

Aus der Abteilung Urologie

(Prof. Dr. med. R.-H. Ringert)

im Zentrum Chirurgie

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Die Zytokine IL-6 und IL-8 und deren Wert in der Analyse
einer Infektion von Lymphozellen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

René Heider

aus

Halle (Saale)

Göttingen 2012

Dekan:	Prof. Dr. med. C. Frömmel
I. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. H. Loertzer
II. Berichterstatter/in:	Priv.-Doz. Dr. med. M. Koziolk
III. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Th. Crozier
Tag der mündlichen Prüfung:	04. Juli 2012

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Zytokine	3
1.2.1	Interleukin 6 (IL-6)	4
1.2.2	Interleukin 8 (IL-8)	6
1.3	Zielsetzung	7
2.	Material und Methoden	9
2.1	Patientenkollektiv	9
2.2	Klinisches Vorgehen	10
2.3	Mikrobiologische Diagnostik	11
2.4	Laborbestimmung von Interleukinen	12
2.4.1	Bestimmung von IL-6	13
2.4.2	Bestimmung von IL-8	13
2.5	Datensammlung und Statistik	14
3.	Ergebnisse	15
3.1	Einführung und demographische Verteilung	15
3.2	Lymphozelen der Gesamtpopulation	22
3.2.1	Verteilung der IL-6-Werte	22
3.2.2	Verteilung der IL-8-Werte	23
3.2.3	ROC-Analyse der IL-6- und IL-8-Werte	25
3.3	Lymphozelen nach Nierentransplantation	29
3.3.1	Demographische Verteilung	29
3.3.2	Verteilung der IL-6-Werte	30
3.3.3	Verteilung der IL-8-Werte	32
3.3.4	ROC-Analyse der IL-6- und IL-8-Werte	33
3.4	Lymphozelen nach RPVE	37
3.4.1	Demographische Verteilung	37
3.4.2	Verteilung der IL-6-Werte	37
3.4.3	Verteilung der IL-8-Werte	38
3.4.4	ROC-Analyse der IL-6- und IL-8-Werte	39
3.5	Lymphozelen anderer Genese und deren demographische Verteilung	41

4.	Diskussion	42
4.1	Einblick in die klinische Zytokinforschung	42
4.2	Literaturrecherche zum Thema	44
4.3	Einflussfaktoren	45
4.4	Analyse eigener Ergebnisse	46
4.4.1	Gesamtbetrachtung	46
4.4.2	Subgruppenanalyse – NTX	47
4.4.3	Subgruppenanalyse – RPVE	48
4.5	Erregerspektrum	48
4.6	Fazit	49
5.	Zusammenfassung	51
6.	Literaturverzeichnis	53

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AUC	Area under curve
BMI	Body Mass Index
BSF-3	B-cell stimulatory factor-3
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
°C	Grad Celsius
CLC	cardiotrophin-like cytokine
cm	Zentimeter
CNTF	ciliary neurotrophic factor
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPS	counts per second
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CT-1	cardiotrophin-1
d	Tag(e)
d.h.	das heißt
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid (Ethylendiamintetraessigsäure)
et al.	et alii

- Abkürzungsverzeichnis -

etc.	et cetera
Fa.	Firma
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
gp	Glykoprotein
i.d.R.	in der Regel
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
LIF	leukemia inhibitory factor
µl	Mikroliter
min	Minute(n)
MIQ	Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NAP-1	neutrophil-activating-peptide-1
NNT-1	novel neurotrophin-1
NTX	Nierentransplantation
NTZ	Nierentransplantationszentrum
OSM	oncostatin M
pg	Pikogramm
ROC	Receiver operating characteristic (plot)
RPVE	radikale Prostatovesikulektomie
sek	Sekunde(n)
Tab.	Tabelle

- Abkürzungsverzeichnis -

TNF- α Tumor-Nekrose-Faktor α

u.a. unter anderem

u.v.m. und viele mehr

z.B. zum Beispiel

z.T. zum Teil

\emptyset infiziert nicht infiziert

♂ männlich

♀ weiblich

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Im Zuge der medizinischen Fortschritte, die im vergangenen Jahrhundert bei den operativen Techniken und Zugangswegen von Nierentransplantationen, Prostatektomien sowie Lymphadenektomien erreicht wurden, traten auch neue Komplikationen auf. Eine mittlerweile sehr gut bekannte postoperative Komplikation ist die Lymphozele, eine Ansammlung von Lymphflüssigkeit, umgeben von einer nicht-epithelialen Pseudomembran [HAMZA et al. 2005; TASAR et al. 2005; HAMZA et al. 2006; LAYMAN et al. 2006]. Was die Inzidenzraten anbelangt, so schwanken die literarischen Angaben extrem. Nach radikaler Prostatovesikulektomie reichen die Inzidenzen bis zu 61% [SOLBERG et al. 2003], bei Nierentransplantationen bis zu 50% [HUILGOL et al. 2003]. Die sich stark unterscheidenden Prozentualwerte zum Auftreten von Lymphozelen haben ihren Ursprung in den verschiedenen diagnostischen Methoden, die in den einzelnen Kliniken angewandt werden, sowie deren Sensitivität [VARGA et al. 2006]. Auch die unterschiedlichen Fragestellungen der einzelnen Studien spielen eine Rolle bei den großen Differenzen. Zusätzlich müssen die symptomatischen von den sich z.T. sogar spontan auflösenden asymptomatischen Lymphozelen abgegrenzt werden. Häufig sind nur erstere wirklich klinisch bedeutsam und erfordern eine Therapie. Deren Inzidenz wird mit 5,5% nach Nierentransplantationen [DOEHN et al. 2002] und mit 4-11% nach Prostatektomien angegeben [VARGA et al. 2006], was bereits einen deutlichen Unterschied zu den Gesamtinzidenzen darstellt. Die Symptome, die eine Lymphozele verursachen kann, sind vielfältig und hängen sowohl von der Größe als auch der Lokalisation der Lymphansammlung ab [FORNARA et al. 1997; REEK et al. 1997; BISCHOF et al. 1998]. Dazu zählt u.a. die Funktionseinschränkung des Transplantates durch räumliche Verdrängung sowie die Behinderung der Blutversorgung oder des Urinabflusses durch Kompression der Ureteren oder der Blase [HAMZA et al. 2005; HAMZA et al. 2006], was letztendlich bis zum Transplantatversagen führen kann [LAYMAN et al. 2006]. Darüber hinaus besteht die Gefahr von tiefen Beinvenenthrombosen und dem daraus resultierenden Lungenembolierisiko [HUILGOL et al. 2003], einem Eiweißverlust von bis zu

mehreren Gramm pro Tag [HAMZA et al. 2005; HAMZA et al. 2006] sowie einem erhöhten Infektionsrisiko durch den Verlust von Immunglobulinen bei externer Drainage [VIDNE et al. 1976]. Über den Zeitpunkt des Auftretens einer Lymphozele schwanken die Angaben in der Literatur ebenfalls. In den meisten Fällen wird von bis zu 3 Monaten postoperativ ausgegangen [SANSALONE et al. 2000; BAILEY et al. 2003]. Am häufigsten manifestiert sich eine Lymphozele nach einer Nierentransplantation am unteren, am zweithäufigsten am oberen Transplantatpol [REEK et al. 1997; HAMZA et al. 2005]. Andere Lokalisationen finden sich deutlich seltener. Dabei reichen die Volumina der Lymphansammlungen von wenigen Millilitern bis hin zu 1,7 Litern [VARGA et al. 2006]. Zur Diagnose dienen zuallererst die körperliche Untersuchung und die Beurteilung möglicher Symptome bei der Anamnese sowie danach bildgebende Verfahren wie Sonographie, seltener Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT). Damit kann z.B. ein Hämatom differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Ein Urinom muss ebenfalls in Betracht gezogen werden, bis mittels Elektrolyt- und Retentionsparameterbestimmung das Gegenteil bewiesen werden kann [HAMZA et al. 2005; HAMZA et al. 2006]. Gespeist werden Lymphozelen aus den vom Bein zuführenden Lymphgefäßen, dem Transplantat selbst oder aus dem Becken [WARD et al. 1978]. Die pathophysiologischen Grundlagen bleiben jedoch noch weitestgehend ungeklärt und werden schon seit Jahren kontrovers diskutiert. Werden z.B. die externen Iliakalgefäße als Anastomose zur Versorgung des Transplantats verwendet, so beeinflusst dies die Entstehung einer Lymphozele in höherem Maße als bei der Versorgung durch die A. iliaca communis. Grund für die günstigere Prognose ist die geringer ausgeprägte Notwendigkeit der Präparation der Lymphgefäße sowie deren bessere Verlaufsvorhersagbarkeit im Flussgebiet der A. iliaca communis [SANSALONE et al. 2000]. Weitere auf die Bildung von Lymphozelen Einfluss nehmende Faktoren können die verzögerte Funktion des Transplantats sein [BRAUN et al. 1974], eine erneute Transplantation [STEPHANIAN et al. 1992], ein etwaiges Transplantatversagen [MALOVRH et al. 1990] oder die Verpflanzung einer Leichenniere [WARD et al. 1978]. Der medikamentösen Immunsuppression mit z.B. Sirolimus wird zunehmend eine immer größere Rolle zugesprochen [LANGER und KAHAN 2002], aber auch die oft unterschätzte Sekretion aus dem Transplantathilus [TASAR et al. 2005] sowie die

Applikation von Diuretika, die den Lymphfluss verstärken können [SZWED et al. 1973], tragen zur Entstehung von Lymphozelen bei. Zudem sind auch der operative Zugangsweg bzw. die Operationstechnik, die Anwendung von Heparin und Kortikosteroiden, die adjuvante Radiotherapie, der Grad der Ausbreitung von Lymphknotenmetastasen, eine mögliche Wundinfektion oder unzureichende Wunddrainage Bestandteil der Debatte [OJEDA et al. 1986; KHAULI et al. 1993; GLASS und COCKETT 1998; SOLBERG et al. 2003]. Einen expertenübergreifenden und konsensfähigen Goldstandard zur Prävention von Lymphozelen gibt es indes nicht. Allerdings wird die Begrenzung der Präparation auf ein vertretbares Minimum sowie eine sorgfältige Unterbindung der Lymphbahnen vielerorts präferiert.

1.2 Zytokine

Der Begriff Zytokin stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Termini Zyto für Zelle und Kinese für Bewegung zusammen. Übersetzt bedeutet er soviel wie „sich zwischen den Zellen bewegend“ [LOPPNOW 2001].

Zytokine sind niedermolekulare Polypeptide mit Molekulargewichten von überwiegend ca. 15-25 kDa, die der Kommunikation der Zellen untereinander dienen. Sie werden auch als hormonähnliche Mediatoren bezeichnet, jedoch gibt es entscheidende Unterschiede. Zytokine können schnell nach entsprechenden Noxen von verschiedenen Zelltypen synthetisiert und sezerniert werden. Hormone hingegen werden meist von einem spezialisierten Zelltyp produziert. Zytokine weisen zudem i.d.R. kurze Halbwertszeiten auf, was wiederum ihre geringe Reichweite erklärt. Deshalb wirken sie häufiger auto-, para- oder juxtakrin und nur selten endokrin, währenddessen Hormone im Wesentlichen lediglich endokrin ihre Wirkung erzielen [LOPPNOW 2001]. Zytokine entfalten zudem ihre Wirksamkeit bereits im piko- und nanomolaren Bereich. Sie haben des Weiteren die Eigenschaft der Redundanz, d.h. Zytokine unterschiedlicher Art können auf eine Zielzelle dasselbe bewirken. Umgekehrt kann wiederum ein Zytokin je nach Zielzelle verschiedene Effekte auslösen, was als Pleiotropie bezeichnet wird.

Zytokine können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. So bietet sich z.B. die molekularbiologisch ausgerichtete Klassifikation nach der Struktur an oder die

Zuordnung nach den jeweiligen Rezeptoren. Eine weitere sinnvolle Klassifizierung ist die grobe Einteilung der Zytokine nach ihren biologischen Funktionen in Wachstumsfaktoren, Interleukine, Interferone und Chemokine [LÖFFLER und PETRIDES 2003], welche zusätzlich noch verfeinert werden kann in transformierende Wachstumsfaktoren, Kolonie-stimulierende Faktoren, Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren, Chemokine und Virokine [LOPPNOW 2001]. Nachdem die Zytokinforschung in den letzten Jahren weitreichende Fortschritte verzeichnete, wurden auch über die Funktion von Zytokinen stetig neue Aspekte entdeckt. So können Zytokine die Synthese anderer Mediatoren beeinflussen und wirken dabei additiv, synergistisch oder antagonistisch [LÖFFLER und PETRIDES 2003]. Sie sind zudem in der Lage, Differenzierung, Proliferation, Migration und Apoptose in ihren Zielzellen zu induzieren, je nachdem an welchen hochspezifischen Rezeptor sie binden. Regulation der Genexpression wie auch die Immunregulation und -modulation sind weitere Beispiele der vielfältigen Aufgaben dieser Proteine.

1.2.1 Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 ist innerhalb der Zytokine der Gruppe der Interleukine zuzuordnen. Es ist ein aus 184 Aminosäuren bestehendes Polypeptid mit einem aufgrund von unterschiedlichen Glykosilierungs- und Phosphorylierungsgraden differierenden Molekulargewicht von 18-21,5 kDa. Es ist zudem Namensgeber für eine Reihe weiterer Zytokine wie IL-11, *leukemia inhibitory factor (LIF)*, *oncostatin M (OSM)*, *ciliary neurotrophic factor (CNTF)*, *cardiotrophin-1 (CT-1)* und *cardiotrophin-like cytokine/novel neurotrophin-1/B-cell stimulatory factor-3 (CLC/NNT-1/BSF-3)*, die in ihrer Gesamtheit als IL-6-Typ-Zytokine bezeichnet werden [PAPANICOLAOU et al. 1998; HEINRICH et al. 2003; LÖFFLER und PETRIDES 2003]. Diese heben sich durch eine ähnliche Quartärstruktur mit 4 langkettigen Helices heraus sowie der Nutzung einer gemeinsamen Rezeptoruntereinheit Glykoprotein 130 (gp 130) bei der Signaltransduktion [HEINRICH et al. 2003; LÖFFLER und PETRIDES 2003]. Im menschlichen Organismus dient IL-6 sowohl als pro- wie auch als antiinflammatorisches Zytokin [PAPANICOLAOU et al. 1998; ELENKOV et al. 2000], welches hauptsächlich von Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten, Endothelzellen,

aktivierten T-Zellen u.v.m. produziert wird [PAPANICOLAOU et al. 1998]. Stimuli, die besonders zur Sezernierung von IL-6 beitragen und diese in beträchtlichem Umfang triggern, sind dabei TNF- α , IL-1 sowie bakterielle Endotoxine [PAPANICOLAOU et al. 1998; JANEWAY et al. 2002]. Umgekehrt hemmt IL-6 deren weitere Freisetzung im Sinne einer negativen Rückkopplung und verhindert somit ein ungewolltes Überschießen der Entzündungsreaktion [PAPANICOLAOU et al. 1998]. Eine verstärkte IL-6-Synthese bzw. erhöhte IL-6-Spiegel können sich aber nicht nur bei Entzündungen, sondern auch bei Autoimmun- oder Tumorerkrankungen sowie nach Traumata finden [WILDER 1998; OBREJA et al. 2001]. Die Gruppe der Glukokortikoide wiederum, ebenso wie Somatostatin mit seiner antiinflammatorischen Wirkung, üben einen negativen Feedback-mechanismus auf die IL-6-Synthese aus [BREUNINGER et al. 1993; GRIMALDI et al. 1997]. Das funktionelle Spektrum von IL-6 ist insgesamt gesehen denkbar weit gefächert. So kommt ihm eine Schlüsselrolle bei der Immunantwort zu, indem sich B-Zellen unter IL-6-Einfluss zu Immunglobulin-produzierenden Zellen ausdifferenzieren. Weiterhin wird IL-6 zusammen mit TNF- α und IL-1 zu den endogenen Pyrogenen gezählt, da alle an der Fieberentstehung mitwirken, dessen Ursprung jedoch keiner bakteriellen, sondern einer körpereigenen Quelle entstammt. Der Sinn dieses Vorgangs liegt in der Temperaturerhöhung, bei der das adaptive Immunsystem effektiver arbeiten und eine Vielzahl von Keimen sich schwerer vermehren kann [JANEWAY et al. 2002]. Außerdem ist es bedeutend für die Hämatopoese, die Aktivierung von T-Zellen sowie für die Ausdifferenzierung zu zytotoxischen T-Zellen und ist zudem Grund für eine Leukozytose, deren Ausgangspunkt das Knochenmark oder Blutgefäße sein können [JANEWAY et al. 2002]. IL-6 induziert ferner die Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber. Das wohl bedeutendste Protein dieser Gattung ist das in den Hepatozyten gebildete C-reaktive Protein (CRP), ein mit den funktionellen Eigenschaften von Antikörpern versehenes Molekül, dessen Aufgabe die Opsonierung von Bakterien und das Auslösen der Komplementkaskade ist [JANEWAY et al. 2002; SIEGENTHALER und BLUM 2006]. Als sogenanntes „Stresszytokin“ zeigt es sich darüber hinaus mitverantwortlich für die hypophysäre ACTH-Ausschüttung und somit für die Cortisolsynthese [PAPANICOLAOU et al. 1996; TSIGOS et al. 1997; SIEGENTHALER und BLUM 2006]. In der Intensivmedizin spielt IL-6 eine eher

untergeordnete Rolle. In Bezug auf eine mögliche Markerfunktion bzw. Unterscheidung von Krankheitsbildern wie SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis oder des septischen Schocks wird dem Protein Procalcitonin eine deutlich höhere prognostische Wertigkeit zugesprochen, wenngleich dies teilweise noch umstritten ist [ASSICOT et al. 1993; BRUNKHORST et al. 2000; MÜLLER et al. 2000; SELBERG et al. 2000; SUPRIN et al. 2000; HARBARTH et al. 2001; BALCI et al. 2003]. IL-6 kann dagegen Hinweise auf ein potentielles Multiorganversagen geben [DAMAS et al. 1992; CASEY et al. 1993; GEPPERT et al. 2002].

Dies mag nur ein kleiner Überblick über die aufgrund der Eigenschaften von Redundanz und Pleiotropie vielfältigen Wirkungen von IL-6 sein, der jedoch die Bedeutung dieses Zytokins gut veranschaulicht. Zusammengefasst bildet IL-6 somit die Grundlage für einen großen Teil der klinischen Diagnostik mit Temperaturmessung, CRP-Bestimmung, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Leukozytenzahl etc., die tagtäglich Basis und Fundament für ärztliche Entscheidungen aus allen Fachgebieten darstellt.

1.2.2 Interleukin 8 (IL-8)

IL-8 ist trotz seines Namens definitionsgemäß kein Interleukin, sondern ein Chemokin. Dieser Begriff setzt sich aus den Termini chemotaktisch und Zytokin zusammen. Früher auch als *neutrophil-activating-peptide-1 (NAP-1)* bezeichnet, ist IL-8 ein nicht glykosiliertes, proinflammatorisches Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 8 kDa. Innerhalb der Chemokinfamilie gehört es in die Klasse der CXC-Chemokine, bei denen eine Aminosäure zwischen 2 N-terminalen Cysteinen gelegen ist [CLORE und GRONENBORN 1992; LÖFFLER und PETRIDES 2003]. Auch IL-8 wird von einer Fülle von Zellen synthetisiert, so z.B. von Granulozyten, Makrophagen, Fibroblasten oder Endothelzellen. Auslöser für die Sezernierung ist dabei TNF- α , welches wiederum die Produktion von IL-1 β induziert. Daraufhin wird dann IL-8 ausgeschüttet [BETJES et al. 1993; LÖFFLER und PETRIDES 2003]. Die Signaltransduktion erfolgt dabei über G-Protein-gekoppelte 7-Transmembranrezeptoren. Hauptaufgabe von IL-8 im menschlichen Organismus ist die Chemoattraktion, das Anlocken und Lenken verschiedener Zellen wie z.B. Leukozyten, Monozyten und neutrophilen Zellen aus der Blutbahn zu den Entzündungsherden

[JANEWAY et al. 2002; LÖFFLER und PETRIDES 2003]. Dabei unterstützt und ermöglicht IL-8 die Passage durch die Gefäßwand (Diapedese) sowie die Extravasation. Wird das Gewebe durch Bakterien, Viren oder gar Agenzien wie Harnsäurekristalle geschädigt, führt dies zum Aufbau eines Chemokingradienten, der in Richtung auf den Infektionsherd zunimmt und aufgrund dessen Abwehrzellen an die entsprechenden Orte gelangen können. Des Weiteren ist auch die Angiogenese Bestandteil des Wirkspektrums von IL-8 [JANEWAY et al. 2002].

1.3 Zielsetzung

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Eigenschaften und Funktionen der Interleukine 6 und 8 sowie der in der Fachliteratur bisher beschriebenen klinischen Verwendungen beider Zytokine entstand die Hypothese, dass diese, gemessen im Serum, möglicherweise eine etwaige Infektion einer postoperativen Lymphozele nach häufigeren urologischen Interventionen wie einer Nierentransplantation, radikalen Prostatovesikulektomie oder Lymphadenektomie anzeigen können. Im Umkehrschluss würde dies heißen, dass die bisher übliche Vorgehensweise mit der konservativen mikrobiologischen Untersuchung an Bedeutung verlieren würde. Da eben jene bis zu 3 Tage dauern kann, ist hier ein nicht zu unterschätzender Zeitverlust gegeben und personelle wie auch apparative Ressourcen werden gebunden. Für den Fall, dass sich IL-6 und IL-8 tatsächlich als Marker für eine mögliche Keimbesiedlung von Lymphozelen als tauglich erweisen, könnte nahezu gänzlich auf die mikrobiologische Diagnostik verzichtet werden. Dies würde einen schnelleren adäquaten Therapiebeginn durch den prompten Einsatz von Antibiotika bei Vorliegen einer Infektion der Lymphozele für die Patienten ermöglichen. Bei Sterilität würde wie bisher mit dem Versuch der Sklerosierung begonnen bzw. bei Nichtansprechen mittels chirurgischer Maßnahmen wie etwa der laparoskopischen Lymphozelenfensterung oder der offen chirurgischen Marsupialisation ein weiterer kurativer Therapieversuch gestartet werden. Somit könnte bestenfalls eine zügigere Genesung, kürzere Hospitalisierung und damit verbunden eine zeitnahe Reintegration in die Gesellschaft sowie bessere Lebensqualität erreicht werden. Für das Gesundheitssystem kann dies eine Einsparung finanzieller Ressourcen

hinsichtlich dieser Komplikation bedeuten, zudem eine Arbeitsentlastung für mikrobiologische Institute und Labore.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 60 Patienten (43 Männer; 17 Frauen), die in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara) zwischen Juli 1998 und September 2006 behandelt worden sind, retrospektiv erhoben.

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren das Vorliegen einer Lymphozele, eine lückenlose Dokumentation der Werte für Interleukin 6 und Interleukin 8 sowie die mikrobiologische Untersuchung der Lymphozelenflüssigkeit auf eine mögliche Infektion.

Die folgenden beiden Tabellen fassen jeweils die Mittelwerte und Mediane für die Parameter Größe (in cm), Gewicht (in kg), BMI, Alter (in Jahren), Dauer der Hospitalisierung in Tagen (d) und Dauer der Punktion in Minuten (min) des untersuchten Patientenkollektivs zusammen:

Geschlecht		Größe	Gewicht	BMI	Alter	d	min
♂	Mittelwert	175,2	79,4	25,9	54,9	35,3	53,8
	Median	176,0	78,0	24,7	59,5	25,0	35,0
♀	Mittelwert	163,2	64,0	24,0	47,3	37,5	33,7
	Median	164,0	64,8	23,7	46,0	25,5	32,5
total	Mittelwert	172,1	75,4	25,4	52,9	35,9	49,0
	Median	171,5	74,5	24,6	54,0	25,0	35,0

Tab. 1: Zusammenfassung der Mittelwerte/Mediane für die Parameter Größe in cm; Gewicht in kg; BMI; Alter in Jahren; Dauer der Hospitalisierung in Tagen (d); operative Dauer der Punktion in Minuten (min) - aufgeteilt nach Männern (♂) und Frauen (♀)

OP		Größe	Gewicht	BMI	Alter	d	min
NTX	Mittelwert	171,7	73,7	24,9	50,1	38,4	50,6
	Median	172,0	72,7	24,1	49,5	26,5	35,0
RPVE	Mittelwert	173,3	82,7	27,5	69,0	23,4	41,7
	Median	170,0	80,0	27,7	69,0	24,0	32,0
andere	Mittelwert	173,0	76,2	25,5	44,6	41,0	52,4
	Median	172,5	78,5	26,4	30,0	20,0	25,0
total	Mittelwert	172,1	75,4	25,4	52,9	35,9	49,0
	Median	171,5	74,5	24,6	54,0	25,0	35,0

Tab. 2: Zusammenfassung der Mittelwerte/Mediane für die Parameter Größe in cm; Gewicht in kg; BMI; Alter in Jahren; Dauer der Hospitalisierung in Tagen (d); operative Dauer der Punktion in Minuten (min) – aufgeteilt nach OPs

2.2 Klinisches Vorgehen

Ist nach eingetretener Symptomatik eine Lymphozele unter differential-diagnostischem Ausschluss eines Urinoms oder Hämatoms eindeutig diagnostiziert worden, so kann sich optional, vor Beginn der invasiven Maßnahmen, die Bildgebung per Computertomographie (CT) anschließen, um die Lokalisation genau zu beurteilen.

Daraufhin wurde die Lymphozele unter sonographischer Kontrolle punktiert, um einerseits Flüssigkeit zu gewinnen, die mikrobiologisch auf eine Infektion untersucht wird und um andererseits eine erste Entlastung zu gewährleisten. Bestätigt der mikrobiologische Befund die Sterilität des Punktates, so folgt die medikamentöse Verödung unter Applikation von z.B. Tetracyclinen, Povidon-Iod oder Ethanol. Die Therapie mittels Sklerosierung führt bei Erfolg zum Verkleben der Lymphozelenwände. Für den Fall eines positiven mikrobiologischen Befundes wird initial eine Antibiotikatherapie gestartet. Persistiert die Lymphozele weiterhin symptomatisch, so müssen die Möglichkeiten der operativen Behandlung in Erwägung gezogen werden. Dabei unterscheidet man zum einen die laparoskopische Lymphozelenfensterung, zum anderen die offene chirurgische Marsupialisation. Letztere ist erst indiziert bei Rezidivbildung nach vorheriger Laparoskopie oder bei als schwer

zugänglich lokalisierten Lymphozelen. Als minimalinvasive Technik birgt die laparoskopische Lymphozelenfensterung geringere Risiken hinsichtlich möglicher Infektionen oder Verletzungen der umgebenden anatomischen Strukturen. Darüber hinaus stellt sie auch einen weniger belastenden Eingriff für den Patienten dar. Sollten alle bisher beschriebenen Versuche fehlschlagen, kommt es zur offen chirurgischen Operation mit kompletter Abtragung der Lymphozelenwände.

2.3 Mikrobiologische Diagnostik

Nach erfolgter Punktion wurden die Proben innerhalb von 2 Stunden ohne besondere Transportbedingungen oder bei Überschreiten der Zeitgrenze mit Hilfe eines speziellen Transportmediums in das Institut für Medizinische Mikrobiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alexander S. Kekulé) verbracht. Hier erfolgte die mikroskopische und kulturelle Untersuchung des Materials auf eine mögliche Infektion. Dabei gelten für die gesamte Diagnostik die Mikrobiologisch-Infektiologischen Qualitätsstandards (MIQ). Da das Punktat steril entnommen wurde, sind nachgewiesene Keime praktisch stets als pathologisch anzusehen.

Zunächst wurde ein Grampräparat angefertigt, um die Morphologie und Menge potenzieller Keime beurteilen zu können und eine eventuelle Verdachtsdiagnose zu stellen.

Bei der vom dänischen Arzt Hans Christian Gram 1884 entwickelten Methode wird der unterschiedliche Aufbau der Zellwand von Mikroorganismen genutzt.

Zuerst wird das Lymphozelenpunktat steril auf einen Objektträger aufgebracht, dünn ausgestrichen und luftgetrocknet. Danach erfolgt die Hitze-fixierung, indem der Objektträger mehrmals vorsichtig durch eine Bunsenbrennerflamme geschwenkt wird. Danach schließen sich mehrere Spül- und Färbeporgänge an.

Als letzter Schritt findet das Trocknen statt, bevor durch das Auftragen einer Ölimmersionslösung die mikroskopische Beurteilung folgen kann.

Grampositive Mikroorganismen stellen sich durch die Kristallviolett-Färbung lila dar, gramnegative durch die Gegenfärbung mit Safranin-Lösung rot.

Neben dem mikroskopischen Präparat erfolgt die kulturelle Anzucht. Dafür werden je eine Blut-, Kochblut- und MacConkey-Agarplatte angefertigt. Die einzelnen Ansätze werden dabei sowohl aerob, anaerob und in CO₂-angereicherter Atmosphäre bei ca. 36°C bebrütet.

Die Aufbringung des zu untersuchenden Materials erfolgt hierbei durch vorsichtiges Ausstreichen der zuvor in die Probe getauchten Ösen auf die einzelnen Platten.

Bei nachgewiesenem Keimwachstum wird eine anschließende Resistenzbestimmung durchgeführt. Dazu wird eine Keimsuspension des Punkts angefertigt. Nach kurzer Antrocknungszeit werden die Antibiotikatescheiben aufgebracht und bei ca. 36°C ungefähr 18-24 Stunden bebrütet. Die Auswertung erfolgt danach durch das Messen der Hemmhofdurchmesser und das sich anschließende Einordnen in die Bewertungsstufen „sensibel“, „intermediär“ oder „resistent“ gegen das jeweilige Antibiotikum.

Damit kann nach 24 Stunden bereits ein vorläufiger Befund erstellt werden. Um eine fundierte und exakte Diagnose stellen zu können, wird für 24-48 Stunden weiter bebrütet. Nach spätestens 3 Tagen liegt dann der endgültige Befund vor.

2.4 Laborbestimmung von Interleukinen

Die Werte für IL-6 und IL-8 wurden durch das System IMMULITE (Fa. DPC-Biermann, Bad Nauheim) ermittelt.

Dabei findet eine besondere Chemilumineszenztechnik Anwendung. Durch enzymkatalysierte Hydrolyse entsteht mittels des sehr sensitiven Chemilumineszenz-Substrats Adamantylidioxetanphenylphosphat fortwährend das instabile Adamantylidioxetanphenyl-Anion. Zerfällt es, führt dies zu Lichtemissionen. Die Messgenauigkeit ist durch die kontinuierliche Bildung des Zwischenproduktes und der damit verbundenen anhaltenden Lichtaussendung sehr sensitiv, weil dadurch mehrere Messungen durchgeführt werden können. Dies ist der große Vorteil der IMMULITE Enzym-verstärkten Chemilumineszenz gegenüber der konventionellen.

2.4.1 Bestimmung von IL-6

Die Testmethode zur Messung der Interleukin-6-Konzentration ist ein sequentieller immunometrischer Chemilumineszenz-Immunoassay. Als Untersuchungsmaterial kann geronnenes Serum, EDTA-Plasma oder Heparin-Plasma mit einem Mindestvolumen von 100 µl verwendet werden.

Jede Interleukin-6-Testeinheit ist mit einem Barcode-Etikett versehen und enthält eine mit monoklonalem IL-6-Antikörper beschichtete Kugel. Nun wird die Probe samt der Pufferlösung (7,5 ml gepufferte Proteinmatrix) in die Küvette pipettiert. Es folgt eine 30-minütige Inkubation bei 37°C, während dessen die Patientenprobe an die Kugel-Matrix gebunden wird. Danach schließen sich mehrere Waschvorgänge an, um ungebundenes Material aus der Küvette zu entfernen. Im 2. Reaktionsschritt werden der Probe 7,5 ml eines mit alkalischer Phosphatase markierten polyklonalen IL-6-Antikörpers zugefügt. Dieser bindet an die IL-6-Moleküle. Je höher die IL-6-Konzentration in der Probe ist, desto mehr Immunkomplexe werden daraufhin gebildet. Danach fügen sich eine erneute 30-minütige Inkubation sowie diverse Waschvorgänge an. Die an die Kugel gebundene alkalische Phosphatase setzt nach Zugabe von 200 µl luminogenem Substrat (Adamantylidioxetanphosphat) dieses in ein instabiles Zwischenprodukt (Adamantylidioxetanphenyl-Anion) um. Zerfällt es, werden Photonen ausgesendet. Nach ca. 5 min wird das Licht mittels eines Photoverstärkers gemessen. Es besteht eine direkte Proportionalität zwischen der ausgesendeten Lichtmenge und der Menge der gebundenen alkalischen Phosphatase sowie eine Antiproportionalität zur Menge des in der Patientenprobe enthaltenen IL-6. Das Lumineszenzsignal wird in *counts per second (CPS)* gemessen und nach Erstellung einer Eichkurve in die entsprechenden Konzentrationen an IL-6 umgewandelt.

2.4.2 Bestimmung von IL-8

Zur Bestimmung der Interleukin-8-Konzentration wird ein Festphasen-, Zwei-Phasen-, Chemilumineszenz-, Immunometrischer Assay durchgeführt. Untersucht werden können hierbei geronnenes Serum oder EDTA-Plasma mit einem erforderlichen Mindestvolumen von 50 µl.

Die IL-8-Testeinheit ist ähnlich der IL-6-Testeinheit mit einem Barcode etikettiert und enthält eine Kugel, die mit einem monoklonalen Anti-IL-8-Antikörper beschichtet ist. Die Probe und 6,5 ml von mit alkalischer Phosphatase konjugiertem polyklonalem Anti-IL-8 werden in eine Küvette pipettiert. Es folgt eine 30-minütige Inkubation bei 37°C, wobei das in der Probe enthaltene IL-8 an die Kugel-Matrix gebunden wird. Der Antikörper bindet folglich an die IL-8-Moleküle. Es entstehen mehr Immunkomplexe, je mehr IL-8 in der Probe vorhanden ist. Durch diverse Waschvorgänge wird nun das ungebundene Material aus dem Reaktionsgefäß entfernt. Die alkalische Phosphatase wandelt nach Zugabe von 200 µl Adamantylidioxetanphosphat dieses in ein instabiles Zwischenprodukt um. Dabei handelt es sich um ein Adamantylidioxetanphenyl-Anion, welches beim Zerfall ein Photon aussendet. Auch hier wird das erzeugte Licht mit Hilfe eines Photoverstärkers nach ca. 5 min gemessen. Die dabei ausgesendete Lichtmenge ist direkt proportional zur Menge der alkalischen Phosphatase sowie ebenfalls proportional zur Menge des in der Patientenprobe enthaltenen IL-8. Das Prinzip der Auswertung ist dasselbe wie bei der Bestimmung von IL-6. Das Lumineszenzsignal wird in *counts per second (CPS)* angegeben und mittels einer Eichkurve werden die entsprechenden IL-8-Werte ermittelt.

2.5 Datensammlung und Statistik

Die Erhebung der patientenbezogenen Daten sowie die Erstellung der Tabellen erfolgten mit Hilfe des Programms *Microsoft Office Excel 2003* und *2007* (Microsoft Inc., Redmond, USA).

Zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung wurde das Programm *SPSS for Windows 11.0.0* sowie *12.0.1* (SPSS Inc., Illinois, USA) genutzt.

Als Mittel zur optischen Präsentation der Ergebnisse wurden *Box-and-Whisker Plots* sowie ROC-Kurven (*Receiver Operating Characteristic Plots*) erstellt. Bezüglich des Signifikanzniveaus wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p \leq 0,05$) zu Grunde gelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Einführung und demographische Verteilung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 60 Patienten ausgewertet, bei denen im Studienzeitraum eine Lymphozele diagnostiziert werden konnte. Dabei entfielen 72% (n=43) auf männliche und 28% (n=17) auf weibliche Patienten. Von diesen insgesamt 60 Lymphozelen konnte wiederum bei 23% (n=14) der Fälle eine Infektion nachgewiesen werden, 77% (n=46) waren keimfrei.

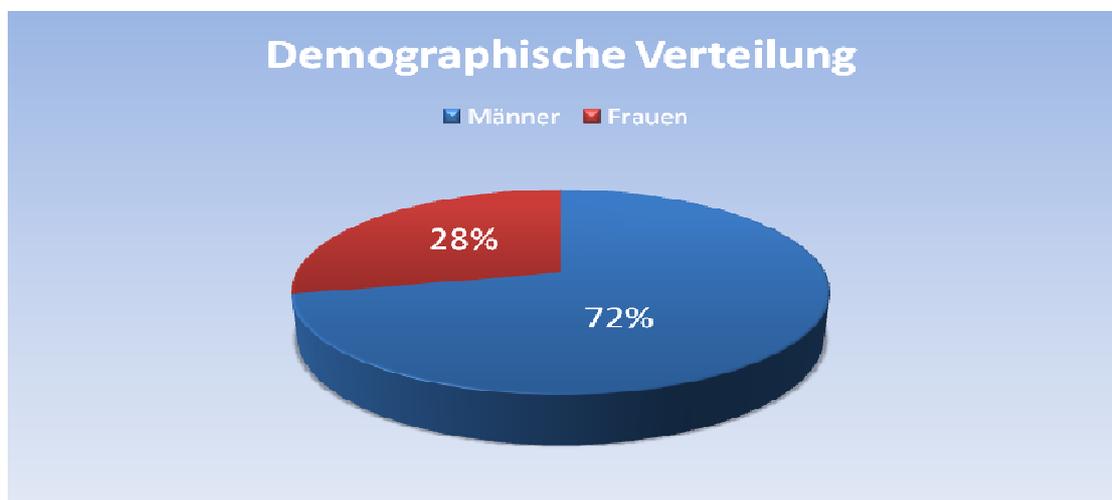


Abb. 1: Demographische Verteilung der Lymphozelen

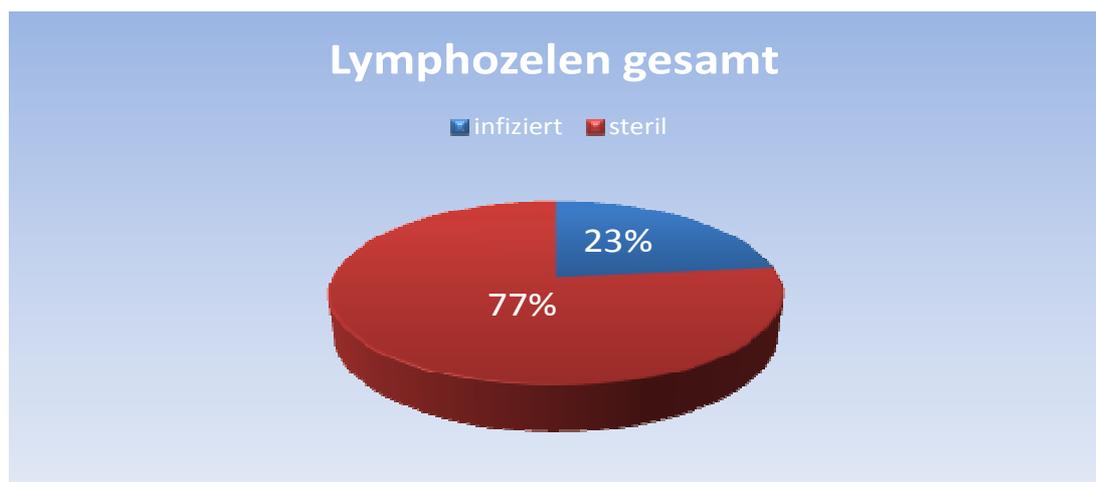


Abb. 2: Verhältnis infizierte / sterile Lymphozelen

Aufgeschlüsselt nach Geschlechtern ergaben sich im männlichen Patientenpool 26% (n=11) infizierte und 74% (n=32) sterile Lymphansammlungen, bei den Frauen waren 18% (n=3) infiziert und 82% (n=14) blieben ohne Erregernachweis.

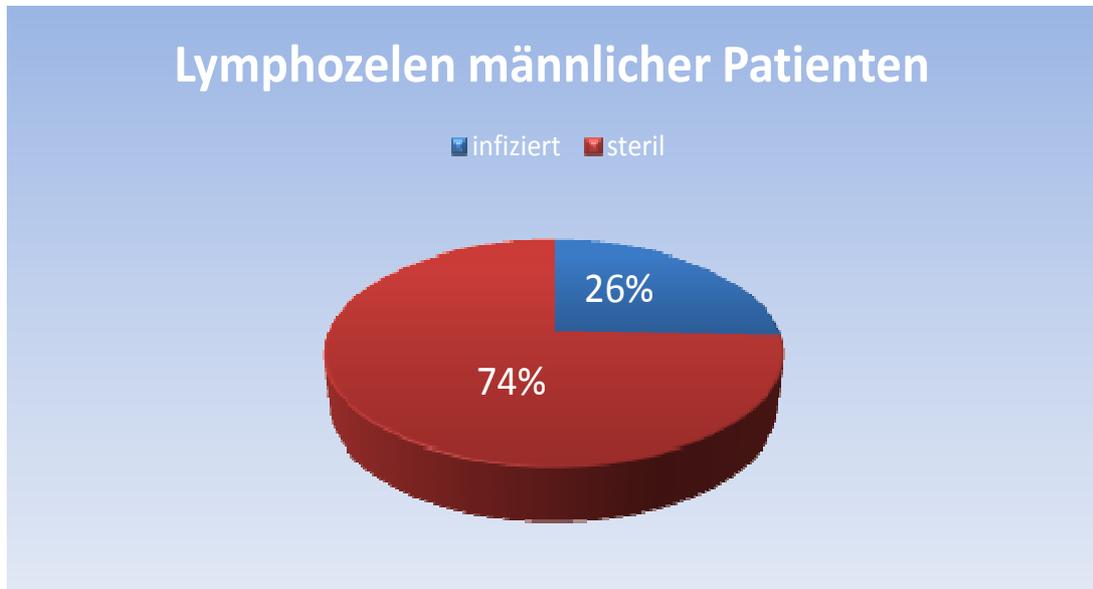


Abb. 3: Verhältnis infizierte / sterile Lymphozelen bei männlichen Patienten

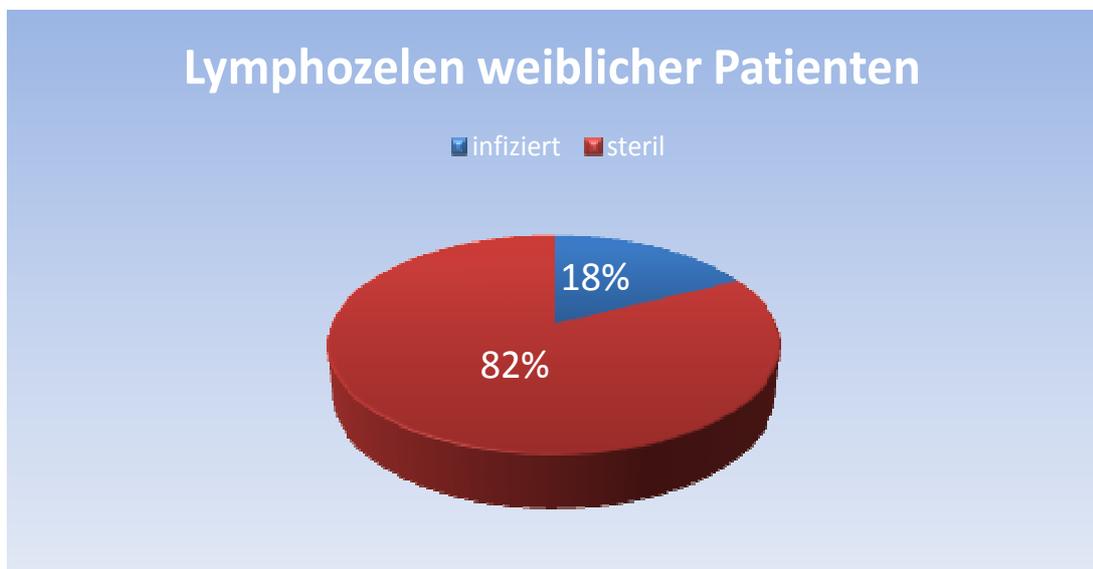


Abb. 4: Verhältnis infizierte / sterile Lymphozelen bei weiblichen Patienten

Am häufigsten diagnostiziert wurden die Lymphozelen bei Patienten, die bei terminaler Niereninsuffizienz im hiesigen Nierentransplantationszentrum (NTZ) ein Transplantat erhielten. Auf 75% (n=45) traf dies zu. Weitere 17% (n=10) entwickelten nach einer radikalen Prostatovesikulektomie (RPVE) diese pathologische Lymphansammlung. Die verbliebenen 8% (n=5) verteilen sich unregelmäßig auf verschiedene andere Krankheitsbilder.

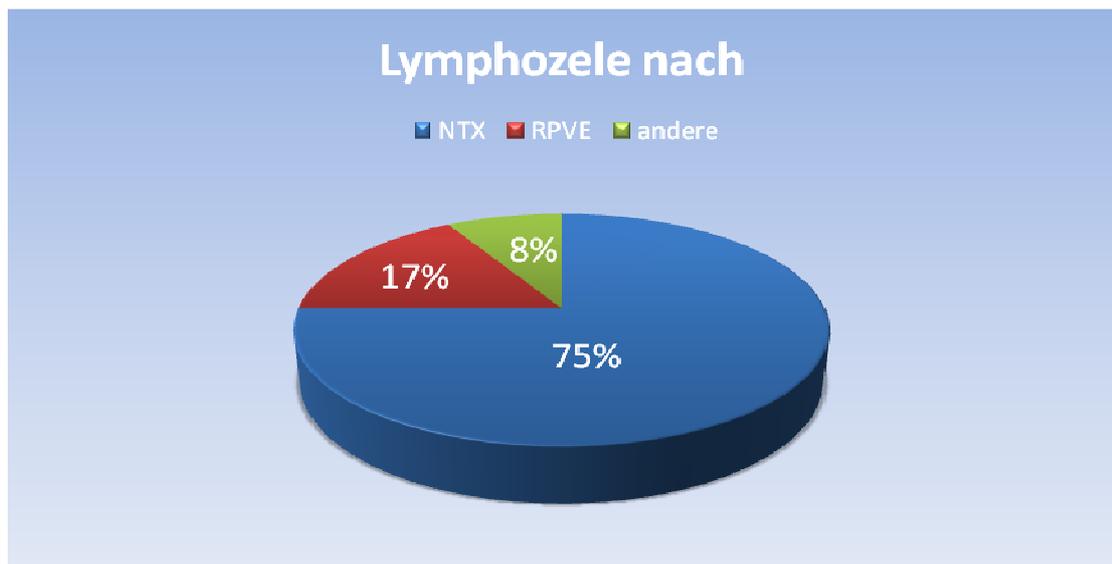


Abb. 5: Auftreten von Lymphozelen nach Nierentransplantation (NTX), RPVE und Krankheiten anderer Genese

In der folgenden Tabelle ist die demographische Verteilung nochmals kurz in einer Übersicht zusammengefasst:

- Ergebnisse -

Lymphozelen	infiziert		steril		total
	n	%	n	%	n
gesamt	14	23	46	77	60
davon ♂	11	26	32	74	43
davon ♀	3	18	14	82	17
NTX	8	18	37	82	45
davon ♂	5	17	24	83	29
davon ♀	3	19	13	81	16
RPVE	6	60	4	40	10
andere	0	0	5	100	5
davon ♂	0	0	4	100	4
davon ♀	0	0	1	100	1

Tab. 3: Verteilung der Lymphozelen im Patientenkollektiv

Splittet man die Patientendaten nach infizierten und sterilen Lymphozelen auf, so ergeben sich folgende Mittelwerte sowie Mediane für unten beschriebene Parameter:

Infektion		Größe	Gewicht	BMI	Alter	d	min
positiv	Mittelwert	171,4	82,0	28,0	54,3	40,9	60,7
	Median	170,0	78,0	28,1	62,0	39,0	40,0
negativ	Mittelwert	172,3	73,3	24,6	52,5	34,2	45,1
	Median	172,0	72,7	24,1	52,0	23,0	35,0
total	Mittelwert	172,1	75,4	25,4	52,9	35,9	49,0
	Median	171,5	74,5	24,6	54,0	25,0	35,0

Tab. 4: Zusammenfassung der Mittelwerte/Mediane für die Parameter Größe in cm; Gewicht in kg; BMI; Alter in Jahren; Dauer der Hospitalisierung in Tagen (d); operative Dauer der Punktion in Minuten (min) – aufgeteilt nach vorhandener Infektion (positiv) und nicht vorhandener Infektion (negativ)

Auffallend hierbei ist, dass Patienten mit der Diagnose einer nachgewiesenen infizierten Lymphozele über einen übergewichtigen BMI verfügten im Gegensatz zu den normgewichtigen Patienten ohne detektierte Infektion in der isolierten Betrachtung der Mittelwerte und Mediane.

Die Mehrzahl der Patienten, nämlich 35% (n=21), befand sich im Alter von 60 bis 69 Jahren. In der jüngsten Altersgruppe von 20 bis 29 Jahren fanden sich die wenigsten Patienten mit lediglich 8% (n=5). Weitere 15% (n=9) waren zwischen 30 und 39 Jahren, 20% (n=12) zwischen 40 und 49 Jahren und 12% (n=7) zwischen 50 und 59 Jahren. In die älteste Gruppe der 70- bis 79-jährigen waren 10% (n=6) der Patienten einzuordnen.

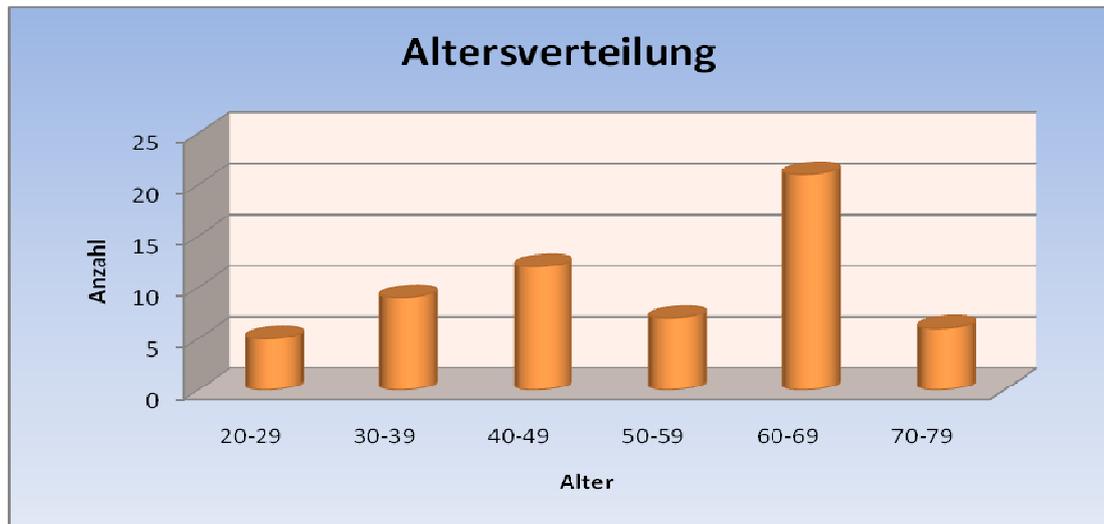


Abb. 6: Altersverteilung innerhalb des Studienkollektivs

Bezüglich des Body-Mass-Index (BMI) war mit 45% (n=26) der überwiegende Teil der Studienteilnehmer normgewichtig, was einem BMI von 20 bis 25 entspricht. 30% (n=17) der Patienten waren nach diesem Index übergewichtig, 14% (n=8) sogar adipös mit einem BMI jenseits der 30. Die verbliebenen 11% (n=6) waren untergewichtig. 3 Patienten fielen bei dieser Statistik heraus, da bei der retrospektiven Sichtung des Aktenmaterials nicht alle notwendigen Daten eruiert waren.

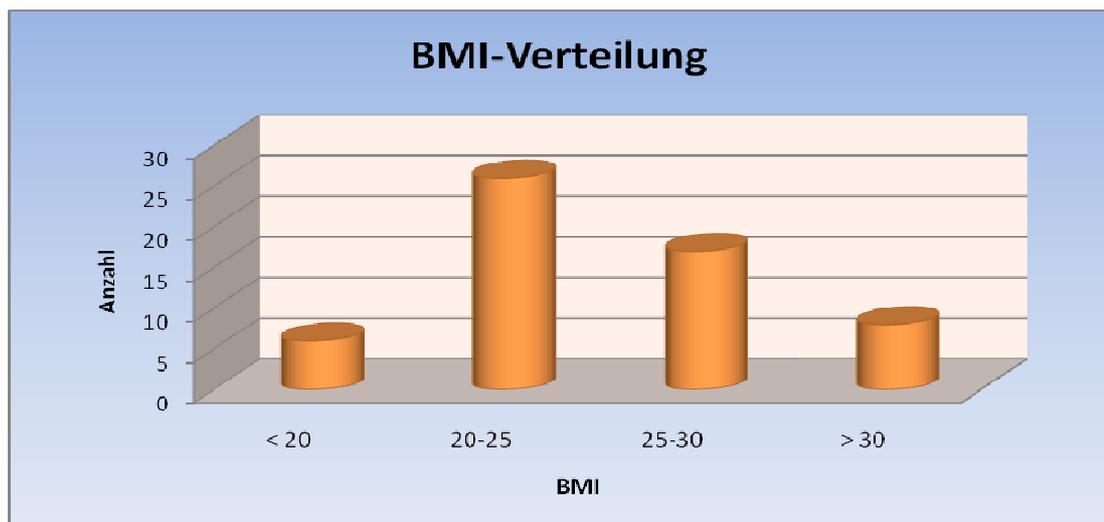


Abb. 7: BMI-Verteilung innerhalb des Studienkollektivs

Die Verteilung der Pathogenhäufigkeiten zeigt ein breit gefächertes und zerklüftetes Bild, ohne einen speziellen Keim als herausragend zu definieren. Mit 4 positiven Befunden war *Staphylococcus epidermidis* noch der häufigste Keim vor *Enterococcus faecalis* mit 3 bestätigten Fällen. Weitere Besiedlungen verteilten sich unregelmäßig auf mehrere verschiedene pathogene Erreger (Abb. 8). In 3 Fällen kam es ferner zu Mehrfachbesiedlungen, wobei auch *Candida albicans*, eine Pilzart, zum Erregerspektrum zählte.

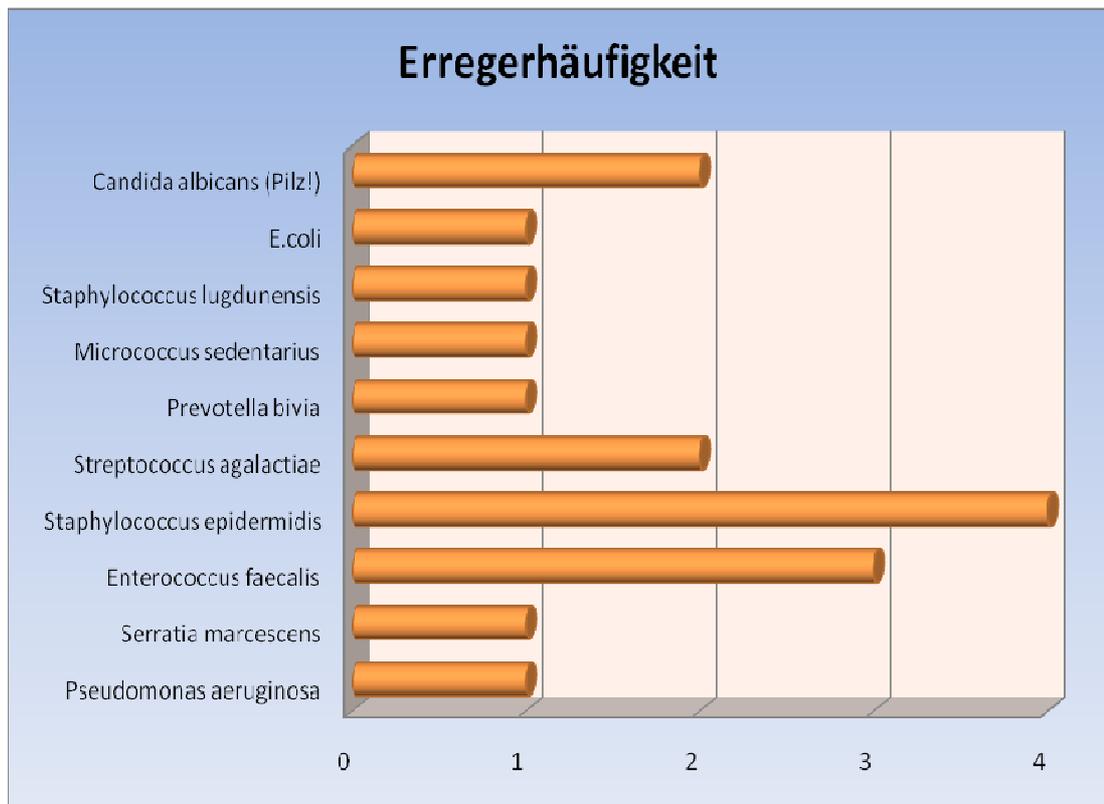


Abb. 8: Erregerhäufigkeiten in Lymphozelen

3.2 Lymphozelen der Gesamtpopulation

3.2.1 Verteilung der IL-6-Werte

Die IL-6-Konzentration der positiv getesteten Patienten lag im Median bei 11115 pg/ml ($Q_1=3827,3$; $Q_3=25990,9$) gegenüber 2521 pg/ml ($Q_1=898$; $Q_3=6198,8$) bei den Negativen, was einen signifikanten Unterschied darstellt ($p \leq 0,05$).

In der getrennten Betrachtung beider Geschlechter zeigte sich bei den weiblichen Patienten in der Konzentration an IL-6 kein signifikanter Unterschied. Im Median lagen hierbei die Werte der positiv getesteten Patienten bei 2997 pg/ml ($Q_1=744$; $Q_3=20612$) im Vergleich zu 1092,8 pg/ml ($Q_1=564,4$; $Q_3=2599,5$) bei den Negativen. Bei den Männern verhält sich dies anders. Mit einer IL-6-Konzentration von 13368 pg/ml ($Q_1=4509$; $Q_3=26442$) für die infizierten Lymphozelen und 3553,5 pg/ml ($Q_1=957,8$; $Q_3=7618,9$) für die sterilen Lymphansammlungen besteht eine eindeutige Signifikanz ($p \leq 0,05$).

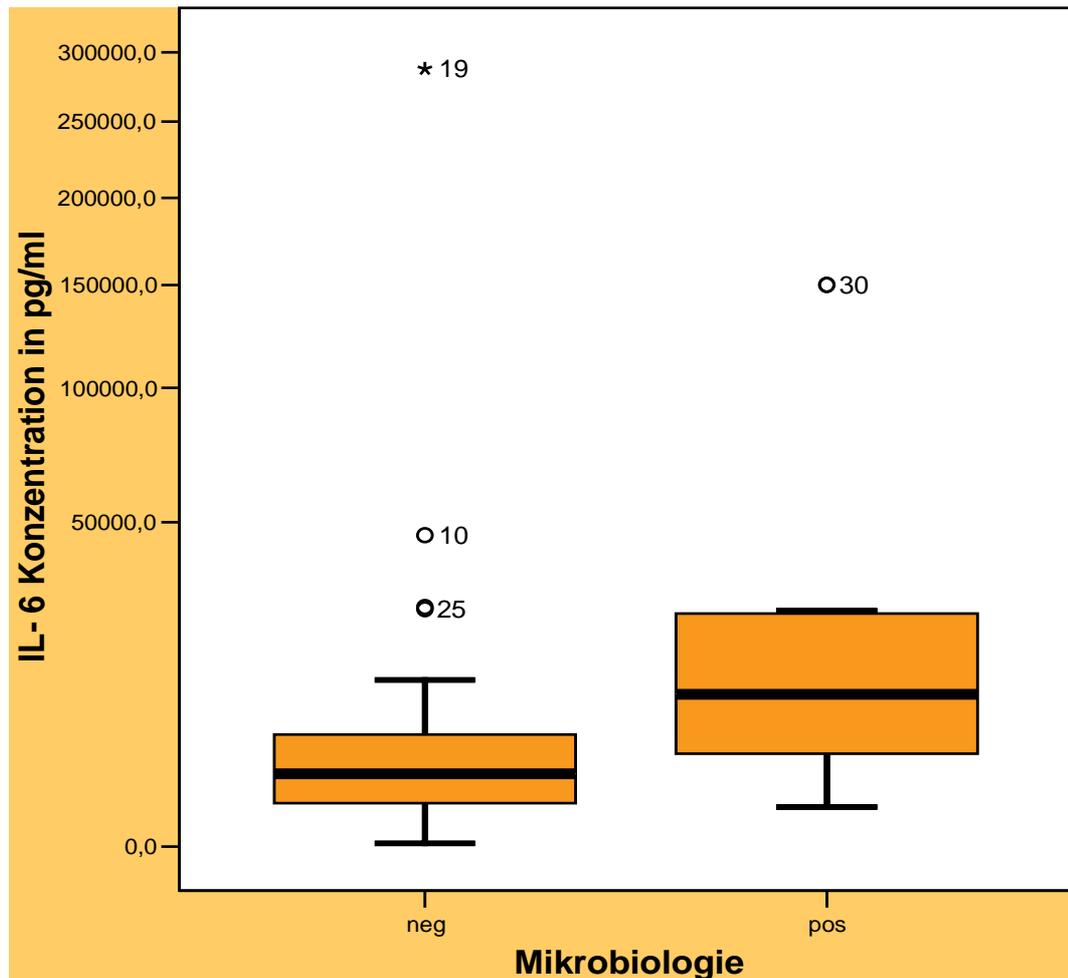


Abb. 9: Verteilung der IL-6-Konzentration in der Gesamtpopulation (exponentielle Skalierung)

3.2.2 Verteilung der IL-8-Werte

Bezogen auf alle diagnostizierten Lymphozelen ist bei den IL-8-Werten ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zu beobachten gewesen. Dabei zeigten die positiven Lymphozelen im Median einen Wert von 8448,5 pg/ml ($Q_1=852,5$; $Q_3=44131,8$). Die negativen Lymphansammlungen wiesen dagegen einen Medianwert von 388 pg/ml ($Q_1=125,5$; $Q_3=945$) auf.

Splittet man auch für IL-8 die Studienteilnehmer nach dem Geschlecht auf, so ergibt sich ein ähnliches Bild wie für IL-6 mit signifikanten Unterschieden ($p \leq 0,05$) unter

der männlichen Population mit medianen 4186 pg/ml ($Q_1=704$; $Q_3=43794$) für Patienten mit positivem mikrobiologischen Befund und 388 pg/ml ($Q_1=109,8$; $Q_3=848,5$) für die negativ Getesteten.

In der weiblichen Studiengruppe besteht mit einem p-Wert von 0,078 lediglich eine Tendenz hin zu einer möglichen Signifikanz, die bei mehr verfügbaren Werten ähnlich der männlichen Patientengruppe zu erwarten gewesen wäre. Für die Patientinnen mit positivem Erregernachweis betrug die mediane IL-8-Konzentration 12711 pg/ml ($Q_1=902$; $Q_3=45145$) sowie für die Patienten mit negativem Nachweis 388 pg/ml ($Q_1=240,3$; $Q_3=1412,3$).

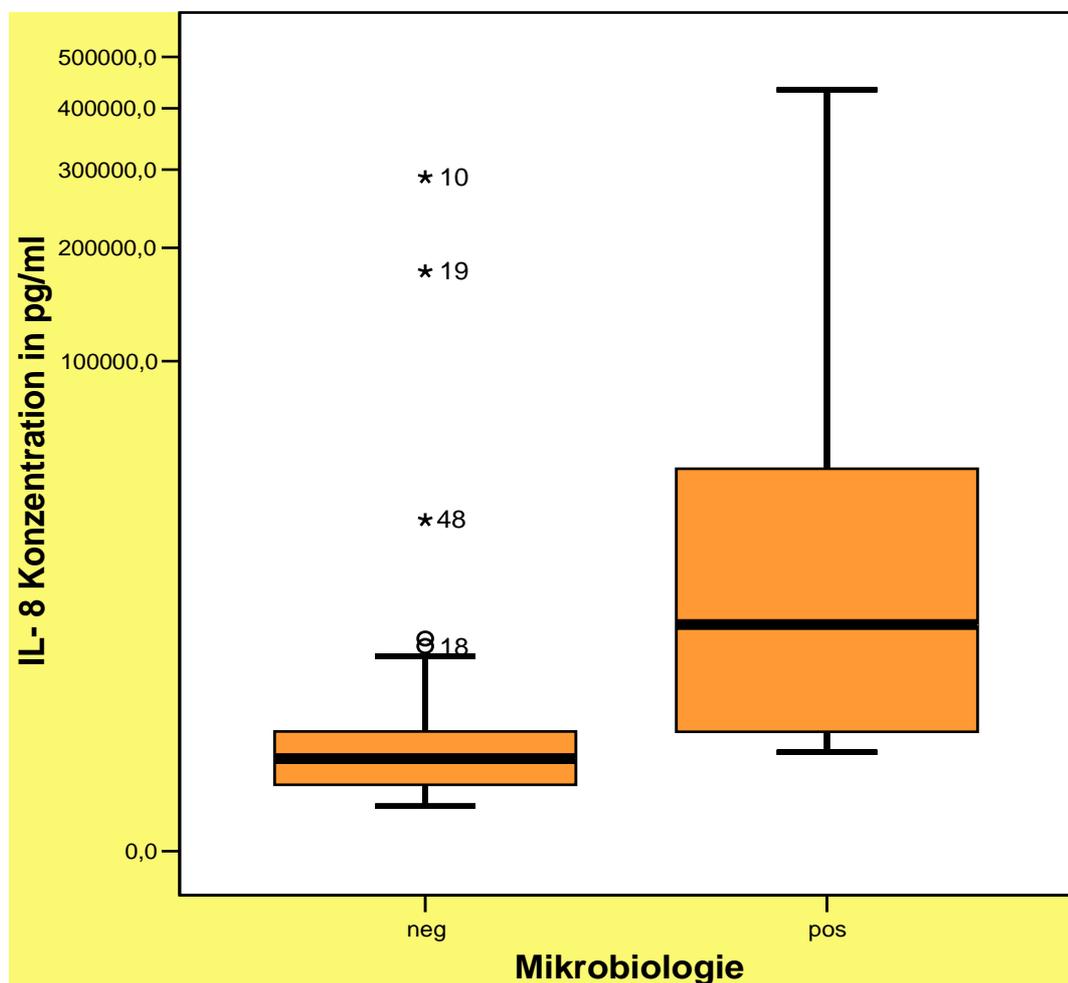


Abb. 10: Verteilung der IL-8-Konzentration in der Gesamtpopulation (exponentielle Skalierung)

3.2.3 ROC-Analyse der IL-6- und IL-8-Werte

Bezogen auf alle die Studie umfassenden Lymphozyten (Abb. 11) liegt der AUC für IL-6 bei 0,766 (0,625 ; 0,907) und für IL-8 bei 0,859 (0,764 ; 0,954). Dies bedeutet, dass in 76,6% der Fälle ein positiv getesteter Patient im Hinblick auf IL-6 eine höhere Konzentration aufweist als ein Negativer. Für IL-8 sind es sogar 85,9% auf die dies zutrifft. Für beide Parameter besteht in dieser Analyse zudem eine Signifikanz ($p \leq 0,05$). Als *Cut-off*-Punkte bieten sich für IL-6 eine Konzentration von 2710 pg/ml mit einer Sensitivität von 0,929 und einer Spezifität von 0,565 an. Für IL-8 liegt die günstigste Grenze zur Beurteilung, ob eine Infektion vorhanden ist, bei 463 pg/ml mit einem Wert von 1,0 für die Sensitivität und 0,609 für die Spezifität.

Bei der Wahl der *Cut-off*-Punkte wurde, wie auch für alle anderen ROC-Analysen, durchgehend Wert auf eine hohe Sensitivität gelegt, auch wenn dies zu Lasten der Spezifität geht. Dies begründet sich darin, dass falsch negative Ergebnisse und die sich daraus ergebende weitere Verfahrensweise fatale Folgen für den Patienten hätte, was somit möglichst vermieden werden soll.

Lymphozelen gesamt

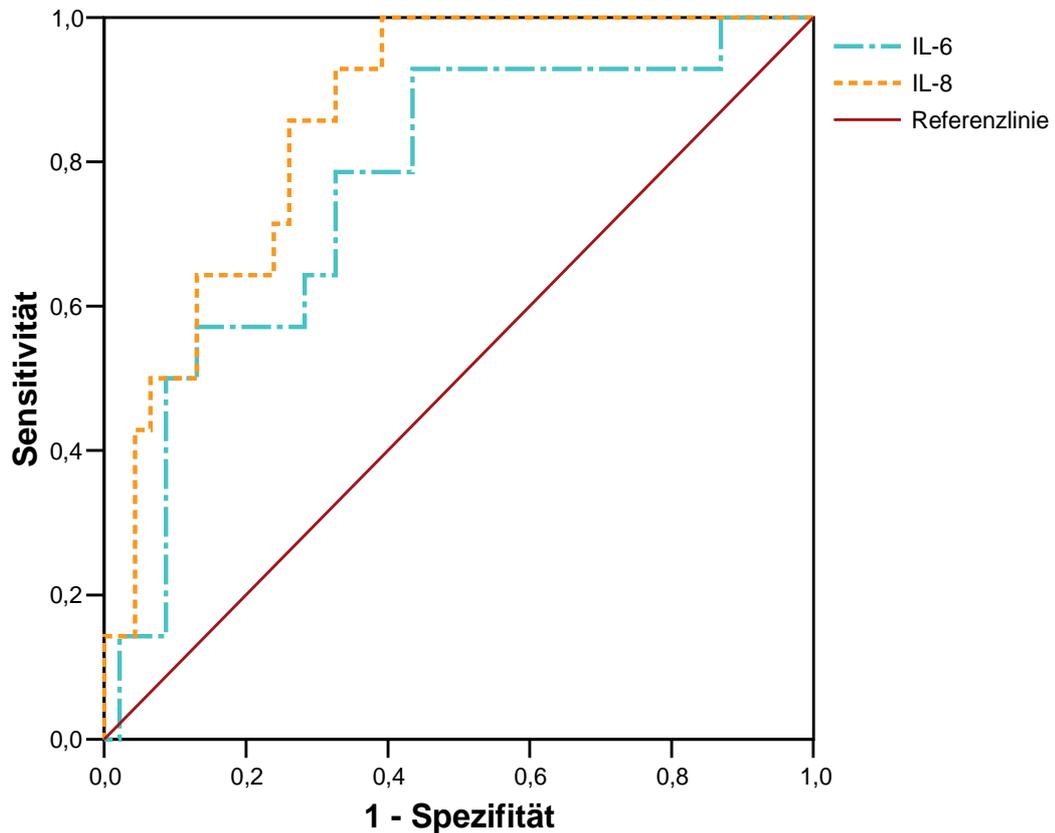


Abb. 11: ROC-Analyse der gesamten Lymphozelen

Unter isolierter Betrachtung der lediglich bei männlichen Patienten aufgetretenen Lymphozelen (Abb. 12) erzielt der AUC für IL-6 einen Wert von 0,787 (0,644 ; 0,930) und für IL-8 von 0,864 (0,754 ; 0,973). Somit sind bei 78,7% bzw. 86,4% der Patienten die jeweiligen Interleukin-Werte der positiv Getesteten höher als die, bei denen die Analyse ein negatives Resultat offenbarte. Für beide Zytokine sind die jeweiligen Ergebnisse signifikant ($p \leq 0,05$). Als *Cut-off*-Punkt für IL-6 ist mit einer Sensitivität von 0,909 und 0,594 für die Spezifität eine Konzentration von 3950

pg/ml die Grenze der Wahl. Die besten Ergebnisse für IL-8 sind bei einem *Cut-off*-Punkt von 463 pg/ml zu erzielen mit der dazugehörigen Sensitivität von 1,0 und einer Spezifität von 0,625.

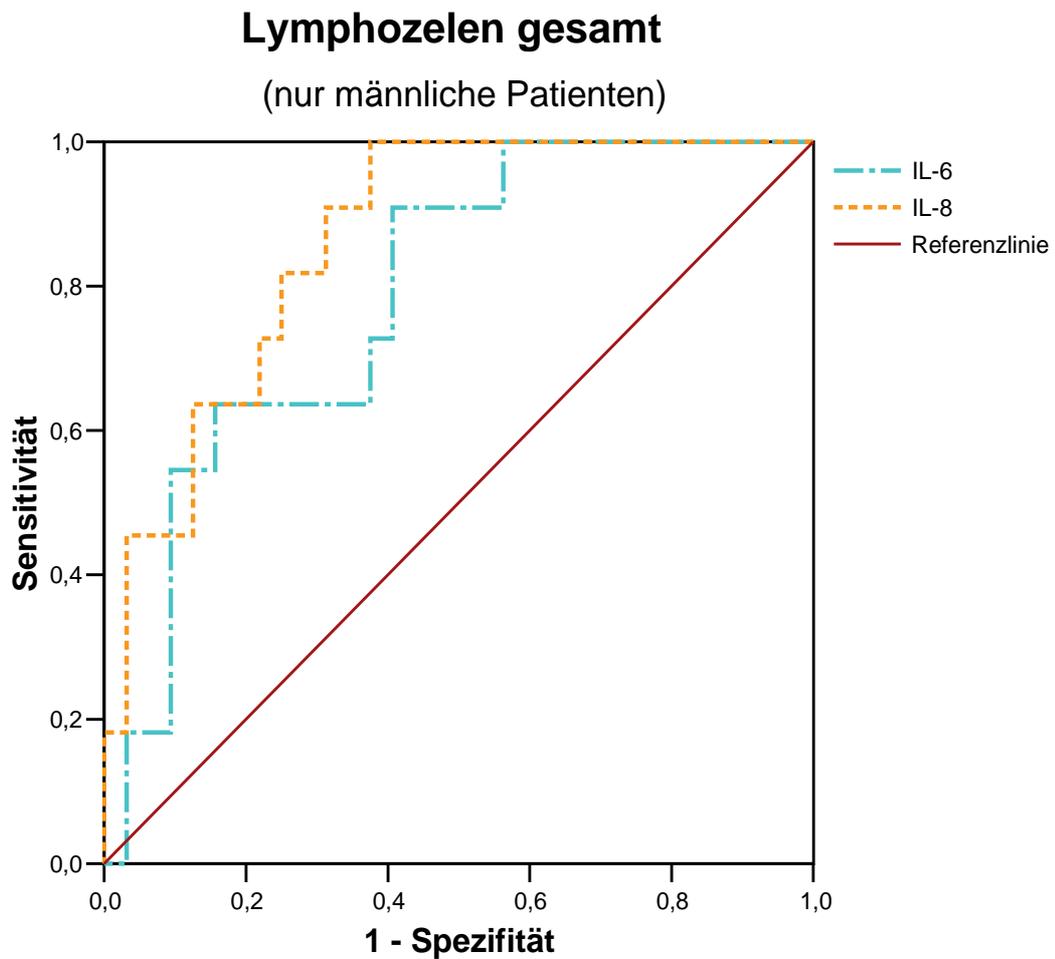


Abb. 12: ROC-Analyse der gesamten Lymphozelen von ausschließlich männlichen Patienten

Begutachtet man ausschließlich die Lymphozelen der weiblichen Studienpopulation (Abb. 13), so führt dies bezüglich IL-6 nur zu Ergebnissen, bei denen kein eindeutiger Trend zu einer Signifikanz besteht ($p > 0,05$). Für IL-8 zeigte sich eine Tendenz in Richtung signifikanter Resultate, die mit einem p-Wert von 0,078 nur

knapp verfehlt wurde. Dennoch erübrigt sich somit eine Festlegung von entsprechenden *Cut-off*-Punkten sowie eine Betrachtung der AUC-Werte.

Lymphozellen gesamt

(nur weibliche Patienten)

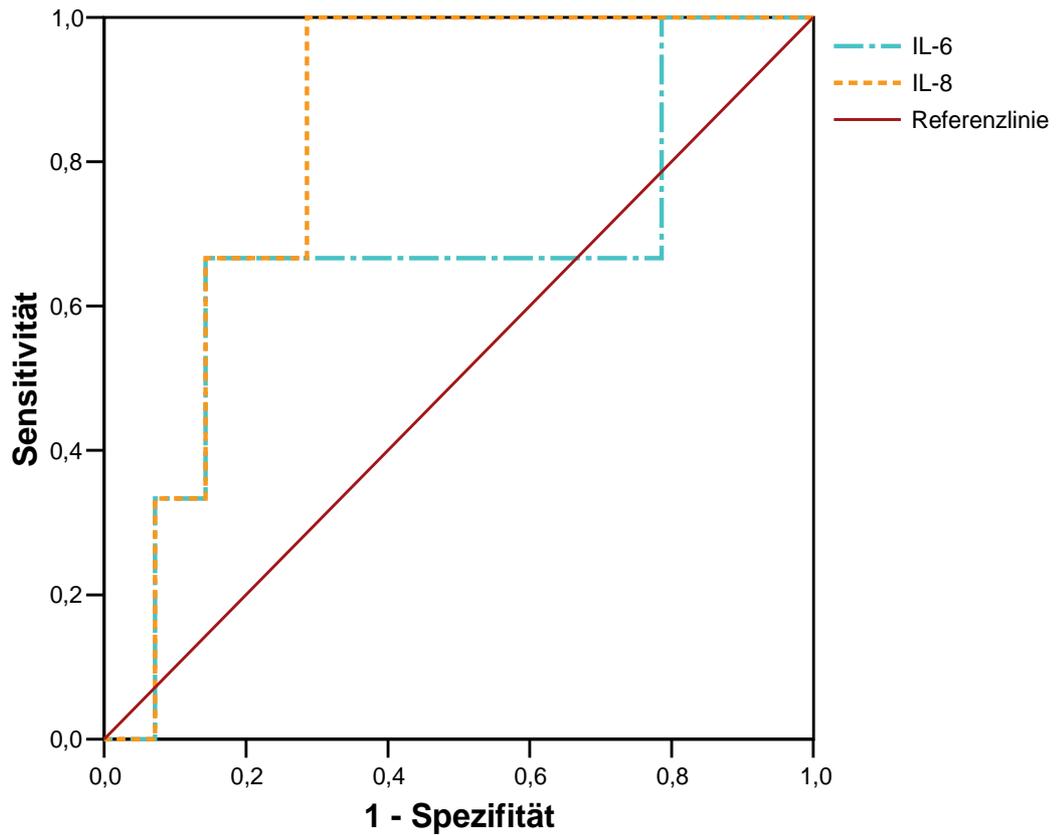


Abb. 13: ROC-Analyse der gesamten Lymphozellen von ausschließlich weiblichen Patienten

3.3 Lymphozelen nach Nierentransplantationen

3.3.1 Demographische Verteilung

Die größte Anzahl von Lymphozelen, nämlich 45 von 60, wurde bei Patienten beobachtet, die eine Nierentransplantation erhielten. Von diesen waren 82% (n=37) nicht infiziert gegenüber 18% (n=8), die eine pathologische Keimbesiedlung aufwiesen.

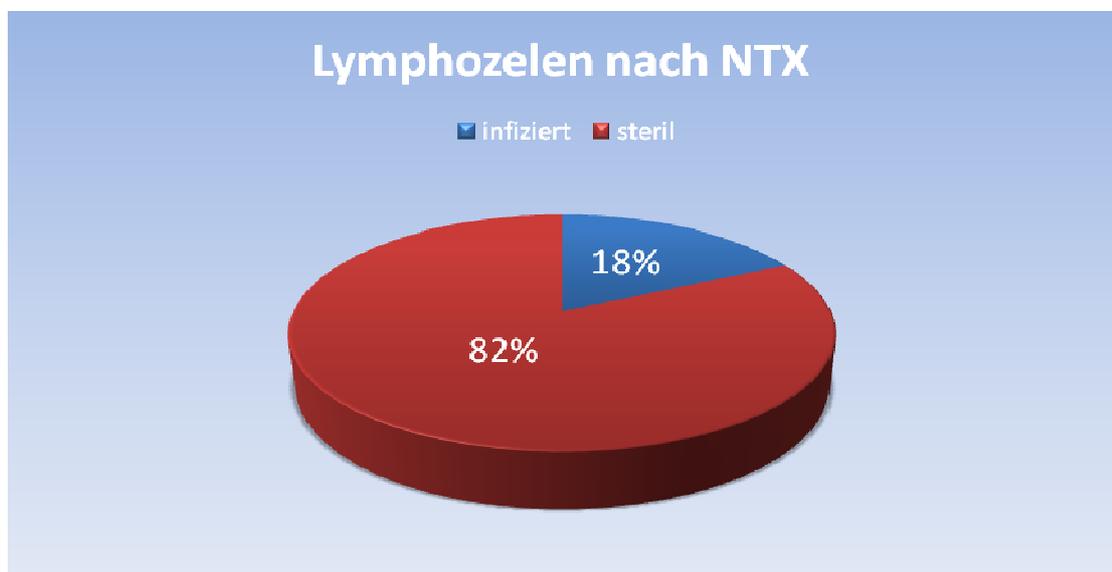


Abb. 14: Lymphozelen nach Nierentransplantation (NTX)

Bei differenzierter Betrachtung entfielen von 29 Lymphozelen im männlichen Patientenkollektiv 83% (n=24) auf sterile und 17% (n=5) auf infektiöse Lymphansammlungen. Dem stehen 16 Lymphozelen von weiblichen Patienten gegenüber mit 81% (n=13) nicht infizierten und 19% (n=3) infizierten Lymphansammlungen.

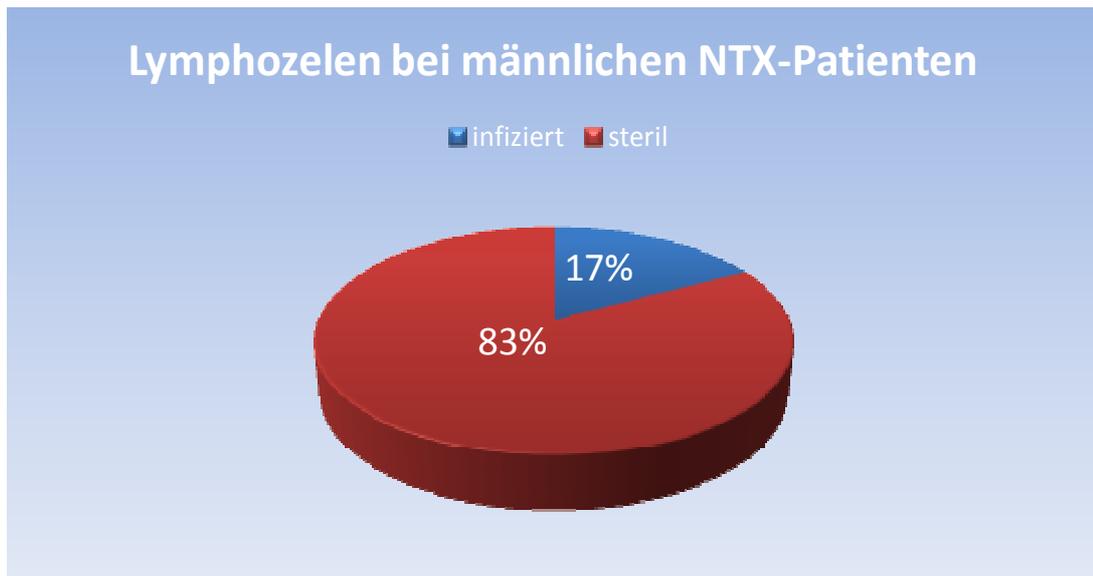


Abb. 15: Lymphozelen bei männlichen NTX-Patienten

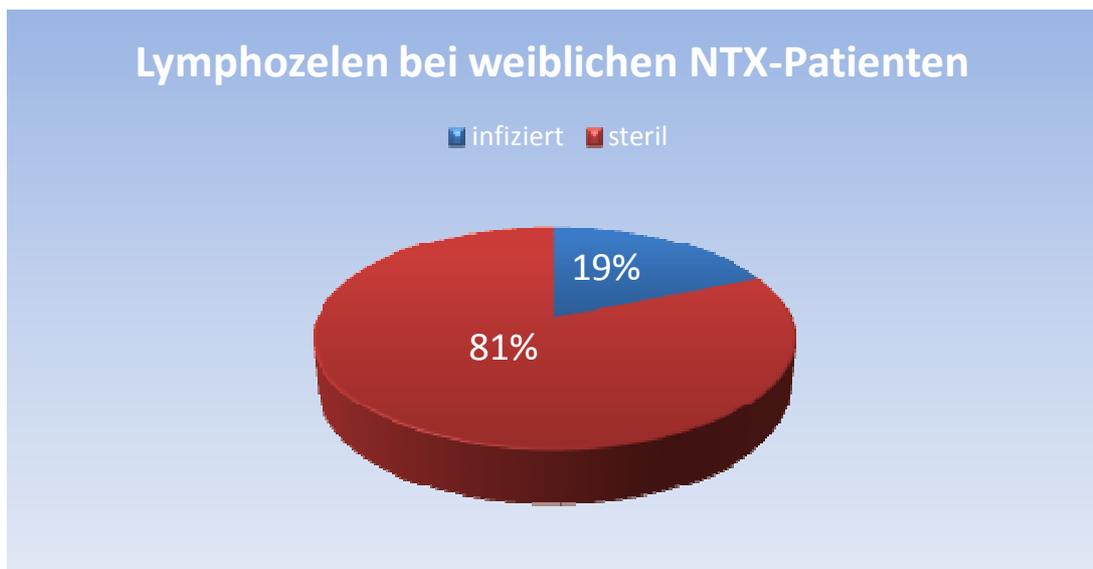


Abb. 16: Lymphozelen bei weiblichen NTX-Patienten

3.3.2 Verteilung der IL-6-Werte

Die Konzentration von IL-6 bei allen Nierentransplantatempfängern innerhalb der Studiengruppe lag für jene mit infizierten Lymphozelen bei 8938,5 pg/ml ($Q_1=3273,8$; $Q_3=20560,9$), für die mit keimfreien Ansammlungen von Lymph-

flüssigkeit bei 2513 pg/ml ($Q_1=917,3$; $Q_3=5798$), welches einem signifikanten Unterschied entspricht ($p \leq 0,05$).

Unter isolierter Betrachtung der weiblichen Transplantatempfänger zeichnet sich erneut kein signifikantes Ergebnis aufgrund der geringen Patientenzahl. Dabei liegt der mediane Wert der positiv Getesteten bei 2997 pg/ml ($Q_1=744$; $Q_3=20612$) sowie 1146 pg/ml ($Q_1=782,5$; $Q_3=2619$) für die restlichen Patienten.

Bei männlichen Nierentransplantierten ergab die Analyse der IL-6-Konzentrationen signifikante Resultate ($p \leq 0,05$) mit medianen Werten von 13368 pg/ml ($Q_1=4306,5$; $Q_3=23124$) und 3553,5 pg/ml ($Q_1=957,8$; $Q_3=7618,9$) für Patienten mit positivem bzw. negativem mikrobiologischen Befund.

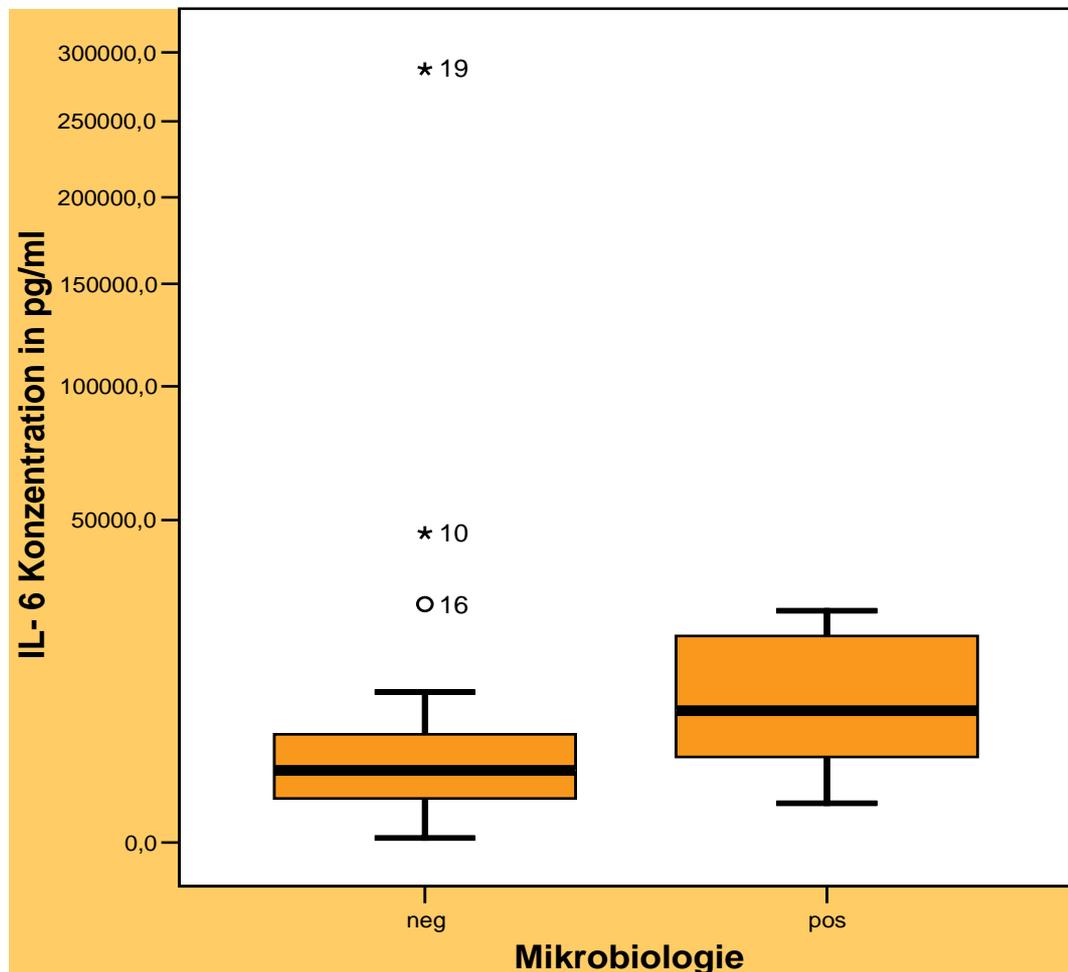


Abb. 17: Verteilung der IL-6-Konzentration bei Transplantatempfängern (exponentielle Skalierung)

3.3.3 Verteilung der IL-8-Werte

Die IL-8-Konzentration bei transplantierten Patienten betrug für jene mit Diagnose einer infizierten Lymphozele 1923 pg/ml ($Q_1=578$; $Q_3=23870,3$) bzw. 382 pg/ml ($Q_1=150,5$; $Q_3=784,5$) für jene ohne eine pathologische Infektion. Die aufgetretene Diskrepanz zwischen den beiden Gruppen erfüllt dabei die Bedingungen der Signifikanz ($p \leq 0,05$).

In der Subpopulation der männlichen Transplantierten ergab sich für die positiv Getesteten eine Konzentration von 704 pg/ml ($Q_1=510$; $Q_3=15267$) sowie 364 pg/ml ($Q_1=111,3$; $Q_3=638,3$) für die Negativen. Dabei ist die Differenz hier ebenfalls signifikant ($p \leq 0,05$).

Nicht signifikant erwies sich die isolierte Beobachtung der weiblichen Transplantatempfänger mit einem p-Wert von 0,093. Dabei lag die IL-8 Konzentration für Positive bei 12711 pg/ml ($Q_1=902$; $Q_3=45145$) und bei 382 pg/ml ($Q_1=228,5$; $Q_3=1436,5$) für Patienten mit negativem Befund.

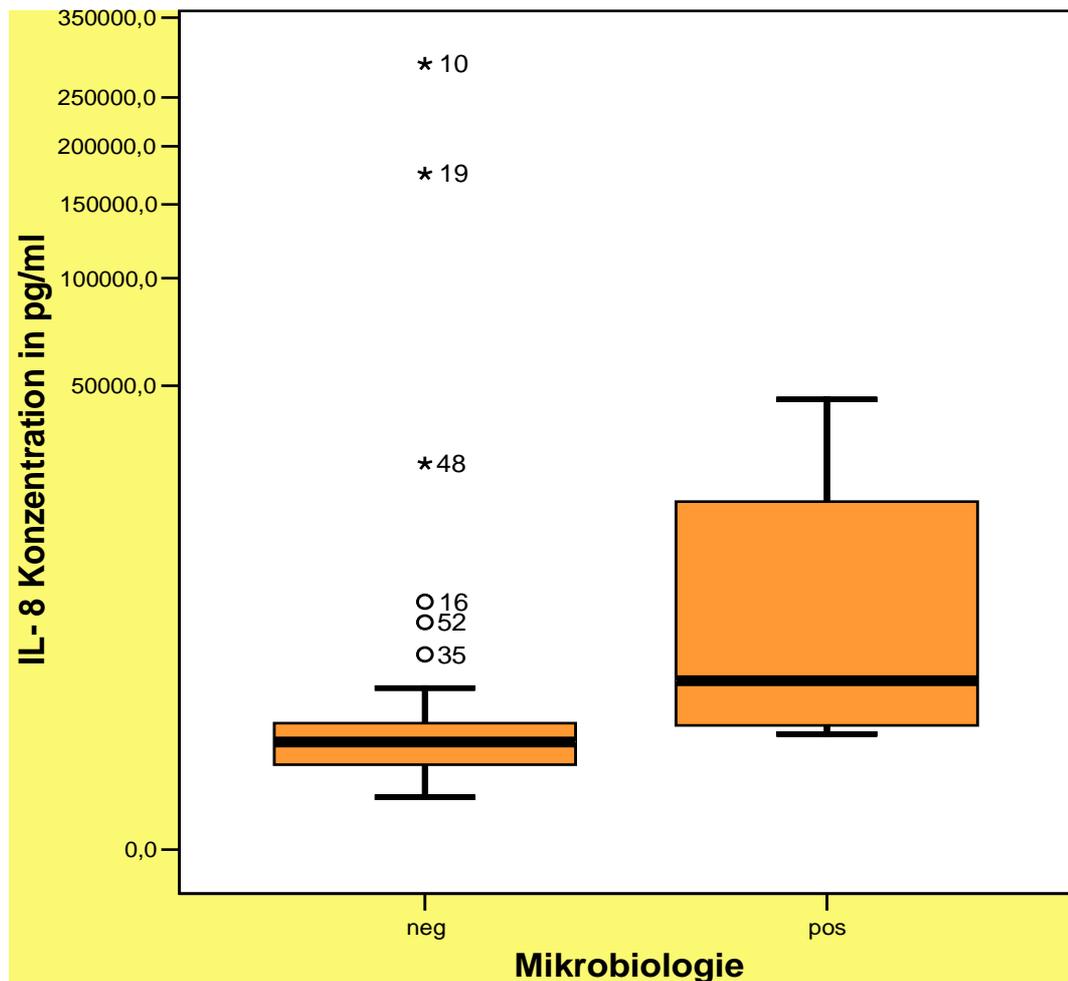


Abb. 18: Verteilung der IL-8-Konzentration bei Transplantatempfängern (exponentielle Skalierung)

3.3.4 ROC-Analyse der IL-6- und IL-8-Werte

Bei der gesonderten Betrachtung der Transplantatempfänger (Abb. 19) ergeben sich ebenfalls signifikante Werte ($p \leq 0,05$) für beide Zytokine. Der AUC für IL-6 liegt bei 0,723 (0,520 ; 0,926), für IL-8 bei 0,811 (0,683 ; 0,939). Daher hat in 72,3% der Fälle bezogen auf IL-6 ein Patient mit positivem mikrobiologischen Befund im Vergleich eine höhere Konzentration. Für IL-8 verhält es sich ähnlich mit 81,1%. Entsprechend gestaltet sich der *Cut-off*-Punkt mit 2827,5 pg/ml für IL-6 mit einer

Sensitivität von 0,875 und der dazugehörigen Spezifität von 0,595. Für IL-8 beträgt dieser 463 pg/ml mit Werten von 1,0 und 0,622 für Sensitivität bzw. Spezifität.

Lymphozelen bei Transplantatempfängern

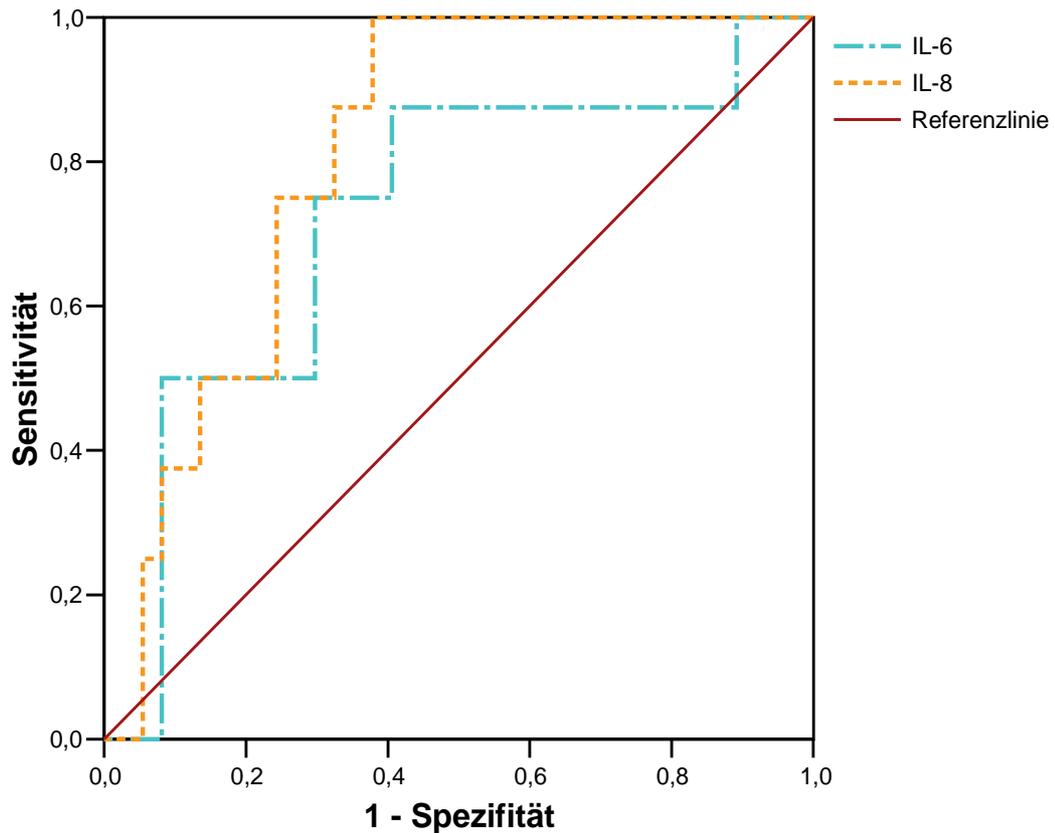


Abb. 19: ROC-Analyse der gesamten Lymphozelen von Transplantatempfängern

Nimmt man nun lediglich die männlichen Transplantierten (Abb. 20) heraus, so zeichnet sich für IL-6 ein AUC von 0,800 (0,622 ; 0,978) ab. Das bedeutet, dass bei 80% der Patienten ein positiv getesteter einen höheren Wert aufweist. Der bezüglich Sensitivität und Spezifität am günstigsten gelegene *Cut-off*-Punkt liegt hier bei 3949,5 pg/ml mit Werten von 1,0 für die Sensitivität und 0,625 für die Spezifität. Der

AUC für IL-8 beträgt 0,792 (0,624 ; 0,959). Folglich liegt die Konzentration in 79,2% der Fälle bei Patienten mit infizierten Lymphozelen höher als bei sterilen Lymphansammlungen. Die als *Cut-off*-Punkt gewählte Grenze von 463 pg/ml verfügt dabei über exakt dieselben Werte für Sensitivität und Spezifität wie bei IL-6. Darüber hinaus sind die Ergebnisse als signifikant anzusehen ($p \leq 0,05$).

Lymphozelen bei männlichen Transplantatempfängern

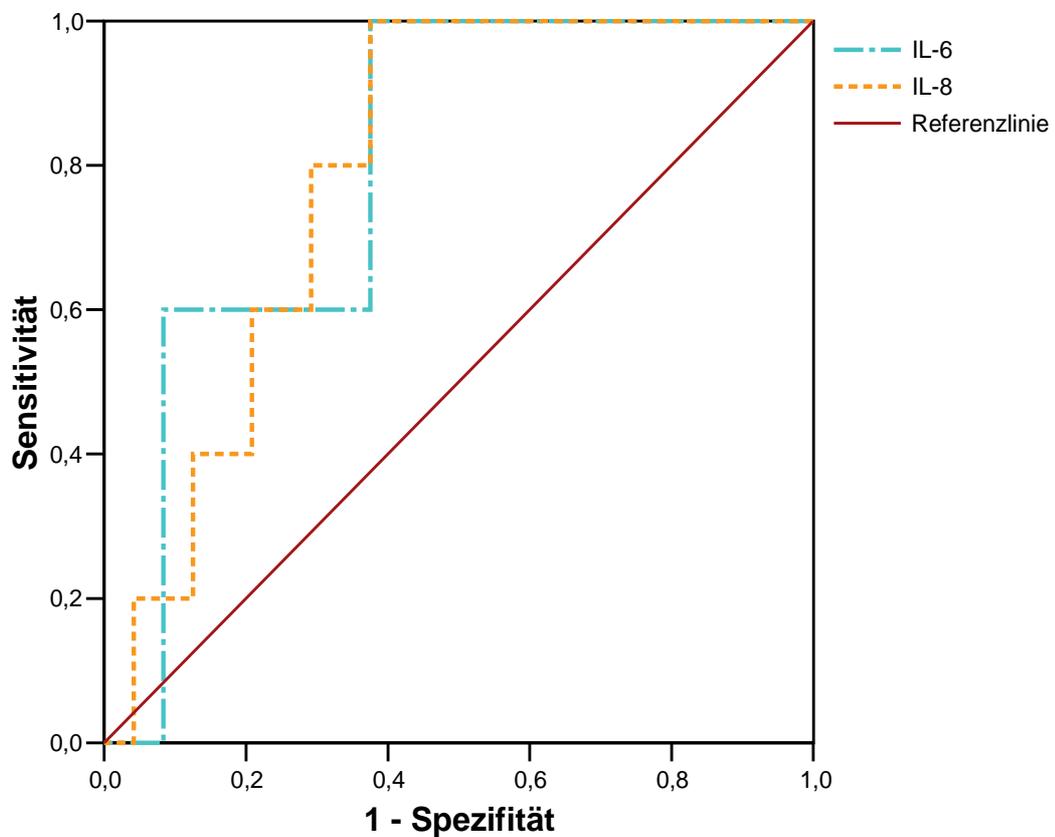


Abb. 20: ROC-Analyse der gesamten Lymphozelen von männlichen Transplantatempfängern

Ähnlich wie bei der einzelnen Betrachtung der Ergebnisse aller bei weiblichen Patienten aufgetretenen Lymphozelen (Abb. 13) hat es auch bei der

differenzierteren Analyse der Lymphansammlungen bei transplantierten Frauen (Abb. 21) keine Tendenz signifikanter Resultate ($p > 0,05$) zur Folge, wenn auch hier für IL-8 erneut ein Trend in Richtung aussagekräftiger Schlussfolgerungen bei einem p-Wert von 0,093 besteht. Aufgrund dessen erübrigt sich dennoch auch hier eine weitergehende Aufgliederung der Ergebnisse.

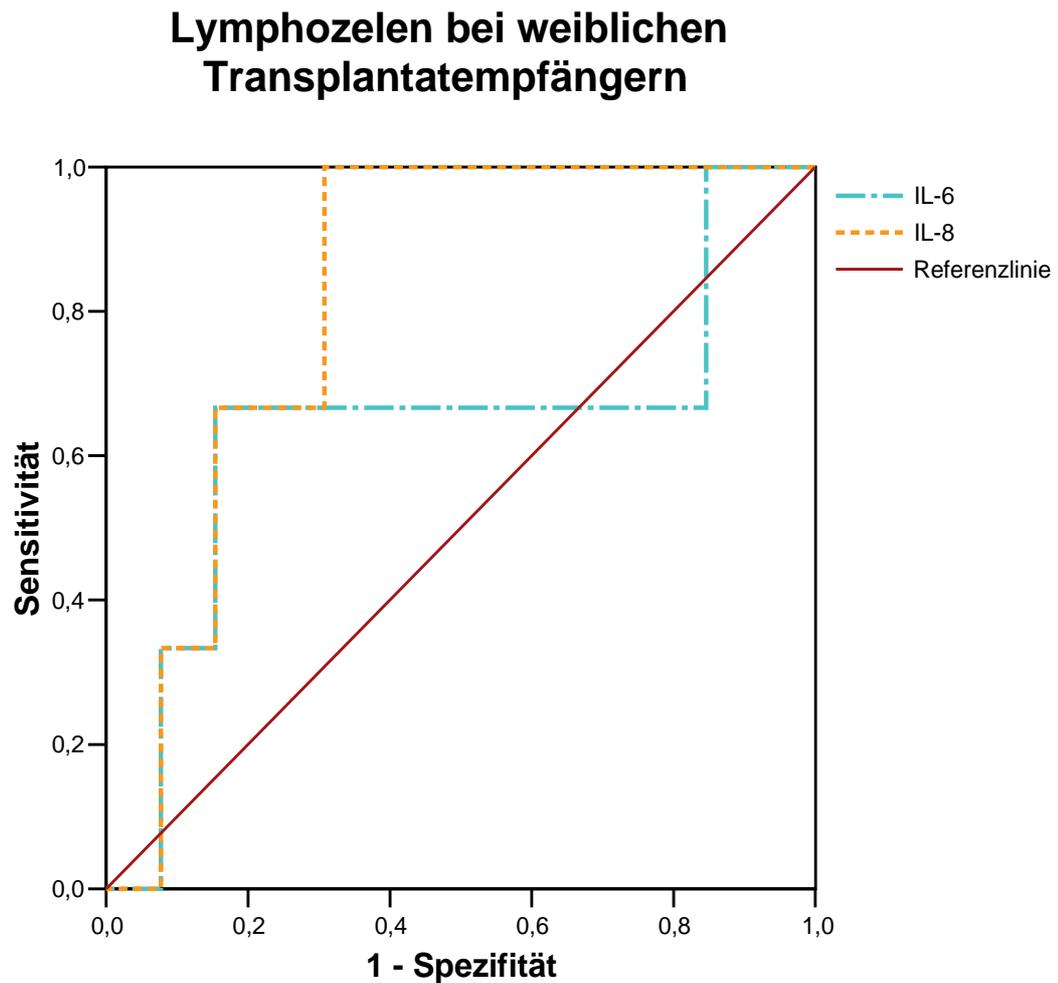


Abb. 21: ROC-Analyse der gesamten Lymphozelen von weiblichen Transplantatempfängern

3.4 Lymphozelen nach RPVE

3.4.1 Demographische Verteilung

Mit insgesamt 10 Lymphozelen stellt die radikale Prostatovesikulektomie die zweithäufigste Ursache dar. Hiervon ergaben die Analysen 60% (n=6) infizierte und 40% (n=4) sterile Lymphansammlungen.

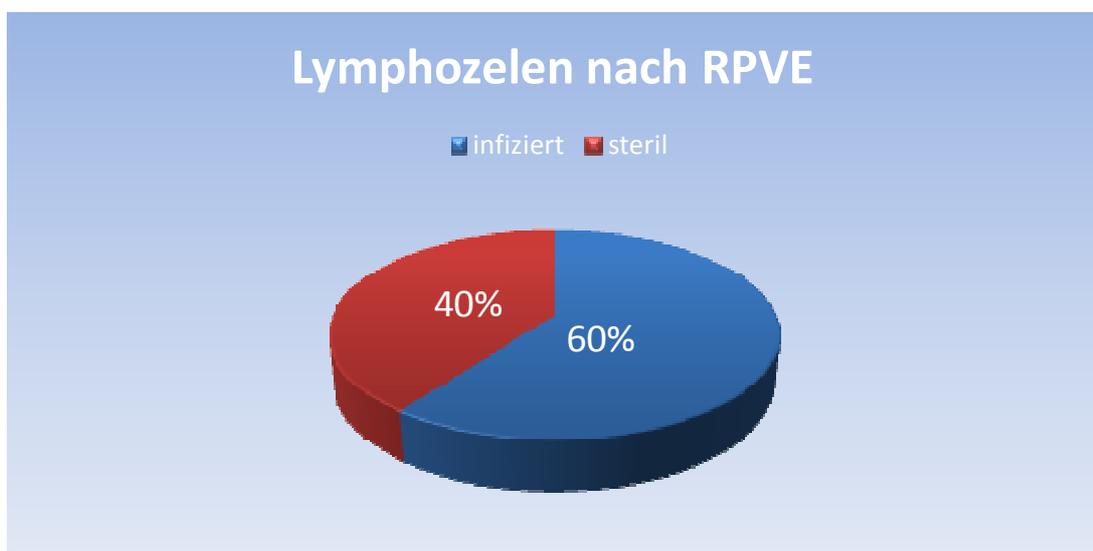


Abb. 22: Lymphozelen nach radikaler Prostatovesikulektomie (RPVE)

3.4.2 Verteilung der IL-6-Werte

Im Median lag die Konzentration an IL-6 innerhalb der Gruppe von positiv getesteten Lymphozelen bei 17652 pg/ml ($Q_1=4932$; $Q_3=149997,8$) im Gegensatz zu 2764 pg/ml ($Q_1=1228,1$; $Q_3=5201,8$) für die sterilen Flüssigkeitsansammlungen. Mit einem p-Wert von 0,055 ist eine Tendenz erkennbar, die sich bei größeren Patientenzahlen stärker herauskristallisieren dürfte.

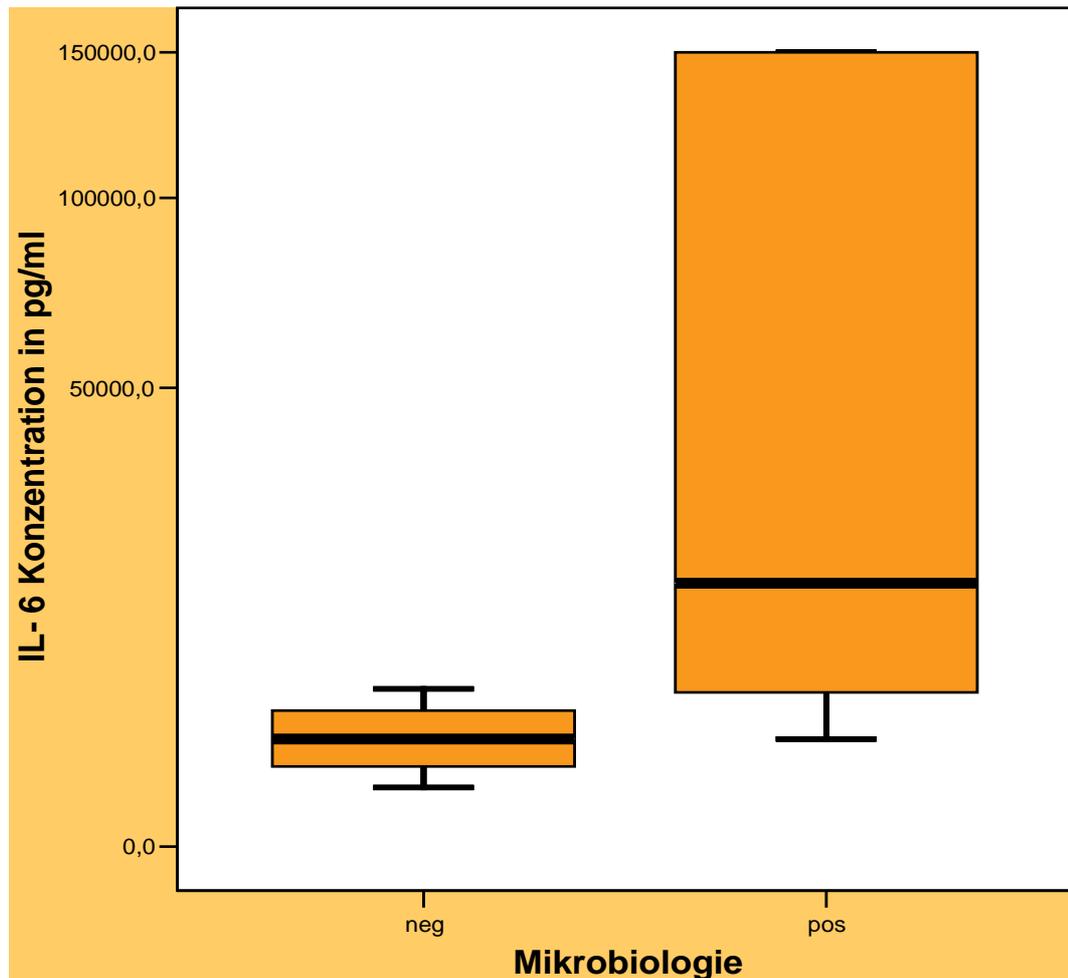


Abb. 23: Verteilung der IL-6-Konzentration bei Patienten nach RPVE (exponentielle Skalierung)

3.4.3 Verteilung der IL-8-Werte

Anders als bei IL-6 kann für die IL-8-Werte eine eindeutige Signifikanz nachgewiesen werden ($p \leq 0,05$), sofern man bei 10 Patienten eine solche Aussage treffen kann. Dabei liegt die mediane IL-8-Konzentration für die Positiven bei 39780,5 pg/ml ($Q_1=3399,5$; $Q_3=394340,5$) sowie für die Negativen bei 423 pg/ml ($Q_1=140,2$; $Q_3=887$).

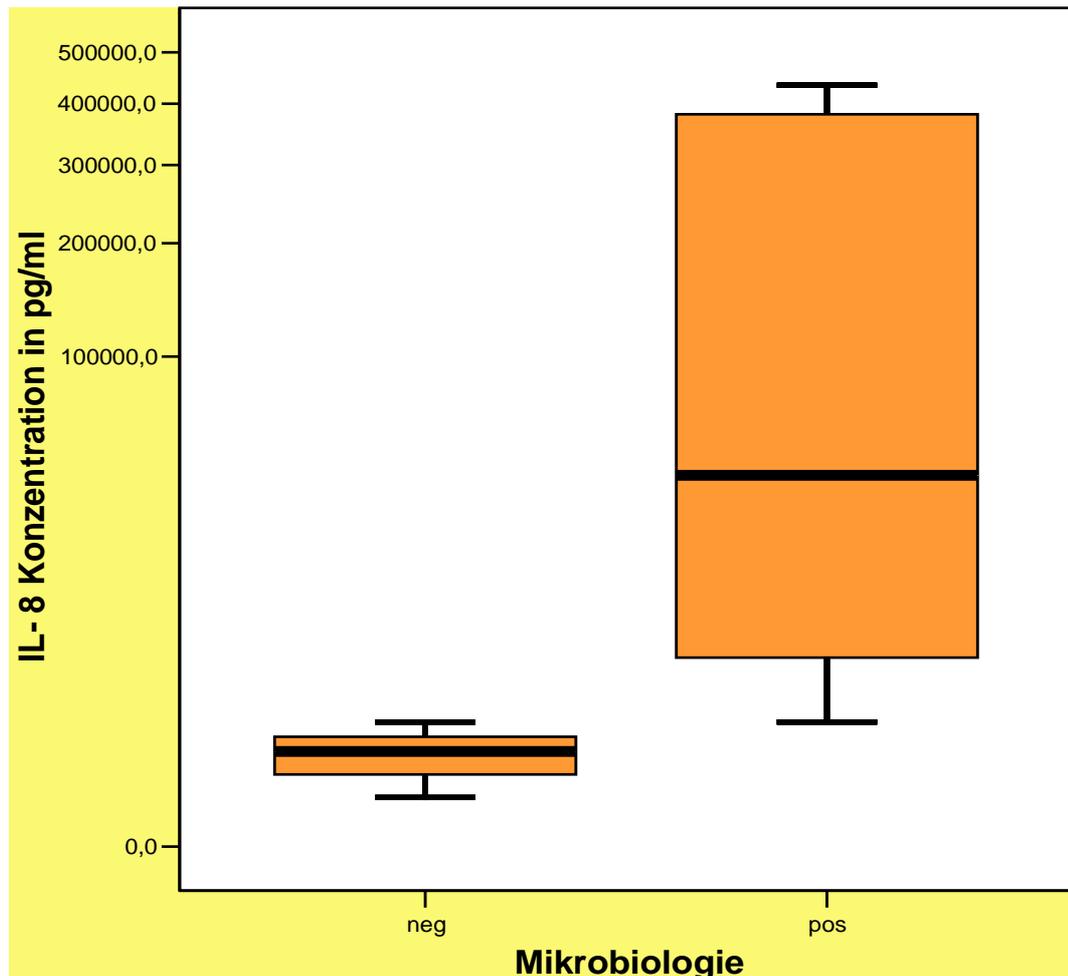


Abb. 24: Verteilung der IL-8-Konzentration bei Patienten nach RPVE (exponentielle Skalierung)

3.4.4 ROC-Analyse der IL-6- und IL-8-Werte

Für die Patienten, die sich einer radikalen Prostatovesikulektomie unterziehen mussten (Abb. 25), ergaben sich AUC-Werte von 0,875 (0,651 ; 1) für IL-6 und 0,958 (0,837 ; 1) für IL-8. Demzufolge sind in 87,5% bzw. 95,8% der Fälle die Werte der entsprechenden Zytokine bei positiv Getesteten höher als bei negativ getesteten Patienten. Die erzielten Ergebnisse bewiesen dabei jeweils signifikante Tendenzen ($p \leq 0,05$). Als *Cut-off*-Punkt bietet sich für IL-6 ein Grenzwert von 2595,75 pg/ml

mit einer Sensitivität von 1,0 und einer Spezifität von 0,5 bzw. für IL-8 mit einer Sensitivität von 1,0 und der Spezifität von 0,75 ein Grenzwert von 732,5 pg/ml an.

Lymphozelen nach radikaler Prostatovesikulektomie (RPVE)

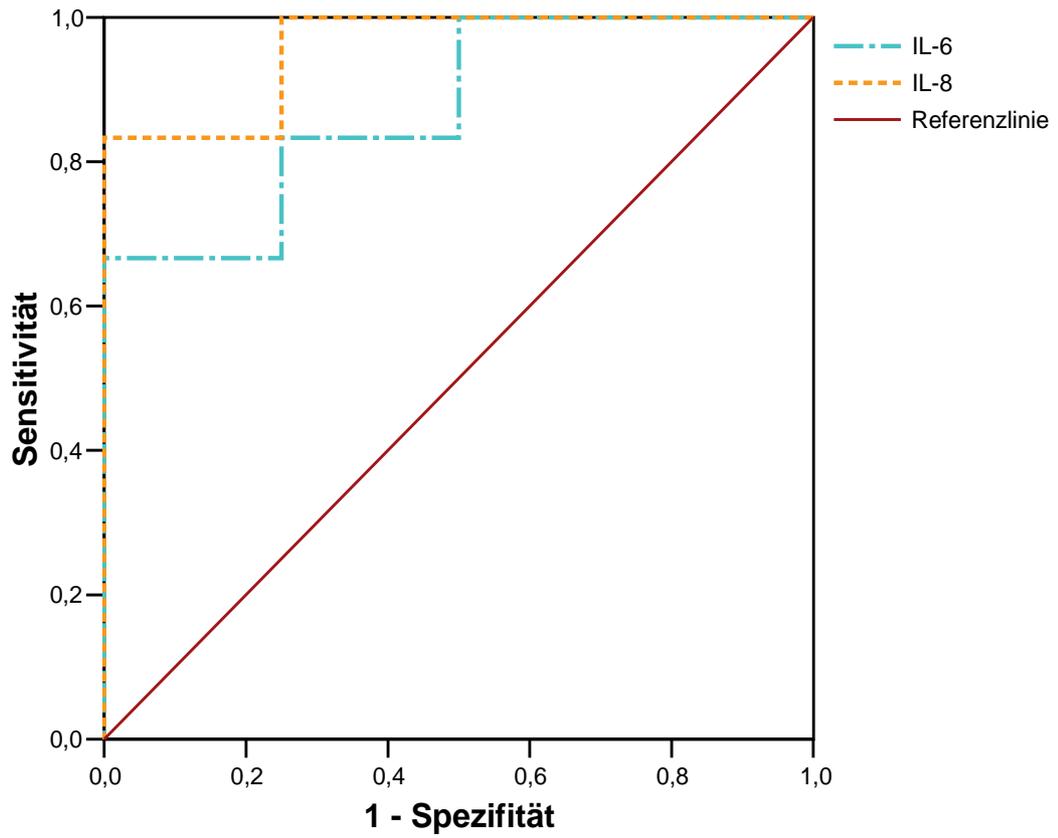


Abb. 25: ROC-Analyse der gesamten Lymphozelen nach radikaler Prostatovesikulektomie (RPVE)

3.5 Lymphozelen anderer Genese und deren demographische Verteilung

Die verbliebenen 5 Patienten (4 ♂, 1 ♀) entwickelten die Lymphozelen, welche alle steril waren, bei unterschiedlichen Krankheitsbildern. Dazu zählten einmal eine maligne Neoplasie des Hodens und bei einem weiteren ein Peniskarzinom. Bei 2 Patienten (1 ♂, 1 ♀) wurde eine Lymphozele entdeckt, jedoch ohne dass eine bestimmte Ätiologie zugeordnet werden konnte. Die letzte Lymphozele entstand nach transurethraler und perkutan-transrenaler Erweiterung des Ureters bei einem Patienten, der mit einer Striktur auffällig geworden war.

Aufgrund fehlender positiver Infektionsbefunde in dieser Subgruppe wird auf eine weiterführende Analyse aus Plausibilitätsgründen verzichtet.

4. Diskussion

4.1 Einblick in die klinische Zytokinforschung

Die Bestimmung von Zytokinen gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an klinischer Bedeutung. Dies liegt zum großen Teil an zahlreichen Studien, die der Zytokinmessung eine gute prognostische Aussagefähigkeit zuschreiben und sie für die Kliniker somit praktikabel machen.

BAIGRIE et al. untersuchten Anfang der 90er Jahre in einem kleinen Patientenkollektiv die Konzentrationsverläufe von IL-6 während Aortenaneurysmaoperationen sowie der operativen Behandlung von inguinalen Hernien. Das Maximum an IL-6 wurde in beiden Gruppen in einem Zeitintervall von 4 bis 48 Stunden erreicht. Bei komplikationslosem Verlauf fiel die IL-6-Konzentration danach wieder rasch ab. Einige Patienten aus der Gruppe der Aortenaneurysmata entwickelten Komplikationen, die sich in einer verstärkten und verlängerten Zytokinantwort bemerkbar machten. Zusammenfassend fielen signifikant niedrigere Interleukin-6-Werte in der Gruppe mit den Hernien verglichen mit denen der Aortenaneurysmata auf. Daraus wurde geschlossen, dass die Konzentration an IL-6 mit dem Maß und der Schwere des operativen Eingriffs einhergeht bzw. dem entstandenen Gewebeschaden [BAIGRIE et al. 1992].

Korrespondierend zu **BAIGRIE** et al. zeigten auch weitere Studien, dass das Maximum von IL-6 zwischen dem Operationsende [KATO et al. 1998 a, b] bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ auftritt [OHZATO et al. 1992; SAKAMOTO et al. 1994; KRAGSBJERG et al. 1995; SASADA et al. 1999].

KATO et al. fanden in 2 Studien vergleichbare Ergebnisse und schlossen dazu neben IL-6 auch noch IL-8 in ihre Schlussfolgerungen ein. Darin werden die Zytokinanstiege als Folge großer abdomineller Eingriffe verstanden [KATO et al. 1998 a, b].

HERWIG et al. konnten in einer Studie bei Patienten, die sich kolorektalen Operationen unterziehen mussten, ebenfalls einen frühzeitigen wie auch schnellen peritonealen IL-6-Anstieg verzeichnen. Hierbei konnte bereits am ersten

postoperativen Tag bei Patienten mit Komplikationen ein signifikant erhöhtes IL-6 im Vergleich zu denen mit komplikationslosen Verläufen beobachtet werden. Dieser Anstieg entwickelte sich bis zum 4. postoperativen Tag, welcher das Ende der Dokumentation darstellte, während die IL-6-Spiegel der komplikationsfreien Gruppe konstant blieben oder sanken. Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluss gezogen, dass die peritoneale Zytokinbestimmung ein zusätzliches diagnostisches Mittel darstellt, um Komplikationen bei kolorektalen Operationen in der frühen Phase vorhersagen zu können [HERWIG et al. 2002].

In einer prospektiven Erhebung von **UGRAS** et al. kam man bei einem ähnlichen Patientengut zu identischen Ergebnissen. Bei Patienten, die Anastomoseninsuffizienzen nach einem kolorektalen Eingriff entwickelten, konnten signifikant höhere peritoneale Zytokinwerte nachgewiesen werden [UGRAS et al. 2008].

JANSSON et al. untersuchten die systemischen und peritonealen Zytokinverhältnisse nach großen abdominellen Eingriffen. Postoperativ fanden sie signifikant höhere peritoneale IL-6-Werte verglichen mit den systemischen. Daraus zogen sie die Erkenntnis, dass sich die Bestimmung peritonealer Zytokinlevel eher dazu eignet, postoperative Entzündungsreaktionen anzuzeigen, da diese Antwort deutlich rascher und verlässlicher erfolgt und somit einen klinisch eindeutig verwertbaren Rückschluss auf die Notwendigkeit einer Intervention zulässt [JANSSON et al. 2004].

SAKAMOTO et al. analysierten die Zytokinkinetik bei verschiedenen thoracoabdominellen Operationen. Die IL-6-Spitzenwerte korrelierten in dieser Erhebung signifikant mit dem Grad des chirurgischen Traumas, nämlich der Operationsdauer sowie dem intraoperativen Blutverlust. Jedoch waren die Interleukinwerte nach Ösophagektomien signifikant höher als nach Pankreatektomien, trotz einer vergleichbaren Operationsintensität. Nach geringergradigen Eingriffen wie Cholezystektomien oder Appendektomien stieg IL-6 mäßiger an und normalisierte sich ohne Verzögerung im Gegensatz zu den größeren Operationen. Die Analyse der IL-8-Konzentration wies hier einen ähnlichen Verlauf wie die von Interleukin 6 auf [SAKAMOTO et al. 1994].

OHZATO et al., ähnlich wie **KRAGSBJERG** et al., schlussfolgerten aus ihren Untersuchungen, dass sich IL-6 aufgrund der kürzeren Anschlagzeit und des, bei

komplikationslosem Verlauf, relativ zügigen Abfalls der Konzentration deutlich besser eignet, eine etwaige Infektion oder Entzündungsreaktion zu detektieren. Im Vergleich dazu erreichte das C-reaktive Protein (CRP) erst 48 bis 96 Stunden nach Interleukin 6 die entsprechenden Spitzenwerte [OHZATO et al. 1992; KRAGSBJERG et al. 1995].

4.2 Literaturrecherche zum Thema

Die bislang einzige literarische Erwähnung fand der Zusammenhang zwischen Interleukinen und der Infektion speziell von Lymphozelen in einer Arbeit von **HAMZA** et al., ebenfalls verfaßt auf Grundlage der Daten der urologischen Abteilung der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg [HAMZA et al. 2006]. Währenddessen es mehrere Arbeiten über Zytokine und deren Konzentrationsverläufe bei Abstoßungsreaktionen von Transplantaten gibt, ist die Datenlage für den hier verfolgten Sachverhalt entsprechend dünn.

HAMZA et al. konnten in ihrer Erhebung mit einem *Cut-off-Wert* von 400 pg/ml für IL-8 alle infizierten Lymphozelen zweifelsfrei detektieren, für die sterilen Lymphansammlungen wurde bei 93% eine richtige Entscheidung getroffen. In der Schlussfolgerung wird die Interleukinbestimmung als schnelles und unkompliziertes Verfahren bewertet, welches sich hilfreich bei der zügigen Suche nach einem Infektionsfokus bei immunsupprimierten Patienten zeigt und die schnelle Initiierung einer eventuell erforderlichen Therapie ermöglicht [HAMZA et al. 2006]. Diese Veröffentlichung ist indirekt eine konsequente Fortführung und Weiterentwicklung der Arbeit von **FISCHER** et al., in der der Anstieg der Interleukinwerte als früher Indikator für etwaige Infektionen oder Abstoßungsreaktionen beschrieben wird [FISCHER et al. 2001].

4.3 Einflussfaktoren

Im Zusammenhang mit der Ätiologie von Lymphozelen wird der Faktor Immunsuppression mit den verschiedenen verwendeten Kombinationen an immunsuppressiv wirkenden Medikamenten am häufigsten diskutiert. Besonders kontrovers wird dabei der Wirkstoff Sirolimus betrachtet [KAHAN 2000; SANSALONE et al. 2000; DOEHN et al. 2002; LANGER und KAHAN 2002; GIESSING et al. 2002; GIESSING und BUDDE 2003].

Bezogen auf den in dieser Arbeit verfolgten Sachverhalt sind speziell die Auswirkungen von Immunsuppressiva auf die jeweiligen Interleukinspiegel von Interesse.

SCHMIDT et al. untersuchten in einer kleinen prospektiv angelegten Studie, inwieweit die präoperative Gabe von Steroiden, in diesem Fall hochdosiertes Methylprednisolon, bei Patienten mit bevorstehender Leberresektion die systemische Immun- und Stressantwort beeinflussen kann. Im Ergebnis konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedrigere IL-6- sowie IL-8-Level aufgedeckt werden [SCHMIDT et al. 2007]. **SADOWSKA** et al. näherten sich der Problematik etwas theoretischer, indem sie den Effekt der COPD-Kombinationstherapie aus einem Beta2-Agonisten sowie einem Glukokortikosteroid auf zellulärer Ebene untersuchten. Dabei verringerte Salbutamol konzentrationsabhängig die Freisetzung von IL-8, wobei Budesonid diesen Effekt noch verstärken konnte [SADOWSKA et al. 2005]. Auch **ZHAO** et al. konnten den Nachweis über die inhibitorische Wirkung von Budesonid auf IL-6 sowie IL-8 erbringen, der zudem noch stärker ausgeprägt war als bei Dexamethason [ZHAO et al. 2004]. In einer experimentellen dermatologischen Versuchsreihe von **LIPPERT** et al. konnten Suppressionsraten von 60-80% für beide Zytokine unter Dexamethasonapplikation erreicht werden [LIPPERT et al. 1995].

In diesen als Beispiel gewählten Veröffentlichungen hat die Fraktion der Glukokortikosteroide ihre physiologische Rolle als natürliche antiinflammatorisch-wirkende Substanzgruppe bewiesen [McMASTER und RAY 2007; McMaster et al. 2008].

Die Ergebnisse dieser Erhebung bestätigen ebenfalls den inhibitorischen Effekt von Immunsuppressiva auf Zytokine. So sind die absoluten Interleukinkonzentrationen bei Patienten mit infizierter Lymphozele und Transplantationshintergrund, also unter immunsuppressiver Therapie, deutlich niedriger als bei Patienten mit RPVE, bei denen keine zusätzliche Applikation immunmodulatorischer Substanzen indiziert war. Dabei waren die Unterschiede bei IL-8 wiederum prägnanter als für IL-6. Bei sterilen Lymphozelen konnten dagegen keine nennenswerten Diskrepanzen verzeichnet werden. Hier kann anhand der verhältnismäßig niedrigen Gesamtkonzentrationen keine massive Wirkung der Immunsuppressiva im Vergleich zwischen Transplantatempfängern und Patienten mit radikaler Prostatovesikulektomie aufgezeigt werden.

4.4 Analyse eigener Ergebnisse

4.4.1 Gesamtbetrachtung

Bezogen auf die Gesamtpopulation wie auch bei separater Betrachtung aller männlichen Patienten fanden sich signifikante Unterschiede der IL-6 Konzentrationen zwischen infizierten und sterilen Lymphozelen. Dies entspricht exakt der in dieser Arbeit verfolgten Hypothese. Bei der weiblichen Patientengruppe konnten dagegen keine signifikanten Differenzen aufgezeigt werden. Dies liegt wahrscheinlich in der mit 17 Patientinnen relativ geringen Anzahl an verfügbaren Werten. Bei Patientenzahlen in der Größenordnung des männlichen Patientenkollektivs wären für die Gruppe der Frauen ähnlich signifikante Ergebnisse zu erwarten gewesen.

Analog den Ergebnissen für IL-6 sind auch für IL-8 signifikante Unterschiede zwischen infizierten und nicht infizierten Lymphozelen sowohl für die Gesamtpopulation als auch das männliche Patientenkollektiv entsprechend den Erwartungen zu verzeichnen gewesen. Für die Frauen wurde eine Signifikanz deutlich knapper verfehlt als bei IL-6, was erneut auf die relativ niedrige Anzahl an Teilnehmerinnen zurückzuführen ist, jedoch aufgrund des unmittelbar oberhalb der

Signifikanzgrenze liegenden p-Wertes von 0,078 eine stärkere Aussagekraft gegenüber IL-6 vermuten lässt.

In der ROC-Analyse ergaben sich ebenfalls durchgehend signifikante Ergebnisse für beide Zytokine in der männlichen Patientengruppe sowie der Gesamtpopulation. Dabei konnten für jede Gruppe *Cut-off*-Punkte festgelegt werden, also Konzentrationsgrenzen, bei denen eine möglichst genaue Aussage getroffen werden kann, ob eine Infektion vorliegt oder nicht. Hierbei wurde besonderer Wert auf eine hohe Rate an richtig positiven Ergebnissen (Sensitivität) gelegt, zu Lasten der richtig negativen Resultate (Spezifität). Ausschlaggebend hierfür waren die massiven nachteiligen Auswirkungen bei Patienten mit falsch negativen Befunden, denen daraufhin die notwendige Antibiotikatherapie versagt worden wäre. Für IL-8 lag die Konzentrationsgrenze bei beiden Gruppen beispielsweise identisch bei 463 pg/ml mit einer Sensitivität von 1. Damit wären alle infizierten Lymphozelen auch tatsächlich detektiert worden. Für die weibliche Patientengruppe konnte aus bereits o.g. Gründen wiederum keine Signifikanz verzeichnet werden, wobei diese trotz geringer Fallzahlen nur knapp verfehlt wurde. Gleichzeitig zeigt dies aber auch den hohen Aussagewert von IL-8. Alles in allem scheint IL-8 in der vorliegenden Betrachtung IL-6 durchweg überlegen zu sein, da alle *Cut-off*-Punkte günstigere Sensitivitäten wie auch Spezifitäten besitzen und mehr Patienten mit infizierten Lymphozelen auch einen höheren IL-8-Wert aufweisen als bei IL-6, obwohl für beide Signifikanzen bestehen.

4.4.2 Subgruppenanalyse – NTX

In der Gruppe der Transplantatempfänger ergab die Betrachtung der absoluten Zytokinkonzentrationen von IL-6 sowie IL-8 signifikante Unterschiede zwischen infizierten und sterilen Lymphansammlungen. Es fielen jedoch Diskrepanzen bei der getrennten Begutachtung beider Geschlechter auf. Im männlichen Patientenkollektiv konnten die Ergebnisse bestätigt werden, wohingegen bei der weiblichen Studienpopulation die Signifikanzgrenze verfehlt wurde, was mit der relativ geringen Zahl an Patienten und somit verfügbaren Werten begründet werden kann. Dennoch

läßt sich für IL-8 mit einem p-Wert von 0,093 eine Tendenz zu ähnlichen Resultaten wie beim männlichen Patientenpool feststellen. Legt man die ROC-Analyse zu Grunde, so wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die gewonnenen *Cut-off*-Punkte überzeugen mit Sensitivitäten von 1 für IL-8 sowie 0,875 für IL-6 in der Gesamtbetrachtung. Reduziert man die Studiengruppe auf die männlichen Teilnehmer, so erhält man auch für IL-6 eine Sensitivität von 1. Zusammenfassend zeigt sich IL-8 erneut stärker im Vergleich zu IL-6.

4.4.3 Subgruppenanalyse – RPVE

Lymphozelen, die sich nach radikaler Prostatovesikulektomie entwickelten, zeigten, auf IL-6 bezogen, keine signifikanten Unterschiede zwischen infizierten und sterilen Lymphansammlungen. Allerdings wurde die Signifikanzgrenze mit einem p-Wert von 0,055 nur knapp überschritten, was der begrenzten Anzahl von 10 Patienten geschuldet ist. Für IL-8 hingegen wurde die Signifikanz erreicht, was einmal mehr eine Überlegenheit gegenüber IL-6 nahelegt. In der ROC-Analyse konnte für beide Zytokine *Cut-off*-Punkte festgelegt werden, denen eine Sensitivität von 1 zugrunde lag. In der Spezifität übertraf IL-8 IL-6 wiederum deutlich.

4.5 Erregerspektrum

Das Erregerspektrum zeigte sich durchweg uneinheitlich, so dass kein Keim als dominierend herausgefiltert werden konnte. Als Grund hierfür ist die verhältnismäßig geringe Anzahl von infizierten Lymphansammlungen zu sehen. Am häufigsten konnte als Erreger *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden. Als ubiquitärer Keim der normalen Hautflora gilt dieser zumeist als Anzeichen für eine Verunreinigung der Probe. Trotz sterilen Punktionsbedingungen kann eine bakterielle Besiedlung bei der Entnahme im Operationssaal oder während der späteren mikrobiologischen Diagnostik nicht endgültig ausgeschlossen werden.

4.6 Fazit

Die Patientendaten, die in einem Erhebungszeitraum von 8 Jahren gesammelt werden konnten, zeigen, dass sich beide Zytokine entsprechend der hier verfolgten Hypothese als Marker für eine etwaige Infektion einer Lymphozele eignen.

Sowohl für IL-6 als auch IL-8 sind bei den absoluten Konzentrationswerten in der Gesamtpopulation wie auch bei allen männlichen Patienten signifikante Unterschiede zwischen infizierten und sterilen Lymphozelen zu verzeichnen gewesen. Auch in der Subgruppenanalyse änderte sich dies nicht. Lediglich die IL-6-Werte bei Patienten mit RPVE in der Vorgeschichte entzogen sich diesem Trend knapp. Die Ergebnisse bei den Frauen konnten hier aufgrund der geringen Fallzahlen nicht mithalten. Allerdings wären signifikante Differenzen bei einer größeren Menge an Studienteilnehmern zu erwarten gewesen. Für IL-8 wurden die Signifikanzgrenzen insgesamt deutlich enger verfehlt, was einen Vorteil gegenüber IL-6 als Marker vermuten lässt.

In den verschiedenen Analysen mittels ROC hatten zwischen 72,3% - 87,5% der Patienten mit positiv getesteten Lymphozelen auch tatsächlich einen höheren IL-6-Wert. Für IL-8 betrug die Spanne 79,2% - 95,8%. Auch in diesen Zahlen kristallisiert sich eine Überlegenheit von IL-8 gegenüber IL-6 heraus.

In Hinblick auf IL-8 deutet in dem hier untersuchten Patientenkollektiv alles auf einen *Cut-off*-Punkt von 463 pg/ml hin. Dieser geht in allen Analysen mit einer Sensitivität von 1 und Spezifitäten von 0,609 bis 0,625 einher. Lediglich bei den 10 Patienten mit Zustand nach RPVE ergab sich ein *Cut-off*-Punkt von 732,5 pg/ml bei gleichbleibend starker Sensitivität von 1 und einer Spezifität von 0,75.

Die IL-6-Konzentrationen waren generell höher im Vergleich zu IL-8, dementsprechend fielen auch die *Cut-off*-Punkte höher aus. Jedoch bleibt die Einheitlichkeit, die sich für IL-8 ergab, nicht bestehen. So schwanken die Konzentrationsgrenzen, je nach beobachtetem Kollektiv, zwischen 2595,75 pg/ml und 3950 pg/ml mit Sensitivitäten von 0,875 bis 1 und Spezifitäten von 0,5 bis 0,625.

Insgesamt zeigt sich IL-8 kontinuierlicher in den absoluten Konzentrationswerten und –grenzen als IL-6. Darüber hinaus weist IL-8 für den Patienten günstigere Sensitivitäten und Spezifitäten auf.

Ein weiterer Pluspunkt für das hier verfolgte Verfahren ist die immer mehr an Bedeutung gewinnende finanzielle Sichtweise auf medizinische Untersuchungen und Verfahren. Eine einfache mikrobiologische Diagnostik eines sterilen Lymphozelenpunktates wird abrechnungstechnisch mit 930 Punkten nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) bewertet. Bei einem positiven Resultat werden weitere Mittel für Keimdifferenzierung und Resistenzbestimmung benötigt. Die Bestimmung der Interleukine kostet hingegen lediglich je 450 Punkte gemäß GOÄ. Aufgrund der hier erlangten Daten und der daraus resultierenden Überlegenheit von IL-8 gegenüber IL-6 ist die Bestimmung von IL-8 ausreichend. Somit könnte mehr als das Doppelte der diagnostischen Kosten für ein keimfreies Punktat eingespart werden. Lediglich bei positivem Resultat müsste mit geringen Mehrkosten im Vergleich zum derzeitigen Procedere gerechnet werden. Allerdings könnten durch den schnelleren Beginn der Antibiose eine kürzere Hospitalisierungsdauer erreicht und damit die Gesamtkosten gesenkt werden.

Für das in dieser Studie vorliegende Patientengut haben somit sowohl IL-6 als auch IL-8 ihren Wert in der Prognose einer möglichen Infektion von Lymphozelen bewiesen, wobei IL-8 Vorteile besaß und somit nach den bisherigen Ergebnissen den Vorzug vor IL-6 erhalten sollte. Um jedoch eine generelle und allgemeinverbindliche Aussage treffen zu können, sollten weitere Studien mit größeren Patientenzahlen folgen, die auch genauere Subgruppenanalysen ermöglichen würden.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie war es das Ziel, herauszufinden, ob es Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen von IL-6 sowie IL-8 und einer möglichen Keimbesiedlung von Lymphozelen gibt. Sollte sich die Hypothese bestätigen, könnte auf die bis zu 3 Tage dauernde mikrobiologische Untersuchung weitestgehend verzichtet werden, was sowohl die Kosten senken sowie eine Verbesserung für die Patienten darstellen würde im Sinne einer kürzeren Hospitalisierung und besseren Lebensqualität. Im Zuge dieser Überlegungen wurden Daten von 60 Patienten erhoben, die zwischen 1998 und 2006 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wegen einer Lymphozele, meist als Folge einer Nierentransplantation oder radikalen Prostatovesikulektomie, einer Behandlung bedurften. Die mikrobiologische Diagnostik bewies 14 infizierte Lymphansammlungen, 46 waren steril. Im Anschluss wurden die absoluten Konzentrationen der Interleukine für beide Gruppen, die infizierten wie auch die sterilen Lymphozelen, gegenübergestellt. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede für beide Interleukine bezogen auf das gesamte Studienkollektiv sowie bei separater Betrachtung der männlichen Patienten. Für die weiblichen Teilnehmer zeigten sich aufgrund der geringen Fallzahlen lediglich Tendenzen in Richtung einer Signifikanz, die für IL-8 stärker ausgeprägt war als für IL-6. Dieselben Ergebnisse fanden sich auch bei der Subgruppenanalyse für die Transplantatempfänger. Für die Patienten mit einer RPVE in der Vorgeschichte tendieren die IL-6-Konzentrationen deutlich hin zu signifikanten Ergebnissen. Für IL-8 sind diese bereits vorhanden, obwohl der Begriff der Signifikanz bei einer hier vorliegenden Anzahl von 10 Patienten mit Vorsicht verwendet werden sollte. In der ROC-Analyse waren die Ergebnisse bezüglich der Signifikanz vergleichbar denen bei der Betrachtung der absoluten Zytokin-konzentrationen. Hierbei konnten *Cut-off*-Punkte festgelegt werden, die mit Sensitivitäten von 0,909 oder höher gute Aussagemöglichkeiten bieten. Die AUC-Werte lassen zudem eine Überlegenheit von IL-8 gegenüber IL-6 vermuten. Abschließend bleibt zu vermerken, dass für das hier betrachtete Patientenkollektiv

sowohl IL-6 als auch IL-8 ihre Tauglichkeit zur Beurteilung einer infizierten Lymphozele nachgewiesen haben. Um allgemeingültige Aussagen treffen zu können, sollten multizentrische Studien mit einem Vielfachen der hier erreichten Patientenzahl folgen. Bestätigen sich darin die an dieser Stelle erhaltenen Resultate, so ist ein nahezu gänzlicher Verzicht auf die mikrobiologische Analyse in Zukunft denkbar.

6. Literaturverzeichnis

Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C (1993): High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341: 515-518

Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallmann MJ, Morris PJ (1992): Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 79: 757-760

Bailey SH, Mone MC, Holman JM, Nelson EW (2003): Laparoscopic treatment of postrenal transplant lymphoceles. *Surg Endosc* 17: 1896-1899

Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B (2003): Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 7: 85-90

Betjes MGH, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M, Beelen RHJ (1993): Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and medium conditioned by macrophages cocultured with staphylococcus epidermidis. *J Infect Dis* 169: 1202-1210

Bischof G, Rockenschaub S, Berlakovich G, Längle F, Mühlbacher F, Függer R, Steininger R (1998): Management of lymphoceles after kidney transplantation. *Transpl Int* 11: 277-280

Braun WE, Banowsky LH, Straffon BH, Nakamoto S, Kiser WS, Popowniak KL, Lachance JG, Manning RF (1974): Lymphoceles associated with renal transplantation: report of 15 cases and review of the literature. *Am J Med* 57: 714-729

Breuninger LM, Dempsey WL, Uhl J, Murasko DM (1993): Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 69: 205-214

Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R (2000): Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 26: 148-152

Casey LC, Balk RA, Bone RC (1993): Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 119: 771-778

Clore GM, Gronenborn AM: NMR and X-ray analysis of the three-dimensional structure of interleukin-8. In: Baggiolini M: Interleukin-8 (NAP-1) and related chemotactic cytokines. Karger, Basel 1992, 18-40

Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M (1992): Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 215: 356-362

Doehn C, Fornara P, Fricke L, Jocham D (2002): Laparoscopic fenestration of posttransplant lymphoceles. *Surg Endosc* 16: 690-695

Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES (2000): The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52: 595-638

Fischer K, Hamza A, Eismann R, Amoury M, Heynemann H, Fornara P (2001): Differential diagnostic use of interleukin patterns in patients being monitored after transplantation. *Clin Chim Acta* 310: 71-80

Fornara P, Doehn C, Fricke L, Hoyer J, Jocham D (1997): Laparoscopy in renal transplant patients. *Urology* 49: 521-527

Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M, Siostrzonek P, Huber K, Heinz G (2002): Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 30: 1987-1994

Giessing M, Budde K (2003): Sirolimus and lymphocele formation after kidney transplantation: an immunosuppressive medication as co-factor for a surgical problem? *Nephrol Dial Transplant* 18: 448-449

Giessing M, Fischer TJ, Deger S, Türk I, Schönberger B, Fritsche L, Neumayer HH, Loening SA, Budde K (2002): Increased frequency of lymphoceles under treatment with sirolimus following renal transplantation: a single center experience. *Transplant Proc* 34: 1815-1816

Glass LL, Cockett AT (1998): Lymphoceles: diagnosis and management in urologic patients. *Urology* 51: 135-140

Grimaldi A, Florio T, Schettini G (1997): Somatostatin inhibits interleukin 6 release from rat cortical type I astrocytes via the inhibition of adenylyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 255: 242-248

Hamza A, Loertzer H, Wicht A, Zacharias M, Fornara P (2005): Therapie der Lymphozellenbildung nach Nierentransplantation – Offene oder laparoskopische Operationstechnik? *Tx Med* 17: 50-55

Hamza A, Fischer K, Koch E, Wicht A, Zacharias M, Loertzer H, Fornara P (2006): Diagnostics and therapy of lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc* 38: 701-706

Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J (2001): Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 396-402

Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F (2003): Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 374: 1-20

Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann A, Strasser H, Senninger N, Winde G (2002): Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 45: 514-521

Huilgol AK, Sundar S, Karunagaran SG, Sudhakar S, Sreenivasa Prasad MA, Ravindran T (2003): Lymphoceles and their management in renal transplantation. *Transplant Proc* 35: 323

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M: *Immunobiology*. 5. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 2002

Jansson K, Redler B, Truedsson L, Magnuson A, Matthiessen P, Andersson M, Norgren L (2004): Intraperitoneal cytokine response after major surgery: higher postoperative intraperitoneal versus systemic cytokine levels suggest the gastrointestinal tract as the major source of the postoperative inflammatory reaction. *Am J Surg* 187: 372-377

Kahan BD (2000): Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 356: 194-202

Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y (1998a): Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth* 10: 184-188

Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S, Hashimoto Y (1998b): Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 9: 293-298

Khauli RB, Stoff JS, Lovewell T, Ghavamian R, Baker S (1993): Post-transplant lymphoceles: a critical look into the risk factors, pathophysiology and management. *J Urol* 150: 22-26

Kragsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T (1995): Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 161: 17-22

Langer RM, Kahan BD (2002): Incidence, therapy, and consequences of lymphocele after sirolimus-cyclosporine-prednisone immunosuppression in renal transplant recipients. *Transplantation* 74: 804-808

Layman RE, McNally M, Kilian C, Linn J, Roza A, Johnson CP, Adams MB, Shames BD (2006): Does opening the peritoneum at the time of renal transplantation prevent lymphocele formation? *Transplant Proc* 38: 3524-3526

Lippert U, Krüger-Krasagakes S, Möller A, Kiessling U, Czarnetzki BM (1995): Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxyloratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 4: 272-276

Loppnow H (2001): Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungs-mechanismen. *Internist (Berl)* 42: 13-27

Löffler G, Petrides PE: *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (usw.) 2003

Malovrh M, Kandus A, Buturovic-Ponikvar J, Lindic J, Knap B, Fliser D, Drinovec J (1990): Frequency and clinical influence of lymphoceles after kidney transplantation. *Transplant Proc* 22: 1423-1424

McMaster A, Ray DW (2007): Modelling the glucocorticoid receptor and producing therapeutic agents with anti-inflammatory effects but reduced side-effects. *Exp Physiol* 92: 299-309

McMaster A, Chambers T, Meng QJ, Grundy S, Loudon AS, Donn R, Ray DW (2008): Real-time analysis of gene regulation by glucocorticoid hormones. *J Endocrinol* 197: 205-211

Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R (2000): Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 28: 1226-1228

Obreja O, Schmelz M, Poole S, Kress M (2001): Interleukin-6 in combination with its soluble il-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat in vivo. *Pain* 96: 57-62

Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimito N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T (1992): Interleukin-6 is a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 111: 201-209

Ojeda L, Sharifi R, Lee M, Mouli K, Guinan P (1986): Lymphocele formation after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy: possible predisposing factors. *J Urol* 136: 616-618

Papanicolaou DA, Tsigos C, Torpy DJ, Defensor R, Thompson B, Chrousos GP (1996): Recombinant interleukin-6 effects on pituitary secretion in humans [Abstract]. *J Invest Med* 44: A266

Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP (1998): The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128: 127-137

Reek C, Tenschert W, Fernandez S, Meyer-Moldenhauer WH, Huland H (1997): Untersuchung zum Auftreten von Lymphozelen nach allogener Nierentransplantation und deren Therapie. *Urologe A* 36: 313-317

Sadowska AM, Manuel-y-Keenoy B, De Backer WA (2005): Inhibition of in vitro neutrophil migration through a bilayer of endothelial and epithelial cells using beta2-agonists: concomitant effects on IL-8 and elastase secretion and impact of glucocorticosteroids. *Pulm Pharmacol Ther* 18: 354-362

Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M (1994): Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 6: 181-186

Sansalone CV, Aseni P, Minetti E, Di Benedetto F, Rossetti O, Manoochehri F, Vertemati M, Giacomoni A, Civati G, Forti D (2000): Is lymphocele in renal transplantation an avoidable complication? *Am J Surg* 179: 182-185

Sasada K, Miyazaki M, Nakagawa K, Ito H, Ambiru S, Shimizu H, Nakajima N (1999): Augmented enhancement of in vitro production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing simultaneous resection of the liver and gastrointestinal tract. *Crit Care Med* 27: 929-936

Schmidt SC, Hamann S, Langrehr JM, Höflich C, Mittler J, Jacob D, Neuhaus P (2007): Preoperative high-dose steroid administration attenuates the surgical stress response following liver resection: results of a prospective randomized study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 14: 484-492

Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J (2000): Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 28: 2793-2798

Siegenthaler W, Blum HE: *Klinische Pathophysiologie*. 9. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 2006

Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O (2003): Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol* 37: 218-221

Stephanian E, Matas AJ, Gores P, Sutherland DE, Najarian JS (1992): Retransplantation as a risk factor for lymphocele formation. *Transplantation* 53: 676-678

Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R (2000): Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 26: 1232-1238

Szwed JJ, Maxwell D, Kleit SA, Hamburger RJ (1973): Angiotensin II, diuretics, and thoracic duct lymph flow in the dog. *Am J Physiol* 224: 705-708

Tasar M, Gulec B, Saglam M, Yavuz I, Bozlar U, Ugurel S (2005): Posttransplant symptomatic lymphocele treatment with percutaneous drainage and ethanol sclerosis – long-term follow-up. *Clin Imaging* 29: 109-116

Tsigos C, Papanicolaou DA, Defensor R, Mitsiadis CS, Kyrou I, Chrousos GP (1997): Dose-effects of recombinant human interleukin-6 on pituitary hormone secretion and energy expenditure. *Neuroendocrinology* 66: 54-62

Ugras B, Giris M, Erbil Y, Gökpinar M, Citlak G, Issever H, Bozbora A, Oztezcan S (2008): Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: prospective study. *Int J Surg* 6: 28-35

Varga Z, Hegele A, Olbert P, Hofmann R, Schrader AJ (2006): Laparoscopic peritoneal drainage of symptomatic lymphoceles after pelvic lymph node dissection using methylene blue instillation. *Urol Int* 76: 335-338

Vidne BA, Leapmann SB, Butt KM (1976): Vascular complications in human transplantation. *Surgery* 79: 79

Ward K, Klingensmith WC 3rd, Sterioff S, Wagner HN Jr (1978): The origin of lymphoceles following renal transplantation. *Transplantation* 25: 346

Wilder RL (1998): Interleukin-6 in autoimmune and inflammatory diseases. In: Papanicolaou DA: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 128: 127-137

Zhao Y, Leung PC, Woo KS, Chen GG, Wong YO, Liu SX, van Hasselt CA (2004):
Inhibitory effects of budesonide, desloratadine and dexamethasone on cytokine
release from human mast cell line (HMC-1). *Inflamm Res* 53: 664-669

