 4	37,0	36,0	36,8			37,4	37,6	37,0
Levofloxacin 5	38,0	37,4	37,2	37,4	37,2	37,4	37,0	38,0
Levofloxacin 6						37,8	38,2	
Levofloxacin 8		38,8	37,2	37,4	37,6	37,2	36,0	
Levofloxacin 9	36,6	36,0	37,2	36,0	37,8	37,8	37,4	36,6
Levofloxacin 10	36,4	36,4	36,8	37,4	38,4	37,6	37,6	36,4
Trovafloxacin 1	37,6	37,4		37,4	36,6	36,8	37,6	37,6
Trovafloxacin 2	36,8	37,0	37,2	37,2	37,2	37,4	37,2	36,8
Trovafloxacin 3	36,4	36,6	37,6	37,6	37,6	36,8	36,8	36,4
Trovafloxacin 4	36,6	36,0		38,0	38,0	37,0	37,4	36,6
Trovafloxacin 6	37,0	37,6	36,4	37,0	36,8	38,0	37,0	37,0
Trovafloxacin 7	37,2	37,4	39,0	38,3	37,6	37,8	37,8	37,2
Trovafloxacin 8	37,4	37,2	36,8	36,6	38,4	37,8	39,4	37,4
Trovafloxacin 9	36,8	36,8	37,2	37,2	36,8	35,8	37	36,8
Trovafloxacin 10	36,8		38,1	37,6	37,6	36,2	37,2	36,8
Cefotiam/ Metronidazol 1	36,6	37,0	36,6	37,0	38,4	38,0	37,6	36,6
Cefotiam/ Metronidazol 2	36,8	37,8	37,5	37,0	37,6	37,2	37,5	36,8
Cefotiam/ Metronidazol 3	36,2	36,8	37,2	36,8	36,8	36,4	36,4	36,2
Cefotiam/ Metronidazol 4	36,8	37,6	36,8	37,8	38,0	37,6	37,6	36,8
Cefotiam/ Metronidazol 6	36,8	38,0	38,4	38,2	38,3	37,2	37,2	36,8
Cefotiam/ Metronidazol 7	37,2	36,8	36,8	38,9	38,7	37,4	37,0	37,2
Cefotiam/ Metronidazol 8	37,6	37,4		37,4	36,8	36,8	37,4	37,6
Cefotiam/ Metronidazol 9	37,4	37,0			36,2	37,2	37,8	37,4
Cefotiam/ Metronidazol 10	36,4	37,2	38,1	37,4	37,3	36,8	38,0	36,4
Cefotiam/ Metronidazol 11	36,8	37,3	37,4	37,0	37,2	37,0	37,2	36,8
Cefotiam/ Metronidazol 12	36,4	36,4	36,2	37,0	36,6	36,8	38,2	36,4
Cefotiam/ Metronidazol 13	36,2	38,0	37,4	37,6	37,2	36,6		36,2
Zeitpunkt	Präop. Tag	Op.- Tag	1. p.o. Tag	2. p.o. Tag	3. p.o. Tag	4. p.o. Tag	5. p.o. Tag	Präop. Tag
Mittelwert	36,8	37,1	37,3	37,4	37,4	37,1	37,4	36,8
Standardabweichung	0,5	0,7	0,7	0,6	0,6	0,5	0,6	0,5



## C-reaktives Protein in mg/dl

Patient	A	B	C	D	E	F	G	H
Levofloxacin 1	0,36	0,67	0,51	0,53	9,72	10,23	12,04	6,80
Levofloxacin 2	0,18	0,27	0,22	0,16	0,92	15,63	22,01	18,24
Levofloxacin 3	0,26	0,94	0,65	0,76		11,05	17,50	15,30
Levofloxacin 4		3,12	2,85	2,40	5,36	19,86	18,54	14,48
Levofloxacin 5	0,10	0,05	0,05	0,05	0,60	11,37	13,87	8,65
Levofloxacin 6		0,38	0,37	0,39	0,56	16,57	17,37	9,44
Levofloxacin 7	6,74	6,37	5,42	4,47	4,55	21,20	22,98	25,25
Levofloxacin 8	0,46	0,38	0,39	0,34	1,16	13,10	19,31	21,34
Levofloxacin 9	0,23	0,19	0,21	0,14	0,34	9,50	17,23	17,73
Levofloxacin 10	0,85	0,95	0,96	0,79	0,97	22,20	17,67	12,64
Trovafloxacin 1	1,11	1,08	0,93	0,89	1,13	16,56	24,81	22,84
Trovafloxacin 2	5,61	5,65	4,61	3,53	3,88	13,81	23,02	20,99
Trovafloxacin 3	0,18	0,13	0,12	0,14	0,67	13,57	17,68	
Trovafloxacin 4	7,47	5,29	3,99	4,08	4,33	23,10	28,09	25,62
Trovafloxacin 5	0,28	0,17	0,15	0,15	0,65	12,84	17,27	12,08
Trovafloxacin 6	0,16	0,09	0,10	0,09	0,54	18,06	24,80	17,62
Trovafloxacin 7	0,23	0,16	0,15	0,16	0,53	8,07	18,68	15,53
Trovafloxacin 8	0,74	1,26	1,08	0,93	1,17	7,04	9,86	6,69
Trovafloxacin 9	0,33	0,27	0,15	0,17	0,67	19,64	24,25	18,97
Trovafloxacin 10	1,93	1,32	1,18	1,39	2,65	17,44	18,82	17,63
Cefotiam/ Metronidazol 1	0,15							
Cefotiam/ Metronidazol 2	0,32	0,21	0,20	0,15	0,59			
Cefotiam/ Metronidazol 3	0,02		0,04	0,03	0,25	8,86		
Cefotiam/ Metronidazol 4	0,28	0,16	0,16	0,09	4,57			
Cefotiam/ Metronidazol 5	1,32		0,92	0,74	0,76	9,57	11,35	8,37
Cefotiam/ Metronidazol 6	0,12	0,22	0,13	0,17	0,86	8,42	15,34	5,91
Cefotiam/ Metronidazol 7		1,66	1,16	1,41		11,07		
Cefotiam/ Metronidazol 8	0,83	1,15	1,13	1,13	1,55	12,12	12,48	8,31
Cefotiam/ Metronidazol 9	0,15	0,21	0,21	0,14	0,50	8,21	14,68	10,01
Cefotiam/ Metronidazol 10	0,28	0,41	0,31	0,23	0,57	2,88	7,72	8,24
Cefotiam/ Metronidazol 11	0,08	0,40	0,22	1,14	0,79	0,69	0,50	0,17
Cefotiam/ Metronidazol 12		0,31	0,23	0,27	0,28	10,60	20,99	16,29
Cefotiam/ Metronidazol 13	0,08	0,08	11,03	19,93		11,41	15,75	1,26
Cefotiam/ Metronidazol 14	0,78	0,63	0,34	0,25	0,26	13,68	7,65	9,08
Zeitpunkt	A	B	C	D	E	F	G	H
Mittelwert	1,05	1,10	1,22	1,43	1,71	12,85	16,97	13,41
Standardabweichung	1,91	1,65	2,18	3,46	2,09	5,23	5,93	6,66

Procalcitonin in ng/ ml

Patient	A	B	C	D	E	F	G	H
Levofloxacin 1	0,30	0,10	0,20	0,20	0,20	0,30	0,30	0,30
Levofloxacin 2	0,20	0,20	0,20	0,20	0,30	0,30	0,40	0,30
Levofloxacin 3	0,30	0,20	0,20	0,10	0,70	0,80	0,70	0,50
Levofloxacin 4	0,20	0,20	0,20	0,20	0,60	1,10	0,70	0,30
Levofloxacin 5			0,30	0,10	0,40	0,40	0,40	0,30
Levofloxacin 6	0,10	0,10	0,10	0,10	0,30	0,60	0,30	0,20
Levofloxacin 7	0,20	0,30	0,10	0,10		0,20	0,20	0,20
Levofloxacin 8		0,10	0,10	0,20	0,10	1,40	1,00	0,40
Levofloxacin 9	0,50	0,40	0,50	0,40	0,60	7,70	5,70	3,20
Levofloxacin 10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,40	1,00	0,90	0,40
Trovafloxacin 1	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,40	0,30	0,30
Trovafloxacin 2	0,01	0,01	0,01	0,01	0,10	0,50	0,40	0,30
Trovafloxacin 3	0,01	0,01	0,01	0,01	0,10	0,40	0,30	0,10
Trovafloxacin 4	0,10	0,01	0,01	0,01	0,10	0,60	0,30	0,10
Trovafloxacin 5	0,10	0,10	0,10	0,10	0,20	0,30	0,60	0,20
Trovafloxacin 6	0,30	0,30	0,40	0,40	0,50	1,90	1,00	0,40
Trovafloxacin 7	0,40	0,40	0,40	0,40	0,60	1,50	1,00	0,60
Trovafloxacin 8	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,30	0,30	0,10
Trovafloxacin 9	0,20	0,20	0,20	0,30	0,30	0,50	0,50	0,30
Trovafloxacin 10	0,20	0,20	0,20	0,30	0,40	2,30	1,20	0,60
Cefotiam/ Metronidazol 2	0,18	0,20	0,23	0,26	0,20	0,61	0,33	0,24
Cefotiam/ Metronidazol 4	0,23	0,15	0,16	0,18	0,17	0,26	0,38	
Cefotiam/ Metronidazol 5	0,14	0,16	0,13	0,15	1,43	2,06		
Cefotiam/ Metronidazol 6	0,12		0,21	0,19	0,22	1,07	0,62	0,38
Cefotiam/ Metronidazol 7	0,15	0,15	0,13	0,12	0,19	0,26	0,26	0,17
Cefotiam/ Metronidazol 8	0,13	0,47	0,59	0,96	1,42	0,37		
Cefotiam/ Metronidazol 9	0,17	0,26	0,24	0,18	0,75	1,19	0,78	0,46
Cefotiam/ Metronidazol 10	0,20	0,30	0,60	0,30	0,60	1,70	1,20	0,90
Cefotiam/ Metronidazol 11	0,19	0,15	0,18	0,16	0,31	0,56	0,63	0,35
Cefotiam/ Metronidazol 12	0,25	0,21	0,25	0,24	0,26	0,95	0,56	0,53
Cefotiam/ Metronidazol 13	0,22	0,19	0,25	0,24	0,26	0,95	0,56	0,53
Cefotiam/ Metronidazol 14	0,10	0,10	0,10	0,10		1,67	1,19	0,46
Zeitpunkt	A	B	C	D	E	F	G	H
Mittelwert	0,19	0,19	0,21	0,21	0,40	1,07	0,77	0,45
Standardabweichung	0,10	0,11	0,15	0,17	0,33	1,32	0,96	0,55

TNF $\alpha$ -Rezeptor 1 in ng/ ml

Patient	A	B	C	D	E	F	G	H
Levofloxacin 1	1,40	1,40	1,50	1,80		2,80	3,40	2,50
Levofloxacin 2	2,70	2,80	2,90	3,10	6,70	4,80	6,70	5,30
Levofloxacin 3	2,30	1,80	2,20	3,20	3,70	3,50	3,60	2,80
Levofloxacin 4	1,80	1,50	1,60	1,80	4,90	3,20	2,50	2,50
Levofloxacin 5		2,90	3,00	2,90	2,70	3,10	3,10	3,00
Levofloxacin 6	1,20	1,30	1,20	1,70	2,20	2,10	2,30	2,30
Levofloxacin 7		2,10	2,50	2,30	5,00	4,90	4,50	4,50
Levofloxacin 8	3,10	2,50	2,50	2,60	3,50	3,90	4,50	3,80
Levofloxacin 9	2,20	1,80	1,70	2,20	3,80	3,40	3,60	3,30
Levofloxacin 10	2,00	2,10	1,90	1,70	2,30	3,30	4,90	4,50
Trovafloxacin 1	1,80	1,60	1,40	1,50	4,60	4,00	4,80	4,20
Trovafloxacin 2	2,40	2,10	2,30	2,80	3,30	3,70	3,40	3,20
Trovafloxacin 3	1,80	1,60	1,70	1,80	3,00	3,30	3,80	3,60
Trovafloxacin 4	2,80	2,60	2,80	3,10	4,20	5,10	3,90	4,30
Trovafloxacin 5	2,20	2,00	1,80	3,10	4,50	3,70	3,40	3,10
Trovafloxacin 6	1,70	1,60	2,10	2,80	7,40	5,60	5,80	5,60
Trovafloxacin 7	2,10	1,40	1,90	2,20	3,20	3,80	4,70	3,70
Trovafloxacin 8	2,30	2,00	1,90	2,10	6,30	5,60	6,50	6,30
Trovafloxacin 9	0,50	0,50	0,60	0,70	1,20	1,30	2,90	2,70
Trovafloxacin 10	2,80	2,90	2,70	3,50	7,60	6,00	6,30	4,90
Cefotiam/ Metronidazol 5	1,18	1,31	2,26	1,76	2,31	2,27	1,98	
Cefotiam/ Metronidazol 8	1,60	1,60	1,20	2,20	4,30	3,20	4,60	3,50
Cefotiam/ Metronidazol 10	2,10	1,50	1,80	2,20	6,10	3,60	3,30	3,40
Cefotiam/ Metronidazol 11	1,63	1,39	1,41	1,59	2,50	2,57	2,14	1,48
Cefotiam/ Metronidazol 12	1,49	1,47	1,66	1,72	3,80	2,82	3,31	2,78
Cefotiam/ Metronidazol 13	1,47	1,28	1,89	1,65		4,52	4,48	3,19
Cefotiam/ Metronidazol 14	2,80	2,20	2,40	2,50	4,90	4,80	5,10	5,40
Zeitpunkt	A	B	C	D	E	F	G	H
Mittelwert	1,97	1,82	1,96	2,24	4,16	3,74	4,06	3,69
Standardabweichung	0,60	0,56	0,56	0,65	1,64	1,12	1,27	1,13

Interleukin 10 in pg/ ml

Patient	A	B	C	D	E	F	G	H
Levofloxacin 1	0,01	0,01	0,01	0,95	4,17	1,60	0,01	0,01
Levofloxacin 2	0,01	0,01	0,01	0,01	1,69	6,39	2,82	0,01
Levofloxacin 3	0,01	0,01	0,01	1,73	0,01	0,01	0,01	0,01
Levofloxacin 4	0,01	0,01	0,01	8,02	0,83	0,01	0,01	0,08
Levofloxacin 5		0,69	0,69	1,41	0,98	0,69	0,08	0,01
Levofloxacin 6	0,39	0,01	0,01	1,41	0,83	3,92	0,54	0,01
Levofloxacin 7	0,01	0,01	0,01	0,25		0,01	0,01	0,01
Levofloxacin 8		0,01	0,01	0,68	2,48	2,23	0,01	0,01
Levofloxacin 9	7,30	10,20	8,70	9,60	15,80	9,90	14,40	15,90
Levofloxacin 10	0,01	0,95	0,01	1,08	2,84	0,50	3,81	5,11
Trovafloxacin 1	0,01	0,01	0,01	0,01	4,00	6,20	0,01	0,01
Trovafloxacin 2	0,20	0,20	0,20	0,50	6,30	3,10	0,80	0,30
Trovafloxacin 3	0,10	0,10	0,10	0,70	4,00	0,50	0,30	0,20
Trovafloxacin 4	0,40	0,30	0,40	1,20	26,20	2,30	0,20	0,50
Trovafloxacin 5	0,01	0,01	0,01	1,60	57,10	0,01	0,01	0,01
Trovafloxacin 6	0,60	0,40	0,30	0,70	2,10	0,80	0,40	0,30
Trovafloxacin 7	0,01	0,01	0,01	20,30	0,01	0,80	0,01	0,01
Trovafloxacin 8	0,01	0,01	0,01	8,60	1,20	0,01	0,01	0,01
Trovafloxacin 9	0,10	0,20	0,10	0,60	1,30	0,20	1,50	0,01
Trovafloxacin 10		0,01	0,01	0,01	3,40	0,01	1,40	0,01
Cefotiam/ Metronidazol 1	6,33		11,68	7,54	7,68	8,29	7,31	8,11
Cefotiam/ Metronidazol 2	7,92	6,11	13,84	42,09	47,64		17,29	11,55
Cefotiam/ Metronidazol 3	10,21	5,46	7,89	8,19	223,60	11,73	8,85	
Cefotiam/ Metronidazol 4	9,00	6,66	6,68	48,78	13,70	14,83	9,59	
Cefotiam/ Metronidazol 5	9,28	8,89	5,83	14,38	27,85	7,99	8,04	9,78
Cefotiam/ Metronidazol 6	9,88	11,25	8,18	17,40	9,99	9,30	8,63	
Cefotiam/ Metronidazol 7	8,43	6,81	6,75	11,32	35,30	15,01	11,61	16,11
Cefotiam/ Metronidazol 8	4,30	4,70	3,60	9,20	13,90	6,00	5,10	3,70
Cefotiam/ Metronidazol 9	3,40	1,00	0,20	1,00	3,50	15,00	7,60	6,00
Cefotiam/ Metronidazol 10		7,97	5,20	78,12	16,70	11,07	10,50	8,66
Cefotiam/ Metronidazol 11	5,54	2,92	3,26	10,89	80,37	1,15	5,39	0,96
Cefotiam/ Metronidazol 12	1,34	0,56	0,01	23,79	170,57	46,15	25,74	14,42
Cefotiam/ Metronidazol 13	0,01	0,01	0,01	2,40	13,80	2,70	0,01	0,01
Cefotiam/ Metronidazol 14	0,01	0,01	0,01	0,01		10,61	0,76	0,01
Zeitpunkt	A	B	C	D	E	F	G	H
Mittelwert	2,83	2,29	2,46	9,84	25,00	6,03	4,49	3,28
Standardabweichung	3,74	3,45	3,84	16,41	48,48	8,62	6,02	5,18

Prozentrelativierte Endotoxinwerte (in %)

Patient	A	B	C	D	E	F	G	H
Levofloxacin 1	100	100	100	100	100	2800	100	100
Levofloxacin 2	100	100	100	100	100		100	100
Levofloxacin 3	100	100	100	100	2700	100	100	100
Levofloxacin 4	100	100	100	100	100	100	100	100
Levofloxacin 5	100	100		100	100	100	100	100
Levofloxacin 6	100	100	2650	100	100	100	100	100
Levofloxacin 7	100	100	100	100	100	100	100	100
Levofloxacin 8	100	100	100	100	100	100	100	100
Levofloxacin 9	100	100	100	100	100	2250	100	100
Levofloxacin 10	100	100	2650	100	100	100	100	100
Trovafloxacin 1	100	100	100	100	100	100	100	100
Trovafloxacin 2	100	100	100	100		100	100	100
Trovafloxacin 3	100	100	100	100	100	4200	100	100
Trovafloxacin 4	100	100	100	100	100	100	100	100
Trovafloxacin 5	100	100	100	100		100	100	100
Trovafloxacin 6	100	100	100	100		2950	100	100
Trovafloxacin 7	100	100	600	1450	2200	100	100	100
Trovafloxacin 8	100	100	100	100	2500	100	100	100
Trovafloxacin 9	100	100	100	100	850	100	100	100
Trovafloxacin 10	100	100	100	1150	100	100	100	100
Cefotiam/ Metronidazol 1	19	181	67	74	167	296	141	244
Cefotiam/ Metronidazol 2	100	100	100	100	100	100	100	100
Cefotiam/ Metronidazol 3	125	75	1425	175	458	1133	233	42
Cefotiam/ Metronidazol 4	100	100	8044	26633		19778	8922	3600
Cefotiam/ Metronidazol 5	100	100	800	1850	200	100	100	100
Cefotiam/ Metronidazol 6	60	140	70	310	330	290	700	290
Cefotiam/ Metronidazol 7	77	123	200	123	77	77	77	77
Cefotiam/ Metronidazol 8		100	6200	5200	3800		1600	100
Cefotiam/ Metronidazol 9	100	100	4600	3400		100	100	
Cefotiam/ Metronidazol 10	100	100	5400	4600	420	100		100
Cefotiam/ Metronidazol 11	100	100	100	40	100	1000		
Cefotiam/ Metronidazol 12	100	100	6600	5200	4400	360	460	120
Cefotiam/ Metronidazol 13	100	100	11200	9800	1360	4200	720	100
Cefotiam/ Metronidazol 14		100	5800	11400	1160	260	60	180
Zeitpunkt	A	B	C	D	E	F	G	H
Mittelwert	96	104	1761	2156	763	1297	475	220
Standardabweichung	17	16	2866	5062	1174	3523	1546	609

## 5.2 Abkürzungsverzeichnis

BPI	Bactericidal/ Permeability Increasing Protein
CRP	C-reaktives Protein
ET	Endotoxin
i.a.	intraarteriell
i.v.	intravenös
Il-10	Interleukin 10
LAL	Limulus Amöbozyten Lysat
LBP	Lipopolysaccharide Binding Protein
LPS	Lipopolysaccharid
mg/ l	Milligramm pro Liter
ng/ ml	Nanogramm pro Milliliter
PAE	Postantibiotischer Effekt
PCT	Procalcitonin
pg/ ml	Picogramm pro Milliliter
pNA	para-Nitroanilin
TNF $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor $\alpha$
TNF $\alpha$ -R	Tumor Nekrose Faktor $\alpha$ -Rezeptor
U/ ml	Units pro Milliliter = Einheiten pro Milliliter
ZVK	Zentraler Venenkatheter
EASIA	Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay

### 5.3 Literaturverzeichnis

BONITHON-KOPP C., BENHAMICHE A.M. (1999): Are there several colorectal cancers? Epidemiological data. *Europ J Cancer Prevention*; 8, 3-12

BOXMA H., BROEKHUIZEN, PATKA P., OOSTING H. (1996): Randomised controlled trial of single-shot prophylaxis in surgical treatment of closed fracture: the Dutch Trauma Trail. *The Lancet*. 347; 1133-1137

CLASSEN D.C., SCOTT E.R., PESTOTNIK S.L., HORN S.D., MENLOVE R.L., BURKE J.P. (1992): The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infections. *N. Engl. J. Med.* 326, 281-286

COHEN J., MCCONNELL J.S. (1986): Release of endotoxin from bacteria exposed to ciprofloxacin and its prevention with polymyxin B. *Eur J Clin Microbiol*; 5(1): 13-17

CRUSE P., FOORD R. (1973): A five-year prospective study of 23.649 surgical wounds. *Arch. Surg.* 107, 206-210

DOFFERHOF A.S., ESSELINK M.T., DE VRIES-HOSPERS H.G., VAN ZANTEN A., WEITS J., BOM V.J., VELLENGA E. (1991): The release of endotoxin from antibiotic-treated *E. coli* and the production of tumor necrosis factor by human monocytes. *J Antimicrob Chemother*; 31: 373-384

DOFFERHOFF A.S., NIJLAND J.H., DE VRIES-HOSPERS H.G., MULDER P.O., WEITS J., BOM J.M. (1991): Effects of different types and combinations of antimicrobial agents on endotoxin release from gram-negative bacteria: an in vitro and in vivo study. *Scand. J. Infect. Dis.*; 23: 745-754

DOFFERHOFF A.S.M., BUYS J. (1995): Dose- und type-dependent antibiotic induced endotoxin release

EBENTREICH U., THIEDE A. (1998): Die perioperative Kinetik der antibiotikainduzierten Endotoxinämie. Zentralbl Chir ; 123, Suppl 3:8-13

EBENTREICH U., HOLZHEIMER R.G., STEINMETZ W.G., MASEIZIK T., THIEDE A. (1995): The clinical significance of endotoxin release in elective colorectal operations in regard to antibiotic prophylaxis. Shock; 3: Suppl 1; Abstr. 66

ESPOSITO S. (1999): Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for any surgical procedure? J. Chemother. 1999 Dec; 11(6):556-64

FISH D.N., CHOW A.T. (1997): The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet; 32(2):101-19

GABRIEL H.H.W., MÜLLER H.J., KINDERMANN W. (2002): Die Akute-Phase-Reaktion. Abteilung Sportmedizin, FSU Jena/ BAUMANN H., GAULDIE J. (1994): The acute phase response. Immunol Today; 15, 74-80

GASTINGER I., LIPPERT H., WINTER M., HELL K. (1995): Antibiotikaaanwendung bei der operativen Behandlung von 1927 Patienten mit kolorektalem Karzinom. Colo-Proctology 1, 18-26

GASTINGER I., LIPPERT H., BRANDT U., KOCH A., HELL K. (1996): Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe bei laparoskopischer und konventioneller Cholezystektomie. MIC 5, 143-149

GEMMEL C., LORIAN V. (1996): Effects of low concentrations of antibiotics on bacterial ultrastructure, virulence and susceptibility to immunodefenses: clinical significance. In: „Antibiotics in Laboratory Medicine“, Fourth Edition. Williams and Wilkins, Baltimore:397-452

GOTTO H., NAKAMURA S. (1980): Liberation of endotoxin from Escherichia coli by antibiotics. Jpn J Exp Med; 50: 35-43



HANBERGER H., NILSSON L.E., KIHLESTRÖM E., MALLER R. (1990): Postantibiotic effect of  $\beta$ -lactam antibiotics on *Escherichia coli* evaluated by bioluminescence assay of bacterial ATP. *Antimicrob Agents Chemother*; 34(1):102-106

HEIZMANN R., *Infektiologie 2000*, CD-ROM

HERBELIN A., CHATENOUD L., ROUX-LOMBARD P., DE GROOTE D., LEGENDRE C., DAYER J.M., DESCAMPS-LATSCHA B., KREIS H., BACH J.F. (1995): In vivo soluble tumor necrosis factor receptor release in OKT3-treated patients. Differential regulation of TNF-sR55 and TNF-sR75. *Transplantation*; 59(10), 1470-5

HOLZHEIMER R.G. (1996): Immunologische Aspekte der Peritonitis und des Multi-Organ-Versagens; 14-19

HOLZHEIMER R.G., HIRTHE J.F., REITH H.B., ENGELHARD W., HORAK K.H., LEPPERT R., AASEN A., CAPEL P., URBASCHEK R., KARCH H., THIEDE A. (1996): Different endotoxin release and Il-6 plasma levels after antibiotic administration in surgical care patients. *J Endotoxin Research*; 3:261-268

HORN D.L., OPAL S.M., LOMASTRO E. (1996): Antibiotics, cytokines and endotoxin: a complex and evolving relationship in Gram-negative sepsis. *Scand J Infect Dis*; Suppl 101: 9-13

HURLEY J.C., LOUIS W.J., TOSOLINI F.A., CARLIN J.B. (1991): Antibiotic-induced release of endotoxin in chronically bacteriuric patients. *Antimicrob Agents Chemother*; 35:2388-2394

JACKSON J.J., KROPP H. (1992): Beta-lactam antibiotic-induced release of free endotoxin: in vitro comparison of PBP-2-specific imipenem and PBP-3-specific ceftazidime. *J. Infect. Dis.*; 165: 1033-1041

KARNES W.E. (1994): Epidemiology and etiology of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Current Opinion Gastroenterol.*; 10: 19-26

KASPERK R., RIESENER K.P., SCHUMPELICK V. (1997): Perioperative antibiotic prophylaxis in visceral surgery – pro and contra. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*; 114:1022-5

KAUFMANN W., LÖHR G.W. (1991): *Pathophysiologie*. 4:3-8, 51-56

KEIHGLEY M.R.B. (1977): Prevention of wound sepsis in gastro-intestinal surgery; *Brit. J. Surg.* 64(5), 315-321

KIRIKAE T., KIRIKAE F., SAITO S. (1998): Biological characterisation of endotoxins released from antibiotic-treated *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 42(5): 1015-1021

KIRIKAE T., NAKANO M., MORRISON D.C. (1997): Antibiotic-induced endotoxin release from bacteria and its clinical significance – Review. *Microb Immunol*; 41(4): 285-294

KUJATH P. (1984): Die perioperative antibiotische Prophylaxe in der kolo-rektalen Chirurgie. *Krankenhausarzt*; 57, 1153-1160

LEWIS R.T., ALLAN C.M., GOODALL R.G., MARIEN B., PARK M., LLOYD-SMITH W., WIEGAND F.M. (1982): Cefamandole in gastroduodenal surgery: a controlled, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg*; 25(5), 561-563

MARCHANT A., ALEGRE M.L., HAKIM A., PIERARD G., MARECAUX G., FRIEDMAN G., DE GROOTE D., KAHN R.J., VINCENT J.L., GOLDMAN M. (1995): Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol*; 15(5): 266-273

MARCHANT A., DEVIERE J., BYL B., DE GROOTE D., VINCENT J.L., GOLDMAN M. (1994): Interleukin-10 production during septicaemia. *Lancet* ; 343(8899): 707-708

Medgenix Diagnostics S.A., Produktinformation

NEU H.C. (1985): Relation of structural properties of beta-lactam antibiotics to antibacterial activity. Am. J. Med.; 79 (Suppl.2A): 2-13

NITSCHKE D., SCHULZE C., OESSER S., DALHOFF A., SACK M. (1996): Impact of different classes of antimicrobial agents on plasma endotoxin activity. Arch Surg; 131: 192-199

ZEITSCHRIFT FÜR CHEMOTHERAPIE (2000): Cefotiam - der Cephalosporinmarkt wächst weiter. [www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/cefotiam.html](http://www.zct-berlin.de/neueinfuehrungen/cefotiam.html); NN (1994): Chemother. J.;3:101-115,

PEIPER C., SEELIG M., TREUTNER K.H., SCHUMPELICK V. (1997): Low-dose, single-shot perioperative antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Chemotherapy; 43(1):54-9

PERITI P., MAZZEI T., DE GAUDIO A.R., TONELLI F. (1998): Attuali orientamenti nella scelta e modalità di somministrazione degli agenti antimicrobici per una razionale chemioterapia della sepsi grave. Farm Ter; XV(1/2): 3-23

PRINS J.M., VAN DEVENTER S.J.H., KUIJPER E .J., SPEELMAN P. (1994): Clinical relevance of antibiotic-induced endotoxin release. Antimicrob Agents Chemother; 38(6): 1211-1218

REITH H.B., MITTELKÖTTER U., DEBUS E.S., KÜSSNER C., THIEDE A. (1998): Procalcitonin in early detection of postoperative complications. Dig Surg;15(3):260-5

ROKKE O., REVHAUG A., OSTERUD B., GIERCKSKY K.E. (1988) : Increased plasma levels of endotoxin and corresponding changes in circulatory performance in porcine sepsis model; 272: 262-274

RUF G., FARTHMAN E.H., ENGELHARDT R., DWENGER A., SCHAEFER H.E., FROMMHOLD H., HENSS H. (2000): Kolorektales Karzinom – Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie, Nachsorge. Tumorzentrum Freiburg am

Universitätsklinikum; [http://www.tumorzentrum-freiburg.de/medizin\\_info/kolorektal\\_karzinom](http://www.tumorzentrum-freiburg.de/medizin_info/kolorektal_karzinom)

SATTA G., CORNAGLIA G., MAZZARIOL A., GOLINI G., VALISENA S., FONTANA R. (1995): Target for bacteriostatic and bactericidal activities of  $\beta$ -lactam antibiotics against *Escherichia coli* resides in different penicillin-binding proteins. *Antimicrob Agents Chemother*; 39(4): 812-818

SCHUMANN G., DATI F. (1995): Vorläufige Referenzbereiche für 14 Proteine im Serum (für Erwachsene) nach Standardisierung immunochemischer Methoden unter Bezug auf das internationale Referenzmaterial CRM 470. *Lab Med*; 19: 401-403

SHENEP J., BARTON R.P., MOGAN K.A. (1985): Role of antibiotic class in the rate of liberation of endotoxin during therapy for experimental Gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis*; 151:1012-1018

SIMON D.M., KOENIG G., TRENHOLME G.M. (1991): Differences in release of TNF from THP-1 cells stimulated by filtrates of antibiotic-killed *E. coli*. *J Infect Dis*; 164, 800-802

STUERTZ K., SCHMIDT H., EIFFERT H., SCHWARTZ P., MÄDER M., NAU R. (1998): Differential release of lipoteichoic and teichoic acids from *Streptococcus pneumoniae* as a result of exposure to  $\beta$ -lactam antibiotics, rifamycins, trovafloxacin, quinupristin-dalfopristin. *Antimikrob Agents Chemother*; 42(2): 277-281

TARTAGLIA L.A., WEBER R.F., FIGARI I., REYNOLDS C., PALLADINO M., GOEDDEL D. (1991): The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 88: 9292-9296

TRAUTMANN M., HEINEMANN M., MORICKE A., LORENZ I., SEIDELMANN M., BERGER D., STEINBACH G., SCHNEIDER M. (1999): Endotoxin release due to ciprofloxacin measured by three methods. *J Chemother*; 11(4): 248-254

Trovan TM Produktmonographie, Juli 1998, Pfizer GmbH, Karlsruhe

TUCHMANN A., BREYER S., GANZINGER U. (1988): Antibiotikaprophylaxe bei kolorektalen Eingriffen. Kurzzeit- versus „One-shot“- Prophylaxe – Eine Multizenterstudie; Fortschr. Med. 1988; 106 (26): 537-540

USUI M., KAWARADA Y. (1998): Endotoxin and its binding protein in organ failure. Nippon Geka Gakkai Zasshi ; 99(8): 504-9

VAN DER BERG C., DE NEELING A.J., SCHOT C.S., HUSTINX W.N.M., WERNER J., DE WILDT D.J. (1992): Delayed antibiotic-induced lysis of E. coli in vitro is correlated with enhancement of LPS release. Scand J Infect Dis; 24: 619-624

VAN LANGEVELD P., KWAPPENBERG K.M., GROENEVELD P.H.P., MATTIE H., VAN DISSEL J.T. (1998): Antibiotic-induced LPS release from Salmonella typhi: delay between killing by ceftazidime and imipenem and release of LPS. Antimicrob Agents Chemother; 42(4): 739-743

WALKER R.C., WRIGHT A.J. (1991): The fluoroquinolones. Mayo Clin Proc; 66, 1249-1259

YERDEL M.A., AKIN E.B., DOLALAN S., TURKCAPAR A.G., PEHLIVAN M., GECIM I.E., KUTERDEM E. (2001): Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernial repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. Ann Surg; 233(1), 26-33

Zentrallabor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

ZUBER M., DURIG M., NEFF U., LAFFER U. (1989): Antibiotic prophylaxis in colon surgery. Helv Chir Acta; 56(1-2), 211-215

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Arnulf Thiede sowie meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. H. Bernd Reith und Herrn Dr. med. Ulrich Ebentreich, die mich für die Bearbeitung des von ihnen gestellten Themas motivierten und mir stets mit wertvollen Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite standen.

Bei Frau Anette Karenberg bedanke ich mich herzlich für die hervorragende laboratoriumstechnische Unterstützung und das Einarbeiten in die Messverfahren.

Meiner Frau Simone Birmeyer und meinen Eltern Hanne und Günter Birmeyer danke ich für die Geduld, Motivation und die nicht-medizinische Unterstützung bei meiner Doktorarbeit.

Diese Arbeit ist meinen Eltern Hanne und Günter Birmeyer gewidmet.

## Lebenslauf

### **Persönliche Daten**

Name Christian Birnmeyer  
Geburtsdatum 17. Februar 1974  
Geburtsort Pegnitz  
Familienstand verheiratet mit Simone Birnmeyer, geb. Helldörfer

### **Schulbildung**

09/1980 – 07/1984 Grundschule Pegnitz  
09/1984 – 06/1993 Mathematisch-Naturwissenschaftliches Gymnasium Pegnitz

### **Zivildienst**

08/1993 – 10/1994 Rettungsdienst Bayerisches Rotes Kreuz in Bayreuth

### **Hochschulbildung**

10/1994 – 09/1996 Vorklinisches Studium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
10/1996 – 03/2000 Klinisches Studium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
04/2000 – 03/2001 Praktisches Jahr (Chirurgie: Universitätsklinik Würzburg, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Thiede; Orthopädie: Kantonsspital Luzern, Schweiz, Chefarzt Dr. Staubli; Innere Medizin: Universitätsklinik Würzburg, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Ertl)  
05/2001 3. Staatsexamen an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

### **Berufliche Tätigkeit**

06/2001 - 1/2002 Arzt im Praktikum im Klinikum Bayreuth, Preuschwitzer Strasse 101, 95445 Bayreuth, Chirurgie, Ltd. Ärzte Prof. Dr. Henneking und Prof. Dr. Wagner  
01.12.2002 Approbation als Arzt  
ab 01.12.2002 Assistenzarzt im Klinikum Bayreuth, Chirurgie, Ltd. Ärzte Prof. Dr. Henneking und Prof. Dr. Wagner

Pegnitz, 20.Juni 2005