

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative  
Intensivmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss des Nikotinkonsums auf die perioperative  
Immunantwort bei Risikopatienten**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Karsten Petzold  
aus Bautzen

Datum der Promotion: 14.02.2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>IX</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Schäden durch Rauchen.....	1
1.3 Einfluss von Rauchen auf das Immunsystem .....	2
1.3.1 Humorale Immunreaktion .....	2
1.3.2 Zellvermittelte Immunreaktion .....	3
1.4 Einfluss chirurgischer Eingriffe auf Immunsystem und postoperatives Infektionsrisiko .....	4
1.4.1 Pro-inflammatorische Reaktion .....	4
1.4.2 Anti-inflammatorische Reaktion.....	5
1.5 Rauchen als postoperativer Risikofaktor.....	6
1.6 Weitere perioperative Risikofaktoren .....	8
<b>2 Zielsetzung</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>10</b>
3.1 Studiendesign .....	10
3.2 Studienpopulation .....	10
3.3 Computergestützte Befragung .....	13
3.3.1 Evaluation Nikotinkonsum .....	13
3.3.2 Evaluation Alcohol Use Disorder (AUD).....	13
3.4 Stratifizierung der Studienpopulation .....	14
3.4.1 Subkategorien .....	14
3.5 Bestimmung der Laborparameter .....	14
3.5.1 Blutabnahmeprotokoll.....	14
3.5.2 Allgemeine Materialien zur Blutentnahme.....	15
3.5.3 Bestimmung der mHLA-DR-Expression.....	16

3.5.4	Bestimmung von IL-6 und IL-10 .....	18
3.6	Postoperativer Verlauf und Definition der Infektionen.....	19
3.6.1	Dokumentation des postoperativen Verlaufs.....	19
3.6.2	Definition postoperativer Infektionen .....	19
3.7	Statistische Auswertung.....	20
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
4.1	Raucher und Nichtraucher .....	21
4.1.1	Soziodemografische Daten .....	21
4.1.2	Art des chirurgischen Eingriffes.....	22
4.1.3	Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Kategorien Raucher und Nichtraucher .....	23
4.1.3.1	Interleukin-6.....	23
4.1.3.2	Interleukin-10.....	24
4.1.3.3	Monozytäre HLA-DR-Expression .....	25
4.1.4	Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter in den Kategorien Raucher und Nichtraucher.....	26
4.1.5	Infektionen in den Kategorien Raucher und Nichtraucher.....	27
4.1.6	Assoziation von Nikotinkonsum mit dem Auftreten einer Infektion in den Kategorien Raucher und Nichtraucher .....	29
4.2	Subkategorien .....	30
4.2.1	Soziodemografische Daten .....	30
4.2.2	Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Subkategorien.....	32
4.2.2.1	Interleukin-6.....	32
4.2.2.2	Interleukin-10.....	32
4.2.2.3	Monozytäre HLA-DR-Expression .....	33
4.2.3	Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter in den Subkategorien .....	35
4.2.4	Infektionen in den Subkategorien.....	36
4.2.5	Assoziation von Nikotinkonsum und dem Auftreten einer Infektion in den Subkategorien .....	37
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>39</b>
5.1	Einfluss des Rauchens auf die peri- und postoperative Immunantwort bei Risikopatienten.....	39

5.1.1	Interleukin-6.....	40
5.1.2	Interleukin-10.....	42
5.1.3	Monozytäre HLA-DR-Expression .....	44
5.2	Einfluss des Rauchens auf das postoperative Infektionsrisiko von Risikopatienten.....	47
5.2.1	Postoperatives Infektionsrisiko in der Kategorie Raucher und Nichtraucher .....	47
5.2.2	Postoperatives Infektionsrisiko in den Subkategorien.....	49
5.3	Limitationen der Studie .....	51
5.4	Schlussfolgerungen.....	52
<b>6</b>	<b>Appendix .....</b>	<b>53</b>
	APPENDIX A.....	53
	APPENDIX B.....	54
	APPENDIX C.....	57
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>61</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>75</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

$\alpha^7$ nACh-Rezeptor	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor $\alpha^7$
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AUD	Alcohol Use Disorder
AK/Zelle	Antikörper pro Zelle
ASA	American Society of Anesthesiologists
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AM	Alveolarmakrophage
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BMI	Body Mass Index
BE	Broteinheit
CDC	Center for Disease Control
COPD	Chronic Obstruktive Pulmonary Disease
DC	Dendritische Zelle
FACS	Durchflusszytometrie
FTNA	Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit
ITS	Intensivstation
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IL-1	Interleukin-1
IP <sup>3</sup>	Inositoltriphosphat
KI	Konfidenzintervall
LIS	Lung Injury Score
mHLA-DR-Expression	Monozytäre HLA-DR-Expression
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score

NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OP	Operation
OR	Odds Ratio
POD	Postoperative Day
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrome
Th1	T-Helferzelle-1
Th2	T-Helferzelle-2
TNF $\alpha$	Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$
vs.	versus
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flussdiagramm Patienteneinschluss .....	12
Abbildung 2:	Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Kategorien Raucher (N=44) und Nichtraucher (N=196); Median (25. und 75. Perzentile); (*)= $p < 0,05$ .....	26
Abbildung 3:	Postoperative Infektionen in der Kategorie Raucher (N=4) und Nichtraucher (N=27); $p=0,402$ .....	28
Abbildung 4:	Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Subkategorien starke Raucher (N=29), moderate Raucher (N=15), Nichtraucher $\leq 1$ Jahr (N=14), Nichtraucher $\geq 1$ Jahr (N=86) und Nie-Raucher (N=96); Median (ohne 25./75. Perzentile) .....	34
Abbildung 5:	Postoperative Infektionsrate in den Kategorien starke Raucher (N=2), moderate Raucher (N=2), Nichtraucher $\leq 1$ Jahr (N=3), Nichtraucher $\geq 1$ Jahr (N=14) und Nie-Raucher (N=10); $p=0,519$ .....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	ASA-Klassifikation .....	11
Tabelle 2:	Subkategorien nach Nikotinkonsum und Dauer der Nikotinkarenz .....	14
Tabelle 3:	Materialien zur Blutentnahme .....	15
Tabelle 4:	Materialien zur Bestimmung der mHLA-DR-Expression .....	16
Tabelle 5:	Materialien zur Bestimmung von IL-6 und IL-10 .....	18
Tabelle 6:	Soziodemografische Daten des untersuchten Patientenkollektivs .....	22
Tabelle 7:	Häufigkeiten der chirurgischen Eingriffsart nach Kategorien Raucher und Nichtraucher .....	23
Tabelle 8:	Lineare Regression für den Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter IL-6, IL-10 und mHLA-DR-Expression .....	27
Tabelle 9:	Verteilung der Infektionsarten in der Kategorie Raucher und Nichtraucher .....	29
Tabelle 10:	Logistische Regression für den Einfluss von Rauchen, Alter, BMI, AUD, OP-Zeit, Antibiotika und Viszeral-OP auf das Auftreten einer Infektion	29
Tabelle 11:	Soziodemografische Daten des untersuchten Patientenkollektivs nach Subkategorien .....	31
Tabelle 12:	Lineare Regression für den Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter in den Subkategorien .....	35
Tabelle 13:	Verteilung der Infektionsarten in den Subkategorien.....	37
Tabelle 14:	Logistische Regression für den Einfluss von Nikotinkonsum, Alter, BMI, AUD, OP-Zeit, Antibiotika und Viszeral-OP auf das Auftreten einer Infektion .....	38

## Abstrakt

**Einleitung:** Rauchen stellt ein ernstzunehmendes gesellschaftliches Problem der heutigen Zeit dar. In den hochentwickelten Industrieländern ist Rauchen bereits jetzt die wichtigste vermeidbare Ursache für Invalidität und vorzeitigen Tod. In zahlreichen Studien konnten signifikant immunsupprimierende Effekte durch Rauchen sowohl auf die humorale als auch zellvermittelte Immunreaktion nachgewiesen werden. Die Auswirkungen des Rauchens auf das Immunsystem von Risikopatienten mit einer ASA P3- und P4-Klassifizierung und einem heterogenen Spektrum an elektiven, nicht-kardiochirurgischen Operationen sind jedoch bislang unzureichend untersucht.

Daher war es Ziel der vorliegenden Studie, die Auswirkungen des Rauchens auf den peri- und postoperativen Verlauf des pro-inflammatorischen IL-6, des anti-inflammatorischen IL-10 und der mHLA-DR-Expression von Risikopatienten mit einer ASA-Klassifizierung P3 und P4 zu untersuchen. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der postoperativen Infektionsrate von Rauchern und Nichtrauchern in diesem Hochrisiko-Kollektiv.

**Material/Methoden:** In dieser prospektiven Observationsstudie wurden die Daten von 240 ASA P3- und P4-Patienten untersucht. Bei diesen Patienten wurden präoperativ, unmittelbar postoperativ und am ersten postoperativen Tag die Serumkonzentrationen von IL-6, IL-10 und der m-HLA-DR-Expression bestimmt. Die Auswertung erfolgte nach Einteilung in Raucher und Nichtraucher und in einem zweiten Schritt in die Kategorien starke Raucher, moderate Raucher, Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr, Nichtraucher  $\geq 1$  Jahr und Nie-Raucher.

**Ergebnisse:** Für den Verlauf der IL-10-Konzentration waren unmittelbar postoperativ signifikante Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern nachweisbar: Raucher zeigten gegenüber Nichtrauchern einen signifikant niedrigeren Anstieg der IL-10-Konzentration ( $p=0,016$ ). In der multivariaten Analyse konnte ein nur tendenzieller Einfluss von Rauchen auf den IL-10 Konzentrationsanstieg nachgewiesen werden ( $p=0,090$ ). Dies zeigte sich auch in der für die Subkategorien durchgeführten Regressionsanalyse ( $p=0,053$ ). Sowohl für Raucher und Nichtraucher ( $p<0,001$ ), als auch für die untersuchten Subkategorien ( $p<0,001$ ) war eine signifikante Assoziation zwischen viszeralchirurgischen Eingriffen und der postoperativen IL-10-Konzentration feststellbar. Im perioperativen Verlauf von IL-6 war in der für die Subkategorien durchgeführten logi-

stischen Regression eine signifikante Assoziation von OP-Zeit ( $p < 0,001$ ) und viszeralchirurgischen Eingriffen ( $p < 0,001$ ) nachweisbar. Für die mHLA-DR-Expression waren im Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern sowie innerhalb der Subkategorien keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Die postoperative Infektionsrate zwischen Rauchern und Nichtrauchern ( $p = 0,402$ ) sowie den Subkategorien ( $p = 0,519$ ) war nicht signifikant unterschiedlich. In der logistischen Regression zeigte sich für die Subkategorien ein signifikanter Einfluss von OP-Zeit ( $p < 0,001$ ) und viszeralchirurgischer OP ( $p = 0,024$ ) auf das postoperative Infektionsrisiko.

**Schlussfolgerung:** Die vorliegende Arbeit zeigt einen Einfluss von Rauchen auf den peri- und postoperativen Konzentrationsverlauf von IL-10. Ein Zusammenhang zwischen Rauchen und der postoperativen Infektionsrate konnte nicht gezeigt werden. Im untersuchten Patientenkollektiv mit ASA P3- und P4-Klassifizierung scheint der aktuelle Raucherstatus weniger relevant als möglicherweise bei gesünderen Patienten zu sein. Verteilung und Gewichtung von soziodemografischen Daten, Komorbiditäten, Grunderkrankungen sowie Art und Dauer der Operationen könnten möglicherweise stärkeren Einfluss auf das Risiko einer postoperativen Infektion haben.

## Abstract

**Background:** Smoking is a serious social problem of today's society. In the highly developed industrial countries, smoking is already the most important, yet preventable cause of disability and death. Numerous studies have demonstrated significant immunosuppressive effects by smoking both on the humoral and cell-mediated immune response and smoking-induced immunosuppression after surgical trauma can lead to an increased rate of postoperative infections. Yet, the effects of smoking on the immune system of high risk patients are not well investigated.

Therefore, primary aim of this study was to investigate the effects of smoking on the peri- and postoperative course of the pro-inflammatory IL-6, anti-inflammatory IL-10 and monocytal HLA-DR expression in high-risk patients, classified ASA P3 and P4. Secondary aim of this study was to compare the postoperative infection rate of smokers with non-smokers within this high-risk collective.

**Methods:** In this prospective observational study the data of 240 ASA P3 and P4 patients were examined. In these patients the serum concentrations of IL-6, IL-10 and monocytal HLA-DR expression were determined preoperatively, immediately after surgery and on the first postoperative day. Regression analyses were conducted comparing smokers and non-smoker and in a second step comparing heavy smokers, moderate smokers, non-smoking  $\leq 1$  year, non-smoking  $\geq 1$  year and never-smokers.

**Results:** IL-10 concentrations significantly differed between smokers and non-smokers immediately after surgery: Compared with non-smokers, smokers showed a significantly lower increase in IL-10 concentration ( $p=0,016$ ). In multivariate analysis, only a tendential effect of smoking could be detected on the increase of the IL-10 concentration ( $p=0,090$ ). This was also carried out in the subcategories for the regression analysis ( $p=0,053$ ). Both smoking and non-smoking ( $p<0,001$ ), as well as for the investigated subcategories ( $p<0,001$ ), a significant association between abdominal surgery and postoperative IL-10 concentration was observed. In the perioperative course of IL-6 there was shown a significant of surgery time ( $p<0,001$ ) and abdominal surgery ( $p<0,001$ ) in the logistic regression carried out for the subcategories. Smoking was associated with lower IL-10 concentration immediately after surgery. For the peri- and postoperative course of IL-6 and monocytal HLA-DR expression there were no significant differences observed in comparison between smokers, non-smokers and the sub-

categories. Postoperative infection rate was not significantly different between smokers and non-smokers ( $p=0,402$ ) and between the studied subcategories ( $p=0,519$ ) was not significantly. The logistic regression showed a significant influence for surgical time ( $p<0,001$ ) and visceral surgery ( $p=0,024$ ) on the postoperative risk of infection in the subcategories.

**Conclusion:** The present study confirms the influence of smoking on the peri- and postoperative course of concentration of IL-10. An association between smoking and the postoperative infection rate could yet not be demonstrated. In patients classified ASA P3 and P4, the current smoking status seems less relevant than it may be in healthier patients with ASA classification P1 and P2. Distribution and weighting of socio-demographic data, comorbidities, underlying diseases and the type and duration of surgery may have a stronger influence on the risk of developing a postoperative infection.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Nach Angaben der World Health Organization (WHO) rauchen derzeit weltweit etwa 1,1 Milliarden Menschen. Diese Zahl wird sich statistischen Schätzungen zufolge bis zum Jahr 2025 auf 1,6 Milliarden Menschen erhöhen [1]. Auch in Deutschland ist das Rauchen weit verbreitet. Nach Erhebungen der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen [2], die sich auf den Mikrozensus von 2009 bezogen, lag die Raucherprävalenz im Jahr 2009 für Männer bei 30,5% und bei Frauen 21,2%. Im Jahr 2009 war die Altersgruppe der 20-29-Jährigen Raucher mit 42,1% die größte [3].

## 1.2 Schäden durch Rauchen

Durch Rauchen sterben weltweit mehr Menschen als durch jede andere Einzelursache [4]. Etwa jeder zehnte Todesfall weltweit geht derzeit auf das Rauchen zurück [4]. Rauchen ist in den Industrieländern die wichtigste vermeidbare Ursache für Invalidität und vorzeitigen Tod [2] und durch Tabakkonsum sterben jährlich etwa 5,4 Millionen Menschen. Diese Zahl könnte ohne konsequentes Gegensteuern und geeignete Präventionsmaßnahmen bis zum Jahr 2030 auf acht Millionen ansteigen [1]. Laut einer Studie von Murray et al. sind durch das Rauchen bedingte Krankheiten ein weltweit führender Grund für Morbidität und Mortalität, und es zeichnet sich ab, dass es bis 2020 der dritthäufigste Grund für einen vorzeitigen Tod werden könnte [5]. In Deutschland ist jährlich von 110.000 - 140.000 tabakbedingten Todesfällen auszugehen [3]. In diesem Zusammenhang liegt die tabak-assoziierte Mortalitätsrate für die Altersgruppe über 35 Jahre in Deutschland bei 17% [6]. Doll et al. [7] konnten in einer auf 50 Jahre angelegten, in Großbritannien durchgeführten Langzeitstudie zeigen, dass Raucher im Vergleich zu lebenslangen Nichtraucher durchschnittlich zehn Jahre früher sterben. Es wurde eine signifikante Assoziation zwischen früher Sterblichkeit und Rauchen nachgewiesen. Raucher, die in den Jahren 1900 bis 1930 geboren wurden, hatten eine um zehn Jahre reduzierte Lebenserwartung als im gleichen Zeitraum geborene Nichtraucher [7].

Rauchen ist ein wesentlicher Risikofaktor für viele Tumorerkrankungen [7, 8], Herz-Kreislaufkrankungen [9, 10] und pulmonale Erkrankungen wie zum Beispiel die chronisch obstruktive Lungenerkrankung [11, 12] und das Lungenemphysem [13]. Rauchen

in der Schwangerschaft gefährdet den Fetus, da die von der Mutter eingeatmeten Giftstoffe über den Blutkreislauf in den kindlichen Organismus gelangen und zudem durch eine Verengung der placentaren Blutgefäße die Sauerstoffversorgung beeinträchtigt werden kann. Dies kann zu Minderwachstum und Minderentwicklung des Feten führen [14]. Nikotinkonsum während der Schwangerschaft erhöht die Säuglingssterblichkeit um bis zu 40% [15].

### **1.3 Einfluss von Rauchen auf das Immunsystem**

In Studien konnten signifikante Effekte des Rauchens sowohl bei der humoralen als auch bei der zellvermittelten Immunreaktion nachgewiesen werden [16, 17]. Untersuchungen von Sopori und Geng et al. zeigten, dass es sich beim Nikotin, einem Hauptbestandteil des Zigarettenrauchs, um die wohl wichtigste immunsuppressive Komponente handelt [18, 19].

#### **1.3.1 Humorale Immunreaktion**

Alveolarmakrophagen und Monozyten sind wichtige Elemente der humoralen Immunantwort in der Lunge. In bronchoalveolären Lavages (BAL) von Rauchern wurde eine erhöhte Zahl von Alveolarmakrophagen nachgewiesen. Bei diesen waren sowohl morphologische als auch funktionelle Veränderungen nachweisbar [20, 21]. So produzierten Alveolarmakrophagen von Rauchern deutlich mehr Sauerstoffradikale und hatten eine erhöhte Myeloperoxidaseaktivität [17]. Trotz höherer Konzentrationen von Sauerstoffradikalen und gesteigerter Myeloperoxidaseaktivität zeigen Alveolarmakrophagen von Rauchern nur eine eingeschränkte Fähigkeit zur Phagozytose von Pathogenen. Durch diese funktionelle Beeinträchtigung sezernieren sie signifikant niedrigere Spiegel von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1), Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) [22, 23]. Diese pro-inflammatorischen Zytokine nehmen eine Schlüsselrolle bei der frühzeitigen humoralen Immunantwort ein und sind für die Etablierung der lokalen Immunantwort von essentieller Bedeutung [24, 25].

Nikotin hat eine agonistische Wirkung am nikotinergeren Acetylcholinrezeptor  $\alpha^7$  ( $\alpha^7$ nACh-Rezeptor) [18, 26]. Dieser ubiquitär im Körper vorkommende Rezeptor hat wichtige Funktionen im „nicotinic anti-inflammatory pathway“. In Studien von Ulloa et al. und Wang et al. konnte gezeigt werden, dass die Stimulation des  $\alpha^7$ nACh-Rezeptors

bei Makrophagen zu einer Blockierung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) führen kann [27, 28]. Razani-Boroujerdi et al. untersuchten die Ursache der Anti-Inflammation durch Nikotin und konnten zeigen, dass Nikotin eine hemmende Wirkung auf die Migration von Leukozyten zum Entzündungs- und Infektionsfokus hat, wodurch es zu einer verzögerten Immunantwort kommt [29]. Nikotin supprimiert dabei die für die Chemotaxis und Chemokinesis der Leukozyten notwendige Signalkette und führt so zu einer reduzierten Leukozytenmigration mit konsekutiv verminderter lokaler Entzündungsreaktion [29]. Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gehören zu den Lymphozyten und spielen eine wichtige Rolle bei der Erkennung von pathogenen Zellen wie z.B. tumor- und virusinfizierten Zellen [30]. Tollerud et al. konnten zeigen, dass sowohl Anzahl als auch Aktivität der NK-Zellen bei Rauchern und ehemaligen Rauchern im Vergleich zu Patienten, die niemals geraucht hatten, signifikant erniedrigt war. Dieser Effekt konnte auch Jahre nach Beendigung des Nikotinkonsums nachgewiesen werden. Es erhärtete sich der Verdacht, dass aufgrund dieses noch lange bestehenden Defizits an NK-Zellen ein erhöhtes Tumorrisiko in dieser Population bestehen könnte [31].

### **1.3.2 Zellvermittelte Immunreaktion**

In früheren Studien wurden nikotinbedingte Einflüsse auf die zellvermittelte Immunität nachgewiesen. Holt et al. vermuteten bei nikotinexponierten T-Zellen eine eingeschränkte Fähigkeit zur mitogenen Proliferation. Sie konnten zeigen, dass T-Zellen von Rauchern vermehrt in der stationären G0- und G1-Phase des Zellzyklus verharrten und seltener in die mitogen aktive S-Phase übertraten [32]. In tierexperimentellen Studien konnte eine supprimierte Lymphozytenproliferation mit nachfolgendem T-Zellaktivitätsmangel nach chronischer Nikotinexposition nachgewiesen werden [18, 19, 33]. Dieser durch Nikotin induzierte immunsuppressive Effekt blieb auch nach dem Aussetzen der Nikotinexposition über weitere 4-6 Wochen bestehen. Nach diesem Zeitraum war keine statistisch signifikante Beeinträchtigung der Immunantwort mehr nachweisbar [19]. Die Inositol<sup>1,4,5</sup>-triphosphat (IP<sup>3</sup>)-Konzentration wurde in Untersuchungen als wichtiger Signaltransduktor für die T-Zellaktivierung gesehen. Nach Nikotinexposition wurde eine reduzierte intrazelluläre IP<sup>3</sup>-Hochregulation festgestellt. Dies wäre ein möglicher Erklärungsansatz für die eingeschränkte mitogene Proliferationsfähigkeit bei nikotinexponierten T-Zellen [34, 35].

Dendritische Zellen gehören zu den antigenpräsentierenden Zellen [36]. Ihnen wird eine Schlüsselrolle in der Regulation der Typ1-T-Helferzellen (Th1)- und Typ2-T-Helferzellen (Th2)-Immunreaktion zugeordnet [37, 38]. Sie sezernieren in der frühen Immunreaktion unter anderem das pro-inflammatorische Interleukin-1 (IL-1) sowie das anti-inflammatorische Interleukin-10 (IL-10).

IL-10 hat eine zentrale Funktion für die Initiierung und Polarisierung der Th1-Immunantwort [39]. Hallquist et al. wiesen im Tierversuch bei nikotinexponierten Splenozyten eine beeinträchtigte IL-10 Produktion nach [40]. Nikotin kann die Bildung spezifischer akzessorischer Moleküle von dendritischen Zellen hemmen. Dies kann nach einer Untersuchung von Nouri-Shirazi et al. eine Störung der Zellinteraktion zwischen dendritischen Zellen und T-Zellen zur Folge haben [41]. Ein dadurch hervorgerufener Aktivierungsverlust der T-Zellen kann zu einer Supprimierung der Th1-Immunantwort mit relativ verstärkter Th2-Immunantwort führen [36, 41, 42]. Die Dysbalance zwischen Th1- und Th2-Immunantwort könnte eine Rolle bei der Pathogenese von Infektionen spielen [42, 43].

## **1.4 Einfluss chirurgischer Eingriffe auf Immunsystem und postoperatives Infektionsrisiko**

### **1.4.1 Pro-inflammatorische Reaktion**

Durch operative Eingriffe wird primär eine frühe inflammatorische Reaktionskaskade ausgelöst. Diese ist durch Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-6, TNF- $\alpha$  und IL-1 gekennzeichnet [44-47]. Bei IL-6 handelt es sich um ein multifunktionales Zytokin, das wegen seiner pleiotropen biologischen Aktivitäten als zentraler Mediator in der Zytokinkaskade fungiert und komplexen Regulationsmechanismen unterliegt [48].

IL-6 hat eine zentrale Funktion in der Regulation pro-inflammatorischer Prozesse und spielt eine wichtige Rolle beim Übergang von der angeborenen zur erworbenen Immunität. Die IL-6 Freisetzung wird unter anderem durch pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 stimuliert. Bei chirurgischen Eingriffen konnte bereits 90 Minuten nach Inzision ein signifikanter Anstieg des IL-6 nachgewiesen werden [49]. Die höchsten IL-6-Serumkonzentrationen wurden in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Operationende gesehen [44, 50]. Baigrie et al. konnten bei Patienten mit unauffälligem postope-

rativem Verlauf einen signifikanten Rückgang der IL-6-Plasmaspiegel innerhalb von 48-72 Stunden feststellen. Ein frühzeitig überhöhter IL-6-Anstieg war mit der Entwicklung von postoperativen Komplikationen assoziiert [50].

Die IL-6-Freisetzung korrelierte in Studien sowohl mit Dauer und Invasivität der operativen Eingriffe [49] als auch mit der Ausdehnung der damit einhergehenden Gewebeverletzung [51]. Meduri et al. stellten in einer prospektiv durchgeführten Untersuchung bei Patienten mit Acute-Respiratory-Distress-Syndrom (ARDS) fest, dass erhöhte IL-6-Plasmaspiegel (>400 pg/ml) in der frühen Phase eines ARDS mit einer signifikant erhöhten Mortalität korrelierten [52]. Die Höhe des IL-6-Plasmaspiegels hatte stärkeren Einfluss auf den Krankheitsverlauf als die eigentliche Ursache des ARDS oder klinische Scores wie z.B. der Lung Injury Score (LIS), APACHE-II-Score und Multiple-Organ-Dysfunction (MOD)-Score [52]. Septische Krankheitsbilder, Traumata und Blutverlust gehen mit einer massiv übersteigerten pro-inflammatorischen Zytokinantwort einher und korrelierten mit Infektionskomplikationen und erhöhter Mortalität [53, 54].

#### **1.4.2 Anti-inflammatorische Reaktion**

Neben pro-inflammatorischen Eigenschaften besitzt IL-6 wichtige immunregulatorische Kontrollfunktionen bei der lokalen und systemischen Entzündungsreaktion [55]. So wird durch IL-6 die Glucocorticoidsynthese gesteigert, was dann durch Hemmung der Expression von TNF- $\alpha$  und IL-1 die anti-inflammatorische Wirkung verstärkt [56]. Zudem induziert IL-6 eine Hochregulation von Prostaglandin-E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) bei Makrophagen [57]. PGE<sub>2</sub> verstärkt die Freisetzung des anti-inflammatorisch wirkenden IL-10 [58, 59].

Dies beeinflusst durch Hemmung pro-inflammatorischer Zytokine den Verlauf und die Dauer einer postoperativen Immunsuppression [60, 61]. Gogos et al. wiesen eine Korrelation zwischen einer überhöhten IL-10-Sekretion und erhöhter Mortalität im Verlauf einer Sepsis nach [62]. Chronisch alkoholabhängige Patienten mit postoperativen Infektionen zeigten in einer Studie von Sander et al. signifikant erhöhte IL-10-Konzentrationen [63]. Postoperativ erhöhte IL-10-Serumspiegel korrelierten weiterhin mit einer signifikant erniedrigten monozytären HLA-DR-Expression (mHLA-DR-Expression) [64-66].

Die mHLA-DR-Expression hat sich als diagnostischer Marker der Monozytenfunktion und Immunkompetenz etabliert [67-69]. Postoperativ konnte nach neuro-, kardio- und

abdominalchirurgischen Eingriffen eine reduzierte mHLA-DR-Expression nachgewiesen werden [70-72]. Die funktionelle Monozytendeaktivierung kann zu einem als „Immunparalyse“ bezeichneten Zustand führen [73, 74]. Dieser stellt einen wesentlichen Risikofaktor für postoperative Komplikationen wie Infektionen, SIRS und Sepsis dar [75, 76]. Kox et al. konnten während der funktionellen Monozytendepression einen Ausfall der Th1-Immunantwort nachweisen [77]. Eine frühzeitige Erholung der mHLA-DR-Expression korrelierte mit einer signifikant niedrigeren postoperativen Infektionsrate [78]. Tschaikowsky et al. wiesen bei Patienten mit septischem Verlauf sowohl für die Gruppe der Überlebenden als auch für die Gruppe der Nicht-Überlebenden eine initial erniedrigte mHLA-DR-Expression nach. Während die mHLA-DR-Expression in der Gruppe der Nicht-Überlebenden mit <40% erniedrigt blieb, stieg sie in der Überlebenden-Gruppe innerhalb von 10 Tagen auf >70% [79].

Eine ausreichende mHLA-DR-Expression ist sowohl für die Antigenpräsentation als auch für eine suffiziente T-Zellaktivierung notwendig. Hensler et al. konnten nach chirurgischen Eingriffen eine signifikante Beeinträchtigung der T-Lymphozytenproliferation in der frühen postoperativen Phase nachweisen [80]. Die reduzierte T-Lymphozytenproliferation könnte Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Infektionen haben [81]. Eine gestörte Monozyten-T-Zell-Interaktion kann zudem mit der Schwere von septischen Komplikation korrelieren [82].

## **1.5 Rauchen als postoperativer Risikofaktor**

In klinischen Studien konnte belegt werden, dass Nikotinkonsum mit einer Vielzahl an peri- und postoperativen Komplikationen assoziiert ist. Neben einer erhöhten postoperativen Mortalität traten vermehrt pulmonale Komplikationen [83] oder Wundheilungsstörungen auf [84-86].

Rauchen erhöht die Kohlenmonoxid-Konzentration im Blut und führt über eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve zu einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität [87, 88]. Nach Wetterslev et al. könnte die Höhe des intraoperativen Sauerstoffpartialdruckes ( $\text{PaO}_2$ ) und die Anzahl der Packungsjahre (1 Packungsjahr = 1 Jahr eine Packung Zigaretten täglich) ein Prädiktor für postoperative Hypoxämie und Komplikationen sein. Patienten mit mehr als 20 Packungsjahren hatten gegenüber Patienten mit weniger als 20 Packungsjahren eine 47% höhere Inzidenz für postoperative Komplika-

tionen [89]. Nikotin induziert über die gesteigerte Bildung von Katecholaminen und Thromboxan-A<sup>2</sup> eine sowohl direkte als auch indirekte Vasokonstriktion und hat zudem pro-koagulatorische Effekte auf die Hämostase [90]. Diese durch das Rauchen bedingten Faktoren können zu einer reduzierten Sauerstoffversorgung des Körpergewebes führen und negative Auswirkungen auf den postoperativen Krankheitsverlauf haben.

Die reduzierte Sauerstoffversorgung des Körpergewebes hat Auswirkungen auf die körpereigenen Heilungsvorgänge. So wurde eine verzögerte Wund-, Knochen- und Frakturheilung mit einer signifikant höheren Rate postoperativer Wundinfektionen bei Rauchern nachgewiesen [91-93]. Rauchen beeinflusst den Knochenstoffwechsel und ist ein Hauptrisikofaktor für Osteoporose, die eine beeinträchtigte Knochenheilung zur Folge hat [94].

Die subkutane Kollagenneusynthese ist ein wichtiger Faktor im lokalen Wundheilungsprozess und könnte bei Rauchern zu verzögerter Wundheilung mit einem erhöhten Risiko für postoperative Infektionen führen [95]. So wurde in einer Studie von Sorensen et al. eine reduzierte endogene Kollagensynthese bei Rauchern festgestellt [96]. Sorensen et al. zeigten zudem, dass Rauchen ein Hauptrisikofaktor für Anastomoseninsuffizienz in der kolorektalen Chirurgie ist. In einer Untersuchung von Jorgensen et al. fand sich bei Rauchern eine signifikant erhöhte Infektionsrate von 12% versus 2% bei Nichtrauchern [97].

Auch der Zeitpunkt eines Rauchstopps könnte Einfluss auf das postoperative Infektionsrisiko haben. Es wurden unterschiedlich lange Zeiträume hinsichtlich eines präoperativen Rauchstopps untersucht. Bluman et al. zeigten bei Patienten, die weiterhin rauchten, im Vergleich zu Patienten, die vor mehr als sechs Monaten das Rauchen eingestellt hatten, ein bis zu sechsmal höheres Risiko für postoperative pulmonale Komplikationen [98]. Pungpapong et al. zeigten bei Patienten, die zwei Jahre vor einer Lebertransplantation das Rauchen aufgegeben hatten, ein um 77,6% reduziertes Risiko für arterielle Gefäßkomplikationen [99]. Moller et al. konnten bei einem Rauchstopp sechs bis acht Wochen vor einer Knie- oder Hüft-TEP-Operation ein signifikant reduziertes Wundinfektionsrisiko feststellen. Im Vergleich von ehemaligen Rauchern mit Patienten, die nie geraucht hatten, zeigte sich bei den ehemaligen Rauchern ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen [100]. Das erhöhte Infektionsrisiko bei ehemaligen Rauchern wurde auch in einer Untersuchung von Delgado-Rodriguez et al. nachgewiesen. Patienten mit Raucheranamnese in der Vergangenheit hatten in dieser Studie

vermehrt Tumorerkrankungen und chronische Lungenerkrankungen [101]. Bei Rauchern konnten in klinischen Untersuchungen prolongierte intensivstationäre Verläufe sowie eine insgesamt verlängerte Krankenhausverweildauer nachgewiesen werden [102].

In einigen Studien wurden die Auswirkungen präoperativ kurzer Rauchstopps und Raucherinterventionen mit einem Zeitraum von zwei bis vier Wochen vor elektiven Operationen untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien fielen hinsichtlich des peri- und postoperativen Krankheitsverlaufs unterschiedlich aus. Lindstrom et al. konnten nach präoperativem Nikotinverzicht von vier Wochen eine signifikante Risikoreduktion für postoperative Infektionen zeigen [103]. In anderen Untersuchungen wiederum konnte bei einem Nikotinkarenzzeitraum von bis zu vier Wochen kein signifikant positiver Effekt auf die Inzidenz postoperativer Infektionen nachgewiesen werden [98, 104, 105]. Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse könnte in den unterschiedlichen Erholungszeiten der Organdysfunktion nach einem Nikotinstopp liegen. So wurden für die Erholung der allgemeinen Immunkompetenz ein Zeitraum von zwei bis sechs Wochen [106], für die Wundheilung von drei bis vier Wochen [107] und für die Erholung der pulmonalen Funktion von sechs bis acht Wochen festgestellt [108].

## **1.6 Weitere perioperative Risikofaktoren**

Neben dem Rauchen existieren weitere Faktoren, die das postoperative Komplikationsrisiko beeinflussen. Hagl et al. stellten Diabetes mellitus als einen Hauptrisikofaktor für schwere Komplikationen und negativen Krankheitsverlauf nach kardiovaskulären Operationen heraus [109]. Bei Patienten mit schädlichem Alkoholkonsum und Alkoholkrankheit konnten in klinischen Untersuchungen signifikant höhere perioperative Infektions- und Morbiditätsraten nachgewiesen werden [110, 111].

Bei adipösen Patienten wurden prolongierte Operationszeiten festgestellt, die zu verlängerten Beatmungszeiten führten und das Risiko für Infektionen der Atemwege und Wundinfektionen signifikant erhöhten [112].

## 2 Zielsetzung

Einem operativen Trauma schließt sich eine Kaskade von pro- und anti-inflammatorischen Immunreaktionen an. Ablauf und Interaktion dieser Plasmazytokinkaskaden sind für eine adäquate peri- und postoperative Immunreaktion von essenzieller Bedeutung. Eine Störung der perioperativen Immunregulation im Sinne einer überschießenden pro-inflammatorischen Immunantwort mit konsekutiver Hemmung der anti-inflammatorischen Immunreaktion kann eine Immunsuppression bis hin zu einer sogenannten Immunparalyse zur Folge haben. Eine Störung der Immunhomöostase kann negativen Einfluss auf den perioperativen Verlauf haben und das Risiko für postoperative Infektionen erhöhen.

Für Nikotin, einen Hauptbestandteil des Zigarettenrauchs, wurden immunsuppressive Eigenschaften nachgewiesen. Diese können die mit einem operativen Eingriff einhergehende Immunantwort des Körpers negativ beeinflussen [18, 19]. Zahlreiche Studien haben den Einfluss des Rauchens auf die peri- und postoperativen immunologischen Vorgänge und die daraus resultierenden Veränderungen von Heilungsprozessen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Rauchen ein Risikofaktor bei der Entwicklung peri- und postoperativer Komplikationen ist. Besonders bei der Entstehung postoperativer Infektionen spielt Rauchen eine wichtige Rolle [91, 92, 102]. Bei Risikopatienten, die schon aufgrund ihrer Komorbiditäten ein erhöhtes Komplikations- und Infektionsrisiko nach elektiven Operationen haben, könnte das Rauchen zusätzlich negative Auswirkungen auf die peri- und postoperative Immunantwort haben [124, 125].

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss des Rauchens auf die perioperativen Verläufe des pro-inflammatorischen IL-6, des anti-inflammatorischen IL-10 und die mHLA-DR-Expression bei Risikopatienten der ASA-Klasse P3 und P4 nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zu untersuchen. Weiterhin sollte untersucht werden, ob Rauchen bei Risikopatienten mit einem erhöhten postoperativen Infektionsrisiko assoziiert ist.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Diese prospektive Observationsstudie ist Teil eines Studienprojektes, welches sich mit der Untersuchung allgemeiner Lebensstilrisikofaktoren in Bezug auf deren Auswirkungen in der Anästhesiologie beschäftigt. In diesem Teil der Studie wurden Risikopatienten entsprechend einer ASA-Klasse P3 und P4 – mit und ohne Nikotinkonsum – hinsichtlich der peri- und postoperativen Immunreaktionen und dem Auftreten postoperativer Infektionen untersucht. Die Durchführung der Studie erfolgte in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum, von Mai 2006 bis August 2008. Die Genehmigung erfolgte durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Nr. 1/23/2004 vom 07.02.2006).

### **3.2 Studienpopulation**

Patienten, die vor einer elektiven Operation in den Prämedikationsambulanzen des Charité-Universitätsklinikums Berlin, Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikums untersucht wurden, kamen als potenzielle Studienteilnehmer infrage und wurden auf ihre Einschlussfähigkeit geprüft. Ausschlusskriterien waren Minderjährigkeit, mangelnde Deutschkenntnisse, das Fehlen einer allgemeinen Einwilligungsfähigkeit, die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie, die Notwendigkeit eines Notfalleingriffes, wenn es sich um Angestellte der Charité handelte, wenn eine Computerbedienung nicht möglich war oder es sich um immunsupprimierte Patienten handelte (z.B. nach Organtransplantation oder Chemotherapie). Von den insgesamt 5.429 in die Hauptstudie eingeschlossenen Patienten lehnten 683 eine weitere Teilnahme ab. Insgesamt 4.506 Patienten wurden in die ASA-Klassen P1 und P2 eingeteilt.

Die ASA-Klassifikation ist eine erstmals 1963 durch die American Society of Anesthesiologists (ASA) eingeführte Möglichkeit zur Klassifizierung des präoperativen Gesundheitszustandes von Patienten zur Einschätzung von perioperativen Risiken [113]. Mithilfe dieser Klassifizierung werden Patienten nach Beurteilung der Grunderkrankungen in eine ASA-Klasse eingeteilt (Tabelle 1). Die jeweilige ASA-Klasse wird durch den prämedizierenden Anästhesisten festgelegt.

**Tabelle 1: ASA-Klassifikation**

<b>Klasse</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>ASA P1</b>	gesunder Patient
<b>ASA P2</b>	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
<b>ASA P3</b>	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
<b>ASA P4</b>	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
<b>ASA P5</b>	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
<b>ASA P6</b>	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

Insgesamt konnten 240 Patienten der ASA P3- und P4-Klassifizierung in die Studie eingeschlossen werden (Abbildung 1). Patienten mit ASA P3- und P4-Klassifizierung sind durch die bestehenden schweren Allgemeinerkrankungen Risikopatienten bei elektiven Operationen und weisen ein erhöhtes Infektionsrisiko auf [114]. Bei diesen Risikopatienten wurde dann jeweils präoperativ, postoperativ und am ersten postoperativen Tag eine Blutentnahme zur Bestimmung des immunologischen Status durchgeführt.

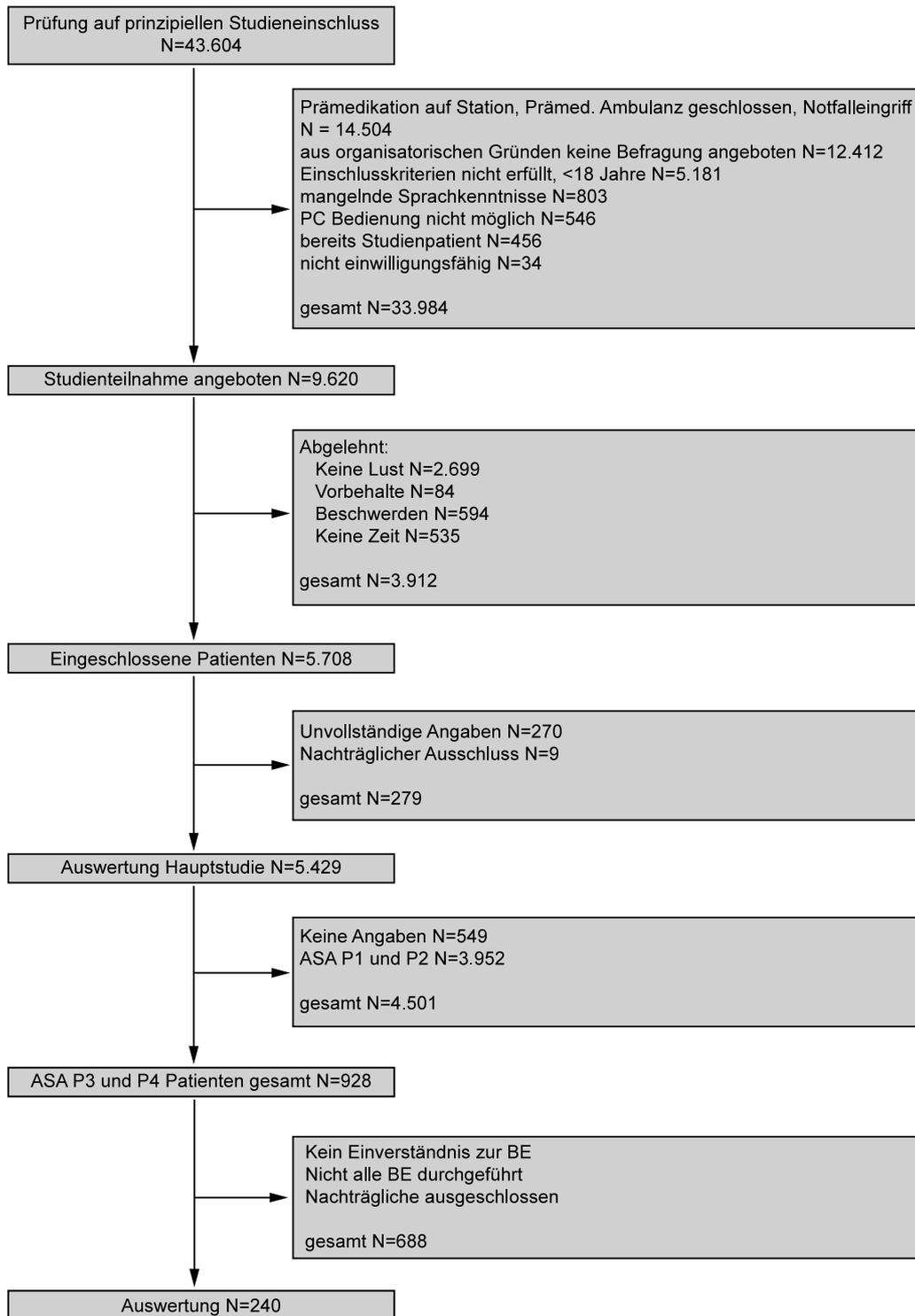


Abbildung 1: Flussdiagramm Patienteneinschluss

### **3.3 Computergestützte Befragung**

Nach erfolgreichem Studieneinschluss wurde zunächst die computergestützte Befragung zu den allgemeinen Lebensstilfaktoren in der Prämedikationsambulanz durchgeführt. Neben soziodemografischen Daten wie Alter, Geschlecht und Gewicht wurden Vorerkrankungen und Komorbiditäten, jeweils mit der Möglichkeit von Mehrfachantworten, abgefragt. Insgesamt bestand der Fragebogen aus 111 Fragen, die unter anderem Themenkomplexe wie subjektives Wohlbefinden, sozialer Status, Familienstand, Schlafverhalten, Ernährung und Sport beinhaltete. Alle Antworten waren Eigenangaben der Patienten. In dem Fragenkomplex zu allgemeinen Lebensstilfaktoren wurde der Themenkomplex Rauchen und Nikotin behandelt.

#### **3.3.1 Evaluation Nikotinkonsum**

Nikotinrelevante Suchtkriterien wurden mithilfe des Fagerström-Tests zur Nikotinabhängigkeit (FTNA) (Appendix A, Tabelle A) erfasst [115]. Der FTNA stellt ein etabliertes Ermittlungsverfahren zur Bestimmung der körperlichen Nikotinabhängigkeit von Rauchern dar. Er präzisiert nikotinrelevante Suchtkriterien in Frage- und Antwortform. Der Test besteht aus sechs Fragen, deren unterschiedliche Antworten eine Beurteilung der Nikotinabhängigkeit zulassen. Nach Addition der zutreffenden Punkte kann dann eine Einteilung in drei Abhängigkeitsstufen durchgeführt werden.

geringe Nikotinabhängigkeit	<4 Punkte
moderate Nikotinabhängigkeit	4-6 Punkte
starke Nikotinabhängigkeit	7-10 Punkte

Die Höhe des ermittelten Nikotinabhängigkeitsverhältnisses wurde in der Auswertung nicht näher betrachtet. Es wurden weiterhin Fragen zum Nikotinkonsum und Rauchverhalten gestellt (Appendix B, Tabelle B).

#### **3.3.2 Evaluation Alcohol Use Disorder (AUD)**

Zur Identifizierung von Patienten mit einem schädlichem Alkoholkonsum (AUD) wurde der Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) verwendet. Mittels zehn Fragen wurden „Konsummuster“, „Probleme im Zusammenhang mit Alkohol“ und „Kriterien der Alkoholabhängigkeit“ erfasst. Schädlicher Alkoholkonsum wurde für Männer ab einem

AUDIT-Wert von acht Punkten und bei Frauen ab einem AUDIT-Wert von fünf Punkten definiert. Diese Patienten wurden dann als AUDIT-positiv (AUD) geführt.

### 3.4 Stratifizierung der Studienpopulation

Die Patienten wurden nach dem aktuellen Rauchverhalten primär in Raucher und Nicht-raucher eingeteilt. In die Rauchergruppe wurden jene Patienten eingeschlossen, welche die Frage „Rauchen sie zur Zeit?“ mit „ja“ beantworteten. Nichtraucher waren Patienten, welche die Frage mit „nein“ beantworteten und somit zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht rauchten.

#### 3.4.1 Subkategorien

Zwecks Untersuchung des unterschiedlichen Raucherverhaltens wurde eine Aufteilung in weitere Subkategorien durchgeführt (Tabelle 2). Die Einteilung der Raucherpopulation wurde in Anlehnung an eine Untersuchung von Tverdal et al. durchgeführt [116]. Die Raucherpopulation wurde nach Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten in moderate Raucher ( $\leq 10$  Zigaretten pro Tag) und starke Raucher ( $\geq 10$  Zigaretten pro Tag) unterteilt. Die Nichtraucherpopulation wurde in Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr und Nichtraucher  $\geq 1$  Jahr eingeteilt. Patienten, welche die Frage „Haben Sie jemals geraucht?“ mit „nein“ beantworteten, wurden der Nie-Rauchergruppe zugeordnet.

**Tabelle 2: Subkategorien nach Nikotinkonsum und Dauer der Nikotinkarenz**

Nie-Raucher	Nichtraucher $\geq 1$ Jahr	Nichtraucher $\leq 1$ Jahr	Moderate Raucher	Starke Raucher
nie geraucht	Nikotinstopp $\geq 1$ Jahr	Nikotinstopp $\leq 1$ Jahr	$< 10$ Zigaretten pro Tag	$> 10$ Zigaretten pro Tag

### 3.5 Bestimmung der Laborparameter

#### 3.5.1 Blutabnahmeprotokoll

Es wurden jeweils drei Blutentnahmen zur Bestimmung des immunologischen Status durchgeführt. Die erste Blutentnahme erfolgte präoperativ im Rahmen der Narkoseeinleitung. Die zweite Blutentnahme erfolgte direkt postoperativ entweder im Aufwachraum oder auf der Intensivstation. Die dritte Blutentnahme erfolgte am ersten postoperativen

Tag auf der Intensivstation oder der peripheren Normalstation. Von den gewonnenen Blutproben wurde ein Teil direkt im Institut für medizinische Immunologie Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum weiterverarbeitet und ausgewertet. Der andere Teil der entnommenen Blutproben, wurde sofort zentrifugiert und das Plasma bei -84°C konserviert, um die spätere Bestimmung der Immunparameter durchführen zu können.

### 3.5.2 Allgemeine Materialien zur Blutentnahme

**Tabelle 3: Materialien zur Blutentnahme**

<b>Material</b>	<b>Produktbezeichnung</b>	<b>Hersteller</b>
BE-Röhrchen: Heparin, EDTA, Serum	BD-Vacutainer	Becton Dickinson Company, 2004, UK
Vakuumsystem	Vacutainer Brand Direct Draw Adapter	Becton Dickinson Vacutainer Systems, USA
Vakuumverbindungssystem	Vacutainer Luer Adapter	Becton Dickinson Company 2004, UK
Butterfly	Butterfly-21	Venisystem Irland

### 3.5.3 Bestimmung der mHLA-DR-Expression

**Tabelle 4: Materialien zur Bestimmung der mHLA-DR-Expression**

Material	Produktbezeichnung	Hersteller
Dulbecco´s PBS, 1 Liter Gebinde	-	PAA
Fetales Kälberserum (FCS)	-	Biochrom KG
BD Lysing Solution (Arbeitslösung 1:10 mit Aqua dest.)	-	Becton Dickinson
FACS Puffer	Gemisch aus Dulbecco´s PBS (1x) + 2% FCS + 0,1% NaN <sub>3</sub>	-
Antikörper / Eichbeads	Antikörpermischung aus Quantibrite HLA-DR-PE/Anti-Monocyte PerCP-Cy5.5-Quantibrite™ PE	Becton Dickinson
Mikroliterpipetten	Mikroliterpipetten (5 µl–1000 µl) mit austauschbarer Kunststoffspitze	-
FACS-Gerät	FACS-Calibur-Zytometer	Becton Dickinson
Zentrifuge und Vortexer	-	Eppendorf
Absaugvorrichtung	-	KNF Neuberger Laboport

Zur Bestimmung der mHLA-DR-Expression wurden in einem Micronicröhrchen 50 µl EDTA-Vollblut 20 µl Antikörpermischung zugesetzt. Dieses Antikörpermischung bestand aus monoklonalen anti-HLA-DR-Antikörpern, die mit Phycoerythrin konjugiert waren, weiterhin aus anti-CD14-Antikörpern, die mit Peridin Chlorophyll (PerCP-Cy 5.5) konjugiert waren (Quantibrite™, Becton Dickinson, USA). Im Weiteren wurde der Probe nach zweimaligen vortexen jeweils vor und nach einer Inkubation von 30 Minuten bei Raumtemperatur im Dunkeln 500 µl BD-Lyse-Lösung (Becton Dickinson, USA) zugesetzt. Nach erneuter 15-minütiger Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln erfolgte eine Zentrifugation bei 200 g über fünf Minuten. Danach wurde der Überstand auf ein Restvolumen von etwa 100 µl abgesaugt und erneut gevortext. Nun wurde der Probe 1 ml FACS Pufferlösung (4°C) zugegeben und erneut bei 200 g über fünf Minuten zentrifugiert. Eine Lagerung der Probe bei 4°C bis zum nächsten Tag war nun möglich. Die Messung erfolgte durch das Labor des Instituts für Medizinische Immunologie der Cha-

rité an einem FACS-Calibur-Zytometer (Becton Dickinson). Die Monozyten wurden durchflusszytometrisch durch Bestimmung der CD14-exprimierenden Leukozyten quantifiziert. Das Messprinzip der HLA-DR-Quantifizierung auf Monozyten beruht auf Generierung einer Eichkurve mittels Quantibrite™ PE-Beads (PE: Phycoerythrin) und der Färbung von HLA-DR-Antigenen mit anti-HLA-DR-Antikörpern, die in einem Verhältnis von 1:1 mit PE-Molekülen konjugiert sind. Die Quantibrite™ PE-Beads sind in definierten Mengen an PE-Molekülen markiert und werden mit den gleichen Geräteeinstellungen gemessen wie die Monozyten. Die Fluoreszenzintensitäten der Beads werden gegen eine definierte Menge an PE-Molekülen pro Bead aufgetragen und erlauben so eine Normierung und die Übertragung der Fluoreszenzintensitäten der HLA-DR-Messung in PE-Moleküle je Monozyt. Die Berechnung der Moleküle je Zelle erfolgte mit der „QuantiCalc“ Software (Becton Dickinson).

Zur Befundinterpretation dienen folgende Werte:

>15.000 AK/Zelle	Normalbefund
5.000-15.000 AK/Zelle	Immundepression
<5.000 AK/Zelle	Immunparalyse

### 3.5.4 Bestimmung von IL-6 und IL-10

**Tabelle 5: Materialien zur Bestimmung von IL-6 und IL-10**

Material	Produktbezeichnung	Hersteller
IL-6/IL-10 Kugelcontainer, Polystyrol Kugel mit IL-6-/IL-10-Antikörper (monoklonal, Maus) beschichtet	Küvette	IMMULITE™, Siemens
Reagenz 1: gepufferte Proteinmatrix	Reagenz 1	IMMULITE™, Siemens
Reagenz 2: Anti-IL-6 / Anti-IL-10 (polyklonal, Schaf), konjugiert mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) in Pufferlösung (mit Konservierungsmittel)	Reagenz 2	IMMULITE™, Siemens
IMMULITE Gerät	IMMULITE™	DPC Biermann GmbH, Siemens
Vortexer	-	Eppendorf
Zentrifuge	-	Eppendorf
Chemilumineszenz-Substrat	-	-
Destilliertes Wasser	Aqua dest.	-
Mikroliterpipetten	Mikroliterpipetten (100µl, 500µl) mit austauschbarer Kunststoffspitze	Eppendorf

Die Bestimmung der IL-6- und IL-10-Konzentration im Plasma erfolgte mithilfe des IMMULITE™-Assays (DPC Biermann GmbH, Siemens). Es handelt sich hierbei um einen sequentiellen Chemolumineszenz-Immunoassay. Das Funktionsprinzip beruht auf Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Mithilfe eines markierten Bindungspartners kann dann über die Chemolumineszenz gemessen und in die Antigenkonzentration umgerechnet werden. Während IL-6 aus EDTA-Plasma bestimmt wird, erfolgt die Messung von IL-10 aus Heparin-Plasma. Hierfür werden mit einem monoklonalen Antikörper beschichtete Polystyrol-Kugeln zur Anwendung gebracht. Es wird nun Reagenz 1 (Pufferlösung und Probe) hinzugegeben. In der folgenden 30-minütigen Inkubation ent-

steht eine Verbindung von IL-6 / IL-10 aus Patientenprobe und Polystyrol-Kugelmatrix. Es schließt sich ein Waschvorgang an. In einem weiteren Schritt wird nun Reagenz 2 hinzu pipettiert. Dieses besteht aus polyklonalen Anti-IL-6 / Anti-IL-10, die mit alkalischer Phosphatase konjugiert sind. Nun erfolgt eine Komplexbildung zwischen Anti-IL-6 / Anti-IL-10 und dem IL-6 / IL-10-Molekül. Nach Zugabe eines luminogenen Substrates wird dieses von der mit alkalischer Phosphatase markierten Kugelmatrix gebunden. Beim Zerfall des instabilen Zwischenproduktes entsteht ein Photon, das zeitverzögert mit einem Fotoverstärker gemessen werden kann. Die Lichtmenge (in counts per second) entspricht direkt proportional der Menge gebundener alkalischer Phosphatase ist und prozentual entgegengesetzt zur IL-6 / IL-10-Menge in der Patientenprobe. Mithilfe einer Eichkurve kann nun in die korrespondierende IL-6 / IL-10-Konzentration umgerechnet werden. Zur Befundinterpretation dienen folgende Normwerte:

IL-6	<5 pg/ml
IL-10	<5 pg/ml

### **3.6 Postoperativer Verlauf und Definition der Infektionen**

#### **3.6.1 Dokumentation des postoperativen Verlaufs**

Der peri- und postinterventionelle Verlauf wurde retrospektiv unter Zuhilfenahme der Patientenakten und der medizinischen Dokumentationssoftware *MedVision*<sup>™</sup> durchgeführt. Für den intensivmedizinischen Verlauf wurde das Patienten-Daten-Management-System *COPRA* zur retrospektiven Infektions- und Komplikationsauswertung genutzt. Es wurde speziell auf die Dokumentation von weiteren Diagnosen, Vitalparametern und Verlaufslaborkontrollen geachtet. Die Verlaufsbeurteilung erfolgte für jeden dokumentierten postoperativen Tag. Weiterhin wurde direkt postoperativ (POD1) und am ersten postoperativen Tag (POD2) die Antibiotikatherapie erfasst.

#### **3.6.2 Definition postoperativer Infektionen**

Für die Erfassung postoperativer Infektionen wurden die geltenden Kriterien und Definitionen des *Centers for Disease Control* (CDC) verwendet [117]. Zur Diagnosestellung einer nosokomialen Pneumonie wurden die *Hospital-Acquired-Pneumonia (HAP)-Kriterien* herangezogen [118]. SIRS und Sepsis wurden nach den Kriterien der *Interna-*

*tional Sepsis Definitions Conference 2001 (ISDC)* diagnostiziert [119]. Die Diagnosekriterien der CDC, HAP und Sepsis sind in Appendix C, Übersicht C aufgeführt.

### **3.7 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung und Erstellung der verwendeten Grafiken erfolgte unter Verwendung von SPSS 18.0. (*SPSS Inc., Chicago*) und *MedCalc, Version 8.1*. Die Tests auf Normalverteilung wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Bei Abweichung von der Normalverteilung wurde bei metrischen Variablen in unabhängigen Gruppen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Vergleiche von kategorialen Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Für die Berechnung der peri- und postoperativen Immunparameterverläufe wurde der Friedmann-Test angewendet. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als signifikant angesehen. Statistisch signifikante Ergebnisse wurden mit einem (\*) gekennzeichnet. Eine logistische und lineare Regression wurde zur Untersuchung weiterer Risikofaktoren auf postoperative Infektion und den Verlauf des Plasmazytokinspiegels durchgeführt. Die Ergebnisse der logistischen Regression wurden mit Regressionskoeffizient B, Standardfehler (SEM), p-Wert, Odds Ratio (OR) und dem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Ergebnisse der linearen Regression wurden mit p-Wert, Regressionskoeffizient B, Standardfehler (SEM) und standardisiertem Koeffizient ( $\beta$ ) angegeben.

## **4 Ergebnisse**

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden die Patienten in Raucher und Nichtraucher kategorisiert und dann in einem weiteren Schritt in insgesamt fünf Subkategorien eingeteilt. Die Einteilung der Rauchergruppen erfolgte in Anlehnung an Tverdal et al. [116] in moderate und starke Raucher. Die Nichtraucherpopulation wurde nach Zeitraum der Nikotinkarenz in Nichtraucher  $\geq 1$ Jahr und Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr stratifiziert. Patienten, die anamnestisch nie aktiv geraucht hatten, wurden der Nie-Rauchergruppe zugeordnet.

### **4.1 Raucher und Nichtraucher**

#### **4.1.1 Soziodemografische Daten**

Die primäre Gruppeneinteilung der 240 Patienten in Raucher und Nichtraucher ergab eine Aufteilung in 44 Raucher (18,3%) und 196 Nichtraucher (81,7%). Die Altersverteilung zeigte im Gruppenvergleich einen signifikanten Unterschied. So war die Nichtrauchergruppe mit 67 Jahren im Median 7,5 Jahre älter als die Rauchergruppe mit 59,5 Jahren ( $p < 0,01$ ). In der Nichtrauchergruppe waren BMI und die Fälle arterieller Hypertonie höher. Gefährlicher Alkoholkonsum (AUD) war in der Rauchergruppe signifikant häufiger nachzuweisen ( $p = 0,039$ ). Hinsichtlich der Operationszeiten waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Die weiteren Charakteristika und Komorbiditäten wiesen im Gruppenvergleich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

**Tabelle 6: Soziodemografische Daten des untersuchten Patientenkollektivs**

Charakteristikum	Raucher (N = 44)	Nichtraucher (N = 196)	p
Alter (Jahre)	59,50 [47,75-64,75]	67,00 [59,25-72,00]	*<0,01 <sup>1</sup>
Geschlecht (m/w)	114/82	32/12	0,074 <sup>1</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,76 [20,38– 29,12]	26,66 [22,95 – 29,74]	*0,011 <sup>1</sup>
AUD	9,1% (N=4)	2,0% (N=4)	*0,039 <sup>2</sup>
Diabetes	8,2% (N=8)	18,4% (N=36)	0,977 <sup>2</sup>
Arterielle Hypertonie	38,6% (N=17)	57,1% (N=112)	*0,026 <sup>2</sup>
Durchblutungsstörung	22,7% (N=10)	19,4% (N=38)	0,617 <sup>2</sup>
Kardiale Erkrankung	22,7% (N=10)	31,1% (N=61)	0,270 <sup>2</sup>
Lebererkrankung	25% (N=11)	28,1% (N=55)	0,681 <sup>2</sup>
Tumorerkrankung	45,5% (N=20)	59,7% (N=117)	0,085 <sup>2</sup>
OP-Zeit (Min.)	187,00 [111,25 – 254,75]	210,00 [130,00 – 310,75]	0,253 <sup>1</sup>
Regionalanästhesie	34,1% (N=15)	28,6% (N=56)	0,469 <sup>2</sup>
Stammnahes OP-Gebiet	79,5% (N=35)	80,5% (N=157)	0,884 <sup>2</sup>

Häufigkeit in %, N=Anzahl der Patienten, AUD=Alcohol Use Disorder, Alter, BMI, Operationszeit mit Median [25.und 75. Perzentile], <sup>1</sup>=Mann-Whitney-U-Test, <sup>2</sup>=Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, (\*)= p<0,05

### 4.1.2 Art des chirurgischen Eingriffes

Die Mehrzahl der Eingriffe waren viszeralchirurgische Eingriffe (N=148) und die am wenigsten häufigen Eingriffe waren gynäkologische Eingriffe (N=6). Bis auf die Hals-Nasen-Ohren-chirurgischen Eingriffe ( $p=0,039$ ) bestanden keine signifikanten Unterschiede der chirurgischen Eingriffe in den Gruppen der Raucher und Nichtraucher. Die Häufigkeiten der Eingriffsarten sind in Tabelle 7 aufgeführt.

**Tabelle 7: Häufigkeiten der chirurgischen Eingriffsart nach Kategorien Raucher und Nichtraucher**

chirurgische Eingriffsart	Raucher (N=44)	Nichtraucher (N=196)	p
Viszeralchirurgisch	56,8% (N=25)	62,8% (N=123)	0,495
Thoraxchirurgisch	-	1,5% (N=3)	1,000
Gefäßchirurgisch	4,5% (N=2)	4,6% (N=9)	1,000
Traumatologisch	6,8% (N=3)	9,2% (N=18)	0,777
Gynäkologisch	2,4% (N=1)	2,6% (N=5)	1,000
HNO-chirurgisch	9,1% (N=4)	2% (N=4)	*0,039
Urologisch	4,5% (N=2)	6,1% (N=12)	1,000
Neurochirurgisch	15,9% (N=7)	9,7% (N=19)	0,280
Andere	-	1,5% (N=3)	1,000

*Häufigkeit (%); N=Anzahl der Patienten, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, Fisher's exakter-Test (\*)  
 $p<0,05$  (signifikant)*

### 4.1.3 Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Kategorien Raucher und Nichtraucher

Den eingeschlossenen Patienten wurde präoperativ, postoperativ und am ersten postoperativen Tag Blut abgenommen und der Verlauf der Immunparameter IL-6, IL-10 und mHLA-DR-Expression bestimmt.

#### 4.1.3.1 Interleukin-6

Bei allen untersuchten Patienten zeigte sich für die IL-6-Konzentration ein postoperativer Anstieg mit einem dann folgenden Konzentrationsabfall am ersten postoperativen Tag. Der perioperative Verlauf der IL-6-Konzentration nach Klassifizierung in Raucher und Nichtraucher ist in Abbildung 2A dargestellt. Ausgehend von präoperativ nicht signi-

fikant unterschiedlichen IL-6-Konzentrationen zwischen den Gruppen (präoperativ:  $p=0,853$ ), konnten im perioperativen Verlauf beider Patientengruppen signifikante Veränderungen nachgewiesen werden. In der Rauchergruppe stieg die IL-6-Konzentration von präoperativ Median 3,60 pg/ml signifikant auf postoperativ 74,90 pg/ml an ( $p<0,001$ ), und fiel dann am ersten postoperativen Tag auf 62,55 pg/ml ab ( $p<0,001$ ). Im Vergleich dazu war in der Nichtrauchergruppe ein Anstieg der IL-6-Konzentration von präoperativ Median 3,40 pg/ml auf 85,50 pg/ml am postoperativen Blutentnahmezeitpunkt nachweisbar ( $p<0,001$ ). Die IL-6-Konzentration fiel dann am ersten postoperativen Tag signifikant auf 54,50 pg/ml ab ( $p<0,001$ ).

Zwischen Raucher- und Nichtrauchergruppe war zu keinem der perioperativen Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufes der IL-6-Konzentration nachweisbar (postoperativ:  $p=0,340$ ; 1. postop. Tag:  $p=0,832$ ; Abbildung 2A).

#### **4.1.3.2 Interleukin-10**

In der Betrachtung aller Patienten war ein postoperativer Anstieg der IL-10-Konzentration nachweisbar. Diesem folgte eine Normalisierung der IL-10-Werte am 1. postoperativen Tag.

Der perioperative Verlauf der IL-10-Konzentration für die Kategorien Raucher und Nichtraucher ist in Abbildung 2B dargestellt. Ausgehend von präoperativ nicht signifikant unterschiedlichen IL-10-Konzentrationen zwischen den Gruppen (präoperativ:  $p=0,665$ ), konnten im perioperativen Verlauf signifikante Veränderungen in beiden Gruppen nachgewiesen werden (Abbildung 2B). In der Rauchergruppe stieg die IL-10-Konzentration von Median 5,00 pg/ml auf postoperativ 6,20 pg/ml ( $p<0,001$ ) und fiel dann am ersten postoperativen Tag signifikant auf 5,00 pg/ml ( $p<0,001$ ). Im Vergleich dazu war in der Nichtrauchergruppe ein signifikanter Anstieg der IL-10-Konzentration von präoperativ Median 5,00 pg/ml auf postoperativ 11,50 pg/ml nachweisbar ( $p<0,001$ ). Am ersten postoperativen Tag fiel die IL-10-Konzentration dann signifikant auf 5,40 pg/ml ( $p<0,001$ ).

Zwischen Raucher- und Nichtrauchergruppe waren nur zum postoperativen Blutentnahmezeitpunkt signifikante IL-10-Konzentrationsunterschiede messbar (postoperativ:

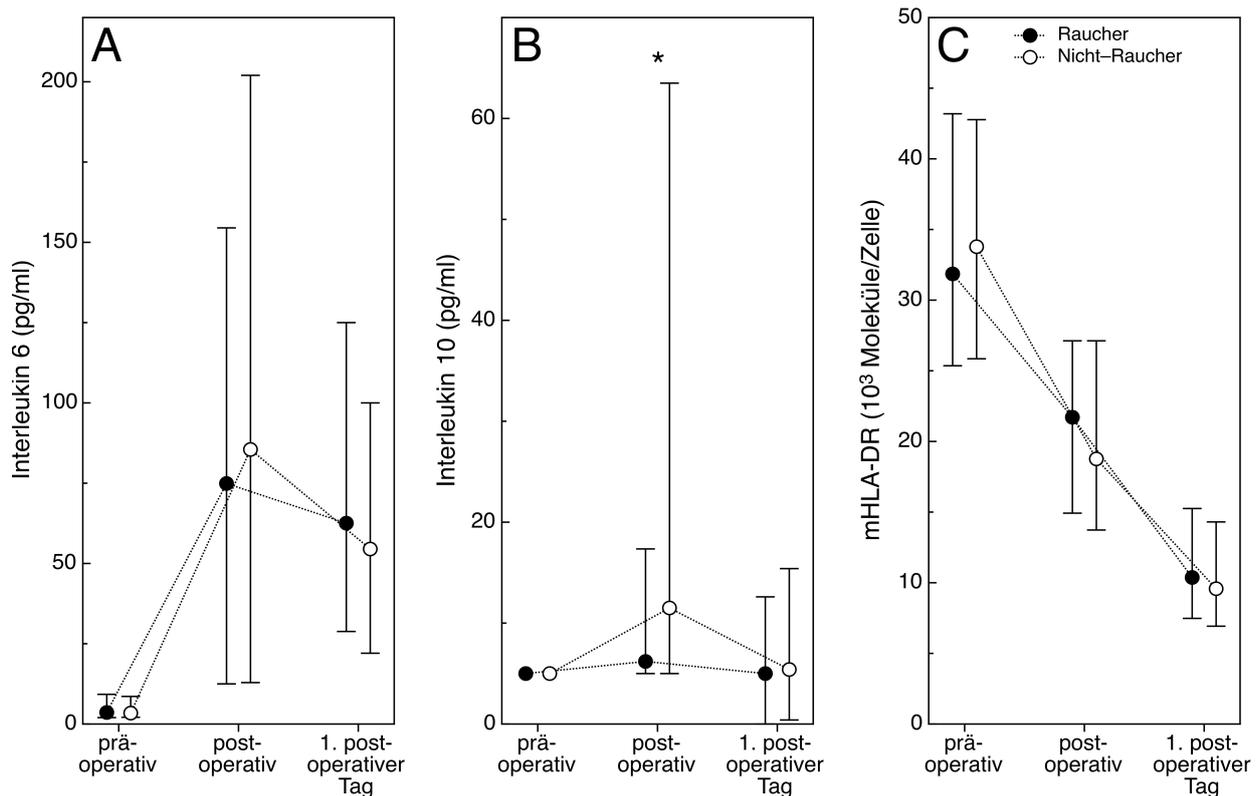
p=0,016). Am ersten postoperativen Tag waren zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede nachweisbar (1. postop. Tag: p=0,057).

#### **4.1.3.3 Monozytäre HLA-DR-Expression**

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich für die mHLA-DR-Expression ein Abfall über die postoperativen Blutentnahmezeitpunkte.

Der perioperative Verlauf nach Klassifizierung in Raucher und Nichtraucher ist in Abbildung 2C dargestellt. Ausgehend von nicht signifikant unterschiedlichen mHLA-DR-Konzentrationen zwischen den Gruppen (präoperativ: p=0,901), konnten im Verlauf signifikante Veränderungen nachgewiesen werden (Abbildung 2C). In der Rauchergruppe fiel die mHLA-DR-Expression ausgehend vom präoperativen Median von 31.857 Ak/Zelle signifikant auf postoperativ 21.709 Ak/Zelle ( $p < 0,001$ ). Am ersten postoperativen Tag war ein weiterer signifikanter mHLA-DR-Expressionsabfall auf 10.371 Ak/Zelle nachweisbar ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich dazu war in der Nichtrauchergruppe ein signifikanter mHLA-DR-Expressionsabfall vom präoperativen Median von 33.781 Ak/Zelle auf postoperativ 18.765 Ak/Zelle messbar ( $p < 0,001$ ). Am ersten postoperativen Tag war ein weiterer Abfall der mHLA-DR-Expression auf 9.576 Ak/Zelle nachweisbar ( $p < 0,001$ ).

Zwischen Raucher- und Nichtrauchergruppe war zu keinem der perioperativen Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufes der mHLA-DR-Expression nachweisbar (postoperativ: p=0,332; 1. postop. Tag: p=0,113; Abbildung 2C).



**Abbildung 2: Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Kategorien Raucher (N=44) und Nichtraucher (N=196); Median (25. und 75. Perzentile); Mann-Whitney-U-Test; (\*)=p<0,05**

#### 4.1.4 Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter in den Kategorien Raucher und Nichtraucher

Um den Einfluss des Rauchens auf den Verlauf der Immunparameter überprüfen zu können, wurde eine lineare Regression durchgeführt (Tabelle 8). Auch die Faktoren OP-Zeit und Viszeral-OP wurden in der Regression dahingehend getestet, ob diese einen Einfluss auf die Immunparameter haben. Für Rauchen konnte nur tendenziell ein Einfluss auf die postoperative IL-10 Konzentration ( $p=0,090$ ) nachgewiesen werden. Viszeralchirurgische Operationen hatten einen signifikanten Einfluss auf die postoperative IL-10 Konzentration ( $p<0,001$ ). Patienten mit einer viszeralchirurgischen Operation zeigten einen postoperativ signifikant höheren IL-10 Konzentrationsanstieg. Bei den Immunparametern IL-6 und mHLA-DR-Expression war keine signifikante Korrelation von viszeralchirurgischen Operationen und OP-Zeit nachweisbar. Auch hatte Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf den perioperativen Konzentrationsverlauf von IL-6 und mHLA-DR.

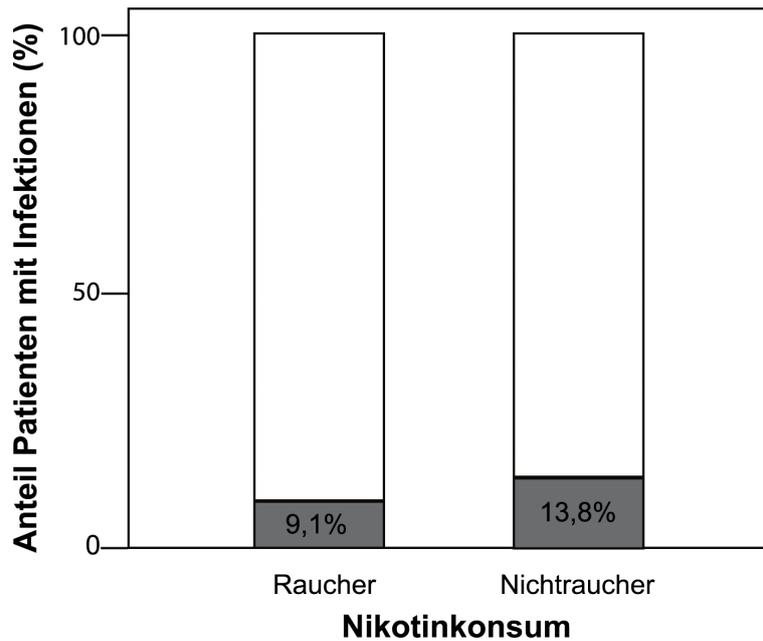
**Tabelle 8: Lineare Regression für den Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter IL-6, IL-10 und mHLA-DR-Expression**

Immunparameter	B	SEM	$\beta$	p
<b>IL-6</b>				
Konstante	0,851	0,072	-	*<0,001
Nicotinkonsum	-0,018	0,082	-0,015	0,824
OP-Zeit (Min.)	-0,001	0,000	-0,134	0,061
Viszeral-OP	-0,093	0,067	-0,099	0,164
<b>IL-10</b>				
Konstante	0,801	2,670	-	0,765
Nicotinkonsum	-5,114	3,005	-0,112	0,090
OP-Zeit (Min.)	0,016	0,010	0,108	0,114
Viszeral-OP	9,457	2,489	0,257	*<0,001
<b>mHLA-DR</b>				
Konstante	0,851	0,072	-	*<0,001
Nicotinkonsum	-0,018	0,082	-0,015	0,824
OP-Zeit (Min.)	-0,001	<0,001	-0,134	0,061
Viszeral-OP	-0,093	0,067	0,099	0,164

*B=Regressionskoeffizient B; SEM=Standardfehler,  $\beta$ =standardisierter Koeffizient, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, (\*) $p<0,05$*

#### **4.1.5 Infektionen in den Kategorien Raucher und Nichtraucher**

Primär erfolgte die Auswertung für die Kategorien Raucher und Nichtraucher nach dem Auftreten einer postoperativen Infektion. Hier entwickelten 4 von 44 (9,1%) Patienten der Rauchergruppe eine postoperative Infektion. Demgegenüber standen 27 von 196 (13,8%) Patienten der Nichtrauchergruppe, die eine postoperative Infektion entwickelten. Es war kein statistisch signifikanter Unterschied in der postoperativen Infektionsrate für die Gruppenauswertung Raucher und Nichtraucher nachweisbar ( $p=0,402$ ).



**Abbildung 3: Postoperative Infektionen in der Kategorie Raucher (N=4) und Nichtraucher (N=27);  $p=0,402$  (Chi-Quadrat-Test)**

Die Häufigkeitsverteilung der Infektionsarten wurde zunächst für die Kategorien Raucher und Nichtraucher berechnet (Tabelle 9). In der Rauchergruppe zeigte sich eine homogene Häufigkeitsverteilung der Infektionsarten. Im Detail kam es hier postoperativ zu einer Wundinfektion (2,3%), einer Harnwegsinfektion (2,3%), einer Pneumonie (2,3%) sowie einer Peritonitis (2,3%). Insgesamt 40 Raucher (90,9%) entwickelten keine postoperative Infektion. In der Nichtrauchergruppe traten bei 13 Patienten (6,6%) Wundinfektionen auf. Weitere sieben Patienten (3,6%) erkrankten an einer Pneumonie und insgesamt sechs Patienten (3,1%) entwickelten einen Abszess oder ein Empyem. Bei einem Patienten (0,5%) konnte ein Harnwegsinfekt nachgewiesen werden. Insgesamt 169 Nichtraucher (86,2%) entwickelten keine Infektion. Die Verteilung der Infektionsarten in den Kategorien Raucher und Nichtraucher war signifikant unterschiedlich ( $p=0,033$ ; Exakter-Fisher-Test; Tabelle 9).

**Tabelle 9: Verteilung der Infektionsarten in der Kategorie Raucher und Nichtraucher**

<b>Infektionsart</b>	<b>Raucher (N=4)</b>	<b>Nichtraucher (N=27)</b>
Wundinfektion	1	13
Harnwegsinfektion	1	1
Pneumonie	1	7
Abszess/Empyem	0	6
Peritonitis	1	0

*N=Anzahl der Patienten mit Infektion*

#### **4.1.6 Assoziation von Nikotinkonsum mit dem Auftreten einer Infektion in den Kategorien Raucher und Nichtraucher**

**Tabelle 10: Logistische Regression für den Einfluss von Rauchen, Alter, BMI, AUD, OP-Zeit, Antibiotika und Viszeral-OP auf das Auftreten einer Infektion**

<b>Prädiktor</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% KI</b>
Raucher	-0,079	0,614	0,898	0,924	0,278-3,076
Alter	0,018	0,021	0,388	1,019	0,977-1,062
BMI	-0,016	0,038	0,671	0,984	0,914-1,060
AUD	-18,761	13097,342	0,999	0,000	-
OP-Zeit (Min.)	0,006	0,002	*<0,001	1,006	1,003-1,010
Antibiotika	0,410	0,546	0,452	1,507	0,517-4,389
Viszeral-OP	1,368	0,598	*0,022	3,929	1,218-12,679

*Alter in Jahren; BMI (kg/m<sup>2</sup>), AUD=Alcohol Use Disorder, Antibiotika an POD1/POD2, OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, (\*) p<0,05=signifikant*

Auf das erhöhte Risiko für eine postoperative Infektion wurden neben Nikotin auch weitere Faktoren in einer logistischen Regression überprüft (Tabelle 10). Rauchen hatte im untersuchten Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf das Infektionsrisiko ( $p=0,898$ ). Die Regression zeigte eine signifikante Assoziation von OP-Zeit ( $p<0,001$ ) und viszeralchirurgischen Eingriffen ( $p=0,022$ ) mit dem postoperativen Infektionsrisiko. So erhöhte sich mit längerer OP-Zeit die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Infektion signifikant. Ebenso stieg bei viszeralchirurgischen Operationen die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Infektion signifikant an. Für die Faktoren Alter, BMI und AUD war keine signifikante Assoziation für postoperative Infektionen nachweisbar.

## **4.2 Subkategorien**

### **4.2.1 Soziodemografische Daten**

In einem weiteren Schritt erfolgte die statistische Auswertung nach Einteilung in fünf Subkategorien. Die Raucherpopulation wurde in zwei Subkategorien aufgeteilt. Die Gruppe der starken Raucher ( $N=29$ ) mit einem täglichen Nikotinkonsum  $>10$  Zigaretten und einem Anteil von 12,08% der Patienten und die der moderaten Raucher ( $N=15$ ) mit einem täglichen Nikotinkonsum  $<10$  Zigaretten und einem Patientenanteil von 6,25%. Die Nichtraucherpopulation wurde in insgesamt drei Subkategorien untergliedert. Zum einen in die Gruppe der Nie-Raucher ( $N=96$ ) mit einem Gesamtanteil von 40% der Patienten. Die Patienten der Nichtrauchergruppe  $\geq 1$  Jahr ( $N=86$ ) mit einem Patientenanteil von 35,83% und die Gruppe der Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr ( $N=14$ ) mit einem Patientenanteil von 5,83%. Innerhalb der Subkategorien zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung für Alter, Geschlecht und BMI. Alle weiteren Charakteristika wiesen keine Unterschiede in der Verteilung auf.

**Tabelle 11: Soziodemografische Daten des untersuchten Patientenkollektivs nach Subkategorien**

Charakteristika	Starke Raucher	Moderate Raucher	Nichtraucher	Nichtraucher	Nie-Raucher	p
	(N=29)	(N=15)	≤1 Jahr (N=14)	≥1 Jahr (N=86)	(N=96)	
Alter (Jahre)	59,00 [45,50–65,00]	60,00 [54,00-64,00]	61,50 [52,75 –69,50]	67,00 [60,75 –72,00]	67,00 [59,25-72,00]	*<0,001
Geschlecht (m/w)	21/8	11/4	10/4	64/24	40/56	*<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,95 [20,24 – 25,33]	27,40 [20,70 – 31,96]	23,84 [21,32 – 27,83]	27,49 [23,76 – 30,03]	25,69 [22,77 – 29,56]	*0,003
AUD	10,3% (N=3)	6,7% (N=1)	7,1% (N=1)	2,3% (N=2)	1% (N=1)	0,116
Diabetes	13,8% (N=4)	26,7% (N=4)	21,4% (N=3)	23,3% (N=20)	13,5% (N=13)	0,085
Arterielle Hypertonie	37,9% (N=11)	40,0% (N=6)	57,1% (N=8)	62,8% (N=54)	52,1% (N=50)	n/a
Durchblutungsstörung	24,1% (N=7)	20,0% (N=3)	21,4% (N=3)	19,8% (N=17)	18,8% (N=18)	0,836
Kardiale Erkrankung	20,7% (N=6)	26,7% (N=4)	21,4% (N=3)	37,2% (N=32)	27,1% (N=26)	0,793
Lebererkrankung	27,6% (N=8)	20,0% (N=3)	21,4% (N=3)	23,3% (N=20)	33,3% (N=32)	0,903
Tumorerkrankung	44,8% (N=13)	46,7% (N=7)	64,3% (N=9)	55,8% (N=48)	62,5% (N=60)	0,461
Operationszeit (Minuten)	195,00 [104,00 – 260,50]	165,00 [115,00 – 255,00]	341,50 [101,00 – 403,50]	206,50 [115,75 – 296,00]	205,50 [136,25 – 293,00]	0,429
Regionalanästhesie	41,4% (N=12)	20% (N=3)	21,4% (N=3)	30,2% (N=26)	28,1% (N=27)	0,531
Stammnahes OP-Gebiet	79,3% (N=23)	80% (N=12)	57,1% (N=8)	84,9% (N=73)	80% (N=76)	0,205

Häufigkeit in %, N=Anzahl der Patienten, Alter, BMI, Operationszeit in Minuten mit Median (25.und 75.Perzentile), Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, (\*) p<0.05=signifikant, n/a=not applicable

## **4.2.2 Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Subkategorien**

### **4.2.2.1 Interleukin-6**

Der perioperative Verlauf nach Einteilung in die fünf Subkategorien ist in Abbildung 4A dargestellt. Ausgehend von nicht signifikant unterschiedlichen IL-6-Konzentrationen zwischen den einzelnen Subkategorien (präoperativ:  $p=0,824$ ) konnten im perioperativen Verlauf signifikante Veränderungen nachgewiesen werden. In der Gruppe der starken Raucher stieg die IL-6-Konzentration – ausgehend von präoperativ Median 3,90 pg/ml – auf postoperativ 76,55 pg/ml signifikant an ( $p<0,001$ ) und fiel am ersten postoperativen Tag signifikant auf 67,10 pg/ml ab ( $p<0,001$ ). In der Kategorie der moderaten Raucher stieg die IL-6-Konzentration signifikant von präoperativ Median 2,50 pg/ml auf postoperativ 44,80 pg/ml ( $p<0,001$ ) und am ersten postoperativen Tag auf 55,75 pg/ml an ( $p<0,001$ ). In der Nichtraucher-kategorie  $\leq 1$  Jahr stieg die IL-6-Konzentration signifikant von präoperativ Median 3,20 pg/ml auf 106,00 pg/ml postoperativ an ( $p<0,001$ ) und fiel dann am ersten postoperativen Tag auf 47,40 pg/ml ab ( $p<0,001$ ). Auch bei den Nichtrauchern  $\geq 1$  Jahr stieg die IL-6-Konzentration signifikant von präoperativ Median 3,10 pg/ml auf 74,50 pg/ml zum postoperativen Blutentnahmezeitpunkt an ( $p<0,001$ ), und fiel am ersten postoperativen Tag auf 66,20 pg/ml ab ( $p<0,001$ ). In der Gruppe der Nie-Raucher zeigte sich ein signifikanter Anstieg der IL-6-Konzentration von präoperativ Median 3,50 pg/ml auf 85,50 pg/ml postoperativ ( $p<0,001$ ) mit einem dann folgenden Konzentrationsabfall auf 50,90 pg/ml am ersten postoperativen Tag ( $p<0,001$ ).

Zwischen den einzelnen Subkategorien war zu keinem der perioperativen Blutentnahmezeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der IL-6-Konzentration nachweisbar (postoperativ:  $p=0,779$ ; 1.postoperativer Tag:  $p=0,457$ ).

### **4.2.2.2 Interleukin-10**

In allen Subkategorien veränderte sich die IL-10-Konzentration im Verlauf. Der perioperative Verlauf der IL-10-Konzentration nach Einteilung in die fünf Subkategorien ist in Abbildung 4B dargestellt. In den untersuchten Subkategorien waren im perioperativen Verlauf signifikante Veränderungen nachweisbar. Ausgehend von nicht signifikant unterschiedlichen IL-10-Konzentrationen zwischen den Subkategorien (präoperativ:  $p=0,513$ ), konnten für den perioperativen Verlauf signifikante Veränderungen nachgewiesen werden. In der Gruppe der starken Raucher stieg die IL-10-Konzentration von

präoperativ Median 5,00 pg/ml auf 6,85 pg/ml an ( $p < 0,001$ ) und fiel am 1. postoperativen Tag auf 5,00 pg/ml ab ( $p < 0,001$ ). Die moderate Rauchergruppe zeigte einen Anstieg der IL-10-Konzentration von präoperativ Median 5,00 pg/ml auf postoperativ 5,50 pg/ml ( $p < 0,001$ ) und einen Konzentrationsabfall am ersten postoperativen Tag auf 5,00 pg/ml ( $p < 0,001$ ). In der Gruppe der Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr stieg die IL-10-Konzentration signifikant von präoperativ Median 5,00 pg/ml auf postoperativ 30,95 pg/ml an ( $p < 0,001$ ) und fiel am ersten postoperativen Tag auf 6,30 pg/ml ab ( $p < 0,001$ ). Die Nichtraucher  $\geq 1$  Jahr wiesen einen signifikanten IL-10 Anstieg von präoperativ Median 5,00 pg/ml auf postoperativ 12,80 pg/ml vor ( $p < 0,001$ ). Am ersten postoperativen Tag war in dieser Gruppe dann ein Abfall der IL-10-Konzentration auf 5,00 pg/ml nachweisbar ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten der Nie-Rauchergruppe zeigte sich ein Anstieg der IL-10-Konzentration von präoperativ Median 5,00 pg/ml auf 9,45 pg/ml postoperativ ( $p < 0,001$ ) und ein anschließender Abfall am ersten postoperativen Tag auf 6,00 pg/ml ( $p < 0,001$ ).

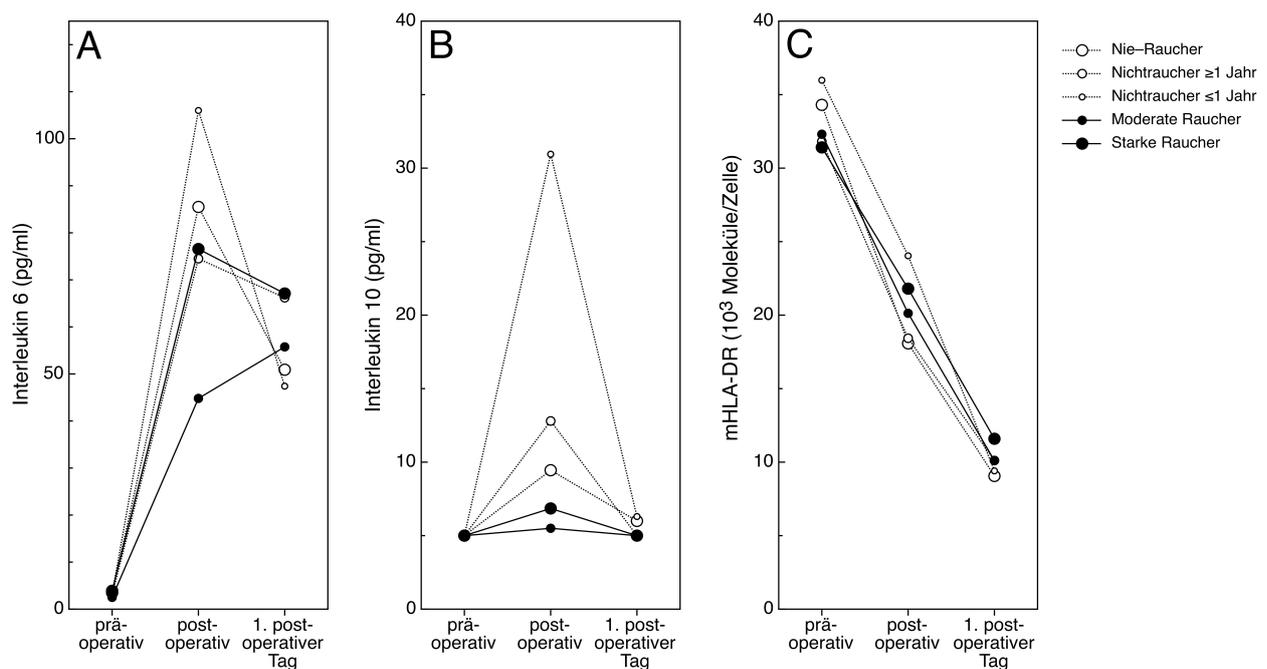
Zwischen den einzelnen Subkategorien war zu keinem der perioperativen Blutentnahmezeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der IL-10-Konzentrationen feststellbar (postoperativ  $p = 0,167$ ; 1. postoperativer Tag  $p = 0,081$ ; Abbildung 4 B)

#### **4.2.2.3 Monozytäre HLA-DR-Expression**

In der gesamten Patientenpopulation konnte für die mHLA-DR-Expression ein Abfall über die postoperativen Blutentnahmezeitpunkte nachgewiesen werden. Der perioperative Verlauf der mHLA-DR-Expression nach Einteilung in die fünf Subgruppen ist in Abbildung 4C dargestellt. Innerhalb der Subkategorien war perioperativ ein signifikanter mHLA-DR-Expressionsabfall nachweisbar. Ausgehend von nicht signifikant unterschiedlichen mHLA-DR-Expressionswerten zwischen den Gruppen (präoperativ:  $p = 0,979$ ) war im perioperativen Verlauf ein signifikanter Abfall in den Subkategorien nachweisbar. In der Gruppe der starken Raucher fiel die mHLA-DR-Expression von präoperativ Median 31.410 Ak/Zelle auf postoperativ 21.800 Ak/Zelle ( $p < 0,001$ ) und dann am ersten postoperativen Tag weiter auf 11.591 Ak/Zelle ab ( $p < 0,001$ ). Bei den moderaten Rauchern war ein Abfall der mHLA-DR-Expression von präoperativ Median 32.305 Ak/Zelle auf postoperativ 20.125 Ak/Zelle messbar ( $p < 0,001$ ). Am ersten postoperativen Tag zeigte sich ein erneut signifikanter Abfall der mHLA-DR-Expression auf 10.101 Ak/Zelle ( $p < 0,001$ ). In der Gruppe der Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr fiel die mHLA-DR-

Expression signifikant von präoperativ Median 35.980 Ak/Zelle auf postoperativ 24.037 Ak/Zelle ( $p < 0,001$ ) und am ersten postoperativen Tag auf 9.406 Ak/Zelle ab ( $p < 0,001$ ). Demgegenüber fiel die mHLA-DR-Expression in der Nichtrauchergruppe  $\geq 1$  Jahr von präoperativ Median 31.816 Ak/Zelle auf postoperativ 18.428 Ak/Zelle signifikant ( $p < 0,001$ ) und am ersten postoperativen Tag auf 10.113 Ak/Zelle ab ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten der Nie-Raucherkatgorie war ein Abfall der mHLA-DR-Expression von präoperativ Median 34.304 Ak/Zelle auf postoperativ 18.077 Ak/Zelle ( $p < 0,001$ ) und am ersten postoperativen Tag auf 9.059 Ak/Zelle messbar ( $p < 0,001$ ).

Zwischen den Subkategorien konnte zu keinem der beiden postoperativen Blutentnahmezeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der mHLA-DR-Expression nachgewiesen werden (postoperativ:  $p = 0,281$ ; 1. postoperativer Tag:  $p = 0,246$ ).



**Abbildung 4: Perioperativer Verlauf der Immunparameter für die Subkategorien starke Raucher (N=29), moderate Raucher (N=15), Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr (N=14), Nichtraucher  $\geq 1$  Jahr (N=86) und Nie-Raucher (N=96); Median (ohne 25./75. Perzentile)**

### 4.2.3 Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter in den Subkategorien

Um den Einfluss von Rauchen auf den peri- und postoperativen Verlauf der Immunparameter zu überprüfen, wurde eine lineare Regression für die Subkategorien durchgeführt (Tabelle 12). Für IL-10 konnte nur tendenziell ein Einfluss durch Rauchen ( $p=0,053$ ) nachgewiesen werden. Ein signifikanter Einfluss auf die IL-10-Konzentration zeigte sich bei viszeralchirurgischen Operationen ( $p<0,001$ ). Bei IL-6 war eine signifikante Korrelation von OP-Zeit ( $p<0,001$ ) und viszeralchirurgischer OP ( $p<0,001$ ) nachweisbar. Für die mHLA-DR-Expression fand sich kein statistisch signifikanter Einfluss durch die untersuchten Faktoren.

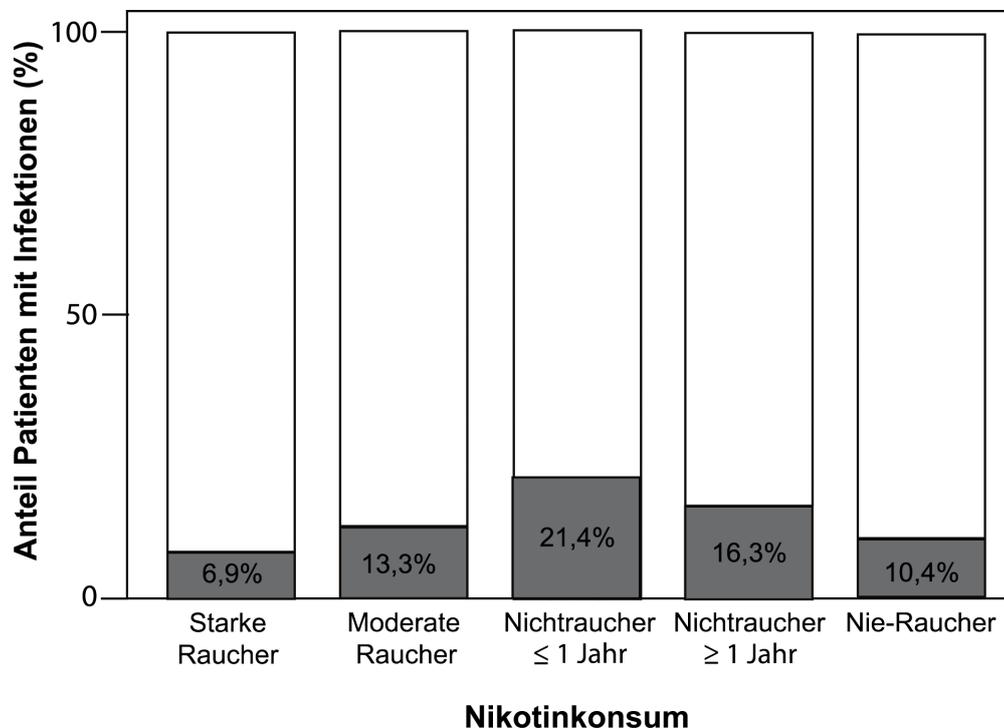
**Tabelle 12: Lineare Regression für den Einfluss von Nikotinkonsum, OP-Zeit und Viszeral-OP auf die Immunparameter in den Subkategorien**

Immunparameter	B	SEM	$\beta$	p
IL-6				
Konstante	-8,272	9,806	-	0,400
Nicotinkonsum	-2,873	3,039	-0,059	0,345
OP-Zeit (Min.)	0,115	0,035	0,213	* $<0,001$
Viszeral-OP	41,377	8,773	0,305	* $<0,001$
IL-10				
Konstante	1,678	2,783	-	0,547
Nicotinkonsum	-1,682	0,865	-0,127	0,053
OP-Zeit (Min.)	0,017	0,010	0,114	0,092
Viszeral-OP	9,249	2,489	0,251	* $<0,001$
mHLA-DR				
Konstante	0,848	0,075	-	* $<0,001$
Nicotinkonsum	-0,001	0,024	-0,003	0,966
OP-Zeit (Min.)	-0,001	$<0,001$	-0,134	0,062
Viszeral-OP	-0,093	0,067	-0,099	0,167

*B=Regressionskoeffizient B, SEM=Standardfehler,  $\beta$ =standardisierter Koeffizient, p=Signifikanz (\*) $p<0,05$*

#### 4.2.4 Infektionen in den Subkategorien

Die Häufigkeitsverteilung der Infektionen in den Subkategorien ist in Abbildung 5 dargestellt. Mit 21,4% (N=3) traten in der Nichtrauchergruppe  $\leq 1$  Jahr etwas mehr postoperative Infektionen auf, gefolgt von den Nichtrauchern  $\geq 1$  Jahr mit einem Infektionsanteil von 16,3% (N=14). Moderate Raucher entwickelten in 13,3% (N=2) der Fälle eine Infektion. Nie-Raucher entwickelten in 10,4% (N=10) der Fälle eine postoperative Infektion. Starke Raucher entwickelten mit einem Anteil von 6,9% (N=2) eine Infektion. Zwischen den Subkategorien war kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen Infektionsrate nachweisbar ( $p=0,519$ ).



**Abbildung 5: Postoperative Infektionsrate in den Kategorien starke Raucher (N=2), moderate Raucher (N=2), Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr (N=3), Nichtraucher  $\geq 1$  Jahr (N=14) und Nie-Raucher (N=10);  $p=0,519$  (Chi-Quadrat-Test)**

Die Häufigkeiten der Infektionsarten in den Subkategorien waren nur in der Tendenz unterschiedlich verteilt ( $p=0.0595$ , Chi-Quadrat-Test; Tabelle 13).

**Tabelle 13: Verteilung der Infektionsarten in den Subkategorien**

Infektionsarten	Starke Raucher (N=2)	Moderate Raucher (N=2)	Nichtraucher ≤1 Jahr (N=3)	Nichtraucher ≥1 Jahr (N=14)	Nie- Raucher (N=10)
Wundinfektion	0	1	1	8	4
Harnwegsinfektion	0	1	0	0	1
Pneumonie	1	0	1	3	3
Abszess/Empyem	0	0	1	3	2
Peritonitis	1	0	0	0	0

*N=Anzahl der Patienten mit Infektion*

#### **4.2.5 Assoziation von Nikotinkonsum und dem Auftreten einer Infektion in der Subkategorien**

Das Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Infektion wurde in den Subkategorien neben Rauchen auch für weitere Faktoren in einer logistischen Regression überprüft (Tabelle 14). In den Subkategorien hatte Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer postoperativen Infektion. Eine signifikante Korrelation bestand für die OP-Zeit ( $p < 0,001$ ) und für viszeralchirurgische Operationen ( $p = 0,024$ ). Für die Faktoren Alter, BMI und Alkohol war kein signifikant erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko nachweisbar.

**Tabelle 14: Logistische Regression für den Einfluss von Nikotinkonsum, Alter, BMI, AUD, OP-Zeit, Antibiotika und Viszeral-OP auf das Auftreten einer Infektion**

Prädiktor	B	SEM	p	OR	95% KI
Nikotinkonsum <sup>a</sup>					
Nichtraucher ≤1Jahr	0,555	0,481	0,526	1,741	0,679-4,466
Nichtraucher ≥1Jahr	0,890	0,825	0,248	2,435	0,483-12,269
Moderate Rau- cher	1,060	0,905	0,281	2,886	0,490-17,007
Starke Raucher	-0,238	0,866	0,784	0,788	0,144-4,308
Alter	0,021	0,022	0,338	1,021	0,978-1,066
BMI	-0,023	0,041	0,569	0,977	0,902-1,058
AUD	-18,967	12.706,054	0,999	<0,001	-
OP-Zeit (Min.)	0,007	0,002	*<0,001	1,007	1,003-1,010
Antibiotika	0,505	0,566	0,372	1,658	0,547-5,027
Viszeral-OP	1,349	0,599	*0,024	3,855	1,192-12,463

<sup>a</sup>=Referenzkategorie=Kategorie: Nie-Raucher, B=Regressionskoeffizient B, SEM=Standardfehler, Alter in Jahren, BMI (kg/m<sup>2</sup>), Antibiotika an POD1/POD2, OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, p=Signifikanz, (\*)p<0,05=signifikant

## 5 Diskussion

In dieser Studie wurde der Einfluss des Rauchens auf die postoperative Immunantwort und das Infektionsrisiko von Risikopatienten untersucht. ASA P3- und P4-klassifizierte Patienten gelten aufgrund der bestehenden Vorerkrankungen und Komorbiditäten als Risikopatienten bei elektiven Operationen mit einem erhöhten peri- und postoperativen Komplikationsrisiko [120, 121]. Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem aktuellen Raucherstatus und dem postoperativen Anstieg der anti-inflammatorischen IL-10-Konzentration besteht. So war bei Rauchern die postoperative IL-10-Konzentration signifikant niedriger als bei Patienten der Nichtraucherpopulation. Es zeigte sich weiterhin ein signifikanter Einfluss von OP-Zeit und viszeralchirurgischer Operation auf die postoperative IL-10-Konzentration. Ein erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko bei Rauchern ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen.

### 5.1 Einfluss des Rauchens auf die peri- und postoperative Immunantwort bei Risikopatienten

Rauchen beeinflusst die humorale und die zellvermittelte Immunreaktion [16, 17]. Nikotin, als einer der Hauptbestandteile des Zigarettenrauchs, kann supprimierend auf die Initiierung einer adäquaten Immunantwort wirken [17, 18]. In der Folge kann die Sekretion pro-inflammatorischer Zytokine, wie z.B. IL-6 inhibiert werden und zu einer lokal beeinträchtigten Immunreaktion führen [29]. Es wurden auch supprimierende Effekte in Bezug auf die T-Zellfunktion festgestellt [19]. Ein Aktivierungsverlust nikotinexponierter T-Zellen kann über eine zusätzlich verstärkte Dysbalance zwischen der Th1- und Th2-Immunantwort zu einer beeinträchtigten Immunreaktion führen und damit die Entwicklung postoperativer Infektionen begünstigen [33, 36, 37].

Ausgelöst durch ein chirurgisches Trauma, kommt es zu einer inflammatorischen Reaktionskaskade mit primär gesteigerter Sekretion pro-inflammatorischer Plasmazytokine wie IL-6. Ein IL-6 Anstieg in diesem Kontext ist physiologisch und notwendig, um eine adäquate Immunreaktion auf das chirurgische Trauma etablieren zu können [47]. Im Anschluss folgt eine kompensatorische Gegenreaktion mit verstärkter Sekretion des anti-inflammatorischen IL-10 und konsekutiv verminderter mHLA-DR-Expression [65,

78]. Eine erhöhte IL-10-Sekretion mit dann reduzierter mHLA-DR-Expression korrelierte in bereits durchgeführten Studien mit der Invasivität chirurgischer Traumata und der Rate postoperativer Infektionen [65]. Gerade frühzeitig überschießende Immunreaktionen mit persistierend hohen Plasmazytokinspiegeln und anhaltend niedriger mHLA-DR-Expression wurden mit der Entwicklung postoperativer Infektionen in Verbindung gebracht [64, 122].

In diesem Kontext war die Untersuchung der Plasmazytokinverläufe von IL-6, IL-10 und der mHLA-DR-Expression im perioperativen Verlauf von Risikopatienten mit einer ASA-P3- und P4-Klassifizierung und fortgeführtem Nikotinabusus primäres Ziel dieser Arbeit.

### **5.1.1 Interleukin-6**

IL-6 ist ein vor allem von Monozyten und Makrophagen exprimiertes, proinflammatorisches und immunregulatorisches Zytokin, dessen Konzentration nach chirurgischen Eingriffen rasch ansteigt und mit der Invasivität chirurgischer Traumata korreliert [44, 51]. IL-6 unterstützt die Initiierung einer adaptiven Immunantwort über eine gesteigerte T-Zellaktivierung und -proliferation [48].

#### **Perioperativer Interleukin-6-Verlauf in der Kategorie Raucher und Nichtraucher**

Ausgehend von präoperativ vergleichbar hohen IL-6-Plasmakonzentrationen in den Gruppen Raucher (3,60 pg/ml) und Nichtraucher (3,40 pg/ml), war am postoperativen Blutentnahmezeitpunkt ein signifikanter Anstieg der IL-6-Serumkonzentrationen in beiden Gruppen messbar (74,90 pg/ml vs. 85,50 pg/ml;  $p < 0,001$ ). Dies unterstützt Ergebnisse bisheriger Studien wie z.B. von Shenkin et al., die zeigen konnten, dass es bei elektiven Operationen bereits 90 Minuten nach Inzision zu einem signifikanten IL-6-Konzentrationsanstieg kommen kann [49]. Das Maximum des IL-6-Anstiegs wurde in einem Zeitraum bis 48 Stunden post operationem gemessen. Die Höhe des perioperativen Anstiegs war unter anderem von Art und Dauer des operativen Eingriffs abhängig. Desborough et al. fanden nach Hüft-Totalendoprothesen-Operationen und großen Gefäßoperationen etwa 24 Stunden nach dem chirurgischen Eingriff die maximalen IL-6-Konzentrationen [44]. Auch Cruickshank et al. konnten eine positive Korrelation zwischen IL-6-Plasmakonzentration und Invasivität eines chirurgischen Eingriffs feststellen

[51]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in diesem Kontext tendenziell ein Einfluss der OP-Zeit ( $p=0,061$ ) auf den perioperativen IL-6-Zytokinverlauf.

Am ersten postoperativen Tag war die IL-6 Konzentration beider Gruppen signifikant rückläufig (Raucher 62,55 pg/ml vs. Nichtraucher 54,50 pg/ml;  $p<0,001$ ). Zwischen Rauchern und Nichtrauchern waren jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des postoperativen IL-6-Konzentrationsverlaufs nachweisbar (postoperativ:  $p=0,332$ ; 1. postop. Tag:  $p=0,113$ ). Auch in der logistischen Regression konnte keine signifikante Korrelation zwischen Nikotin und der IL-6-Sekretion nachgewiesen werden ( $p=0,824$ ).

Bezüglich der Beurteilung der aufgetretenen Infektionen traten in beiden Patientengruppen vor allem leichtere postoperative Infektionen wie z.B. Wundinfektionen und Pneumonien auf. Dieses Ergebnis stimmt in Anbetracht signifikant rückläufiger postoperativer Zytokinkonzentrationen mit Resultaten von bereits durchgeführten Untersuchungen überein, die besonders für die Frühphase schwerer Infektionen wie z.B. Sepsis und ARDS überhöhte und im Verlauf persistierend hohe IL-6 Werte nachweisen konnten [52]. So postulierten Roumen et al., dass besonders in der frühen Phase schwerer Infektionen deutlich überhöhte pro-inflammatorische Zytokinkonzentrationen von IL-6 messbar waren [53].

### **Perioperativer Interleukin-6-Verlauf in der Subkategorien**

Der für die Gruppen Raucher und Nichtraucher beobachtete peri- und postoperative IL-6-Konzentrationsverlauf war in der Tendenz auch in den Subkategorien nachweisbar. In den Rauchersubkategorien erhöhte sich die IL-6-Konzentration postoperativ weniger deutlich als in den Nichtrauchersubkategorien. Auch der IL-6-Konzentrationsabfall am ersten postoperativen Tag fiel in der Raucherpopulation in der Tendenz schwächer aus. Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Nikotin wäre ein deutlicherer Einfluss auf die IL-6-Konzentration zu vermuten gewesen, dieser konnte jedoch auch in der logistischen Regression nicht nachgewiesen werden ( $p=0,345$ ).

Als gesicherte Einflussfaktoren der IL-6-Konzentration gelten die Invasivität eines chirurgischen Traumas, z.B. durch offen-chirurgische und minimal-invasive Operationsverfahren, und die Dauer der Operationen [51, 52, 54]. In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen offen-chirurgischen und minimal-invasiven Operationsverfahren unterschieden. Zur Beurteilung der Invasivität eines chirurgischen Eingriffs könnte zusätzlich

zur OP-Zeit die in der vorliegenden Arbeit definierte Eingriffslokalisation mit Einteilung in verschiedene chirurgischen Fachdisziplinen herangezogen werden. So zeigte sich in der linearen Regression sowohl für OP-Zeit ( $p < 0,001$ ) als auch für viszeralchirurgische Operationen ( $p < 0,001$ ) ein signifikanter Einfluss auf die IL-6 Konzentration.

### **5.1.2 Interleukin-10**

Das anti-inflammatorische IL-10 wirkt durch Hemmung pro-inflammatorischer Zytokine limitierend auf den Verlauf einer Entzündungsreaktion. Durch Inhibierung der Zytokin-synthese von Th1-Zellen [123] hat es eine wichtige immunregulatorische Funktion zur Aufrechterhaltung der Immunhomöostase [60].

#### **Perioperativer Interleukin-10-Verlauf in der Kategorie Raucher und Nichtraucher**

Ausgehend von präoperativ gleich hohen IL-10-Konzentrationen in beiden Gruppen (Median 5,00 pg/ml), stieg diese direkt postoperativ signifikant auf Median 6,20 pg/ml bei den Rauchern und 11,50 pg/ml bei den Nichtrauchern ( $p < 0,001$ ). In beiden Patientengruppen wurde am direkt postoperativen Blutentnahmezeitpunkt die jeweils höchste IL-10-Plasmakonzentration gemessen. Zwischen Raucher- und Nichtrauchergruppe waren zu diesem Zeitpunkt signifikante Unterschiede nachweisbar ( $p = 0,016$ ). In der Regressionsanalyse konnte ein nur tendenzieller Einfluss von Rauchen auf IL-10 gezeigt werden ( $p = 0,090$ ). Es konnte weiterhin ein signifikanter Einfluss von viszeralchirurgischen Operationen auf die IL-10-Konzentration nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ).

Dieses Resultat unterstützt Ergebnisse früherer Untersuchungen, die einen durch Nikotin bedingten suppressiven Effekt auf die IL-10-Sekretion nachweisen konnten. So zeigten Vasallo et al. einen hemmenden Einfluss von Zigarettenrauch auf die Funktion von zirkulierenden dendritischen Zellen als wichtigem Bestandteil der antigenpräsentierenden Zellen. Durch Rauchen wurde die Th1-Zytokinsekretion inhibiert, sodass sich in deren Folge auch die Sekretion von IL-10 reduzierte [36]. Auch Hallquist et al. konnten einen inhibitorischen Effekt von Nikotin auf die T-Lymphozytenproliferation und die Zytokinproduktion nachweisen. Im Tiermodell nikotinoxponierter Splenozyten zeigte sich bei hohen Nikotinkonzentrationen eine signifikant reduzierte IL-10-Produktion [40].

Der kurzzeitige postoperative IL-10-Anstieg spricht für die These, dass es nach chirurgischen Eingriffen im Rahmen einer primär pro-inflammatorischen Immunreaktion zu

einer raschen kompensatorischen anti-inflammatorischen Gegenreaktion mit vermehrter IL-10-Sekretion zur Wiederherstellung der Immunhomöostase und zur Limitierung des Entzündungsgeschehens kommen kann [58]. Eine Assoziation von fortgeführtem Nikotinkonsum und postoperativ reduzierter IL-10-Sekretion erscheint möglich und bedarf weiterer Untersuchungen.

Am ersten postoperativen Tag war die IL-10-Konzentration beider Patientengruppen signifikant rückläufig und annähernd im Normbereich. Wie bereits aufgeführt, entwickelten Patienten in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich Wund- und Atemwegsinfektionen ohne schwere septische Verläufe. Dies unterstützt Erkenntnisse bereits vorliegender klinischer Studien, die postoperativ persistierend hohe IL-10-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit schweren septischen Verläufen vorfanden. So untersuchten Lekkou et al. den Einfluss pro- und anti-inflammatorischer Zytokine auf den klinischen Verlauf septischer Patienten. Erhöhte postoperative IL-10-Plasmaspiegel beeinflussten den klinischen Verlauf negativ und wurden als unabhängiger Risikofaktor für Mortalität gewertet [124].

### **Perioperativer Interleukin-10-Verlauf in den Subkategorien**

Bei der Betrachtung der Subkategorien war direkt postoperativ ebenfalls ein signifikanter Anstieg der IL-10-Konzentrationen messbar ( $p < 0,001$ ). Diesem Anstieg folgte ein signifikanter Rückgang mit Normalisierung der IL-10-Werte am ersten postoperativen Tag ( $p < 0,001$ ). An beiden postoperativen Messzeitpunkten konnte kein signifikanter IL-10-Konzentrationsunterschied zwischen den Subkategorien nachgewiesen werden (postoperativ  $p = 0,167$ ; 1. postoperativer Tag  $p = 0,081$ ). In der für die Subkategorien durchgeführten logistischen Regression zeigte sich in diesem Kontext nur tendenziell ein Einfluss von Rauchen auf den postoperativen Verlauf der IL-10-Konzentration ( $p = 0,053$ ). Eine signifikante Assoziation war zwischen viszeralchirurgischen Operationen und der IL-10-Konzentration ( $p < 0,001$ ) feststellbar. Dies deutet darauf hin, dass viszeralchirurgische Eingriffslokalisationen im untersuchten Patientenkollektiv einen stärkeren Einfluss auf die IL-10-Konzentration als fortgeführter Nikotinkonsum haben könnten.

Im Vergleich der Rauchersubkategorien mit Patienten der Nichtraucherpopulation war ein nicht signifikant stärkerer IL-10-Konzentrationsanstieg in den Nichtrauchersubkategorien nachweisbar. Der Anstieg fiel in der Nichtrauchergruppe  $\leq 1$  Jahr ( $N = 12$ ) auf di-

rekt postoperativ Median 30,95 pg/ml am deutlichsten aus. In dieser Gruppe wurden mit 21,4% zudem nicht-signifikant mehr Infektionen beobachtet. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der direkt postoperativ erhöhten IL-10-Konzentration und der höheren Rate an Infektionen besteht, kann allenfalls vermutet werden und sollte in größeren Studien untersucht werden.

Es sollte ergänzend angemerkt werden, dass der Rauchstopp in der Nichtrauchergruppe  $\leq 1$  Jahr per definitionem innerhalb des letzten Jahres vor Studieneinschluss lag. Um mögliche Auswirkungen und Effekte eines präoperativen Rauchstopps von Risikopatienten genauer untersuchen zu können, wäre eine zeitlich noch differenziertere Einteilung womöglich von Vorteil gewesen. Die Umsetzung war aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch nicht praktikabel. So kann eine mögliche Ergebnisbeeinflussung aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen innerhalb der Subkategorien nicht vollständig ausgeschlossen werden.

### **5.1.3 Monozytäre HLA-DR-Expression**

Die mHLA-DR-Expression hat sich als Marker der Monozytenfunktion und der zellulären Immunität etabliert. Eine suffiziente prä- und postoperative Monozytenfunktion korreliert mit dem Krankheitsverlauf chirurgischer Patienten: So konnte eine reduzierte mHLA-DR-Expression als Prädiktor für Komplikationen nach Operationen, Traumata und Infektionen herausgestellt werden [69, 125, 126]. Eine reduzierte mHLA-DR-Expression bedeutet weniger HLA-DR-Antikörper pro Monozytenoberfläche, was eine reduzierte monozytäre Antigenpräsentationskapazität mit daraus resultierend beeinträchtigter T-Zellstimulation nach sich zieht. Schinkel et al. wiesen bei chirurgischen Patienten mit beeinträchtigter Monozyten- und T-Zell-Interaktion ein erhöhtes Risiko septischer Komplikationen nach [82]. Die herabgesetzte mHLA-DR-Expression spricht für eine funktionelle Einschränkung der zellulären Immunität [73, 123] und kann bei Persistenz mit einer schlechteren Prognose assoziiert sein [127, 128].

### **Perioperativer Verlauf der monozytären HLA-DR-Expression in der Kategorie Raucher und Nichtraucher**

Ein möglicher Einfluss von Rauchen auf die mHLA-DR-Expression war bis dato kaum Thema klinischer Untersuchungen. In bisherigen Studien untersuchte man die mHLA-

DR-Expression besonders im Hinblick auf die Entwicklung postoperativer Infektionen und schwerer septischer Infektionen sowie deren klinische Verläufe [77, 125, 128, 129]. Bei septischen Geschehen handelt es sich um schwere Krankheitsbilder mit vielfach prolongierten Verläufen, die oftmals längere Zeit auf der Intensivstation behandelt werden müssen und eine hohe Mortalität vorweisen. Wakefield et al. konnten demonstrieren, dass eine frühe Erholung der mHLA-DR-Expression mit einer signifikant niedrigeren Rate an septischen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen einherging. Postoperativ fielen die mHLA-DR-Expressionswerte sowohl in der Gruppe mit als auch ohne Infektion signifikant ab. In der Gruppe mit septischen Komplikationen war die mHLA-DR-Expression an den Tagen eins, drei und fünf signifikant niedriger [78]. Persistierend niedrige mHLA-DR-Werte wurden auch in anderen Untersuchungen bei Patienten mit sekundären Infektionen gefunden [125, 126]. Handy et al. postulierten, dass ein postoperativer Rückgang der mHLA-DR-Expression 24 Stunden nach leichten bis mittelschweren chirurgischen Eingriffen als Ergebnis einer allgemeinen zellulären Herunterregulation zu werten ist und wiesen diese, sowohl für die Gruppe mit Infektion als auch für die Gruppe ohne Infektion nach [130].

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit stimmen damit in Bezug auf den kurzfristigen Verlauf der mHLA-DR-Expression weitgehend überein. In beiden Gruppen bestanden präoperativ vergleichbar hohe, nicht signifikant unterschiedliche mHLA-DR-Expressionswerte ( $p=0,901$ ) mit deutlich über  $>15.000$  Ak/Zelle, so dass von einer suffizienten präoperativen Immunkompetenz ausgegangen werden kann. Im peri- und postoperativen Verlauf zeigte sich dann in beiden Gruppen ein signifikanter Rückgang der mHLA-DR-Expression über beide postoperativen Messzeitpunkte (postoperativ:  $p<0,001$ , 1. postop. Tag:  $p<0,001$ ). Am ersten postoperativen Tag befand sich die mediane mHLA-DR-Expression beider Gruppen ohne erkennbare Erholungstendenz auf dem tiefsten Niveau. In der Rauchergruppe lag die mHLA-DR-Expression bei 10.371 Ak/Zelle und in der Nichtrauchergruppe bei 9.576 Ak/Zelle und damit im Bereich einer relativen Immundepression. Auch bei den postoperativen Messzeitpunkten war im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied für die mHLA-DR-Expression feststellbar (postoperativ:  $p=0,332$ ; 1. postop. Tag:  $p=0,113$ ). In der logistischen Regression ließ sich kein signifikanter Einfluss des Rauchens auf die mHLA-DR-Expression nachweisen ( $p=0,824$ ).

## **Perioperativer Verlauf der monozytären HLA-DR-Expression in den Subkategorien**

Auch für die Subkategorien konnte der sich in der Raucher- und Nichtrauchergruppe abzeichnende Trend beobachtet werden. Ausgehend von präoperativ vergleichbar hohen mHLA-DR-Expressionswerten in einem Bereich der suffizienten Immunkompetenz ( $>15.000$  Ak/Zelle) in allen Subkategorien, fiel diese auch hier über beide postoperativen Blutentnahmezeitpunkte signifikant ab (postoperativ:  $p < 0,001$ ; 1. postop. Tag:  $p < 0,001$ ). In allen Subkategorien wurden am ersten postoperativen Tag die niedrigsten mHLA-DR-Expressionswerte gemessen. An allen drei Messzeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Subkategorien nachgewiesen werden (präoperativ:  $p = 0,979$ ; postoperativ:  $p = 0,281$ ; 1. postop. Tag:  $p = 0,246$ ). Die logistische Regression konnte auch für die Subkategorien keine signifikante Korrelation zwischen Nikotinkonsum und der mHLA-DR-Expression aufzeigen ( $p = 0,966$ ).

Über die prädiktive Aussagekraft der mHLA-DR-Expression für Infektionen in der frühen postoperativen Phase finden sich in der aktuellen Literatur keine einheitlichen Aussagen. Oczenski et al. zeigten, dass sich der mHLA-DR-Expressionsrückgang innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ nach kardialen Operationen nicht als Prädiktor für Infektionskomplikationen wie SIRS oder Sepsis eignet [131]. Auch Monneret et al. konnten bei Patienten mit septischem Verlauf keinen signifikanten Unterschied für die mHLA-DR-Expression in der Gruppe der Überlebenden und Nicht-Überlebenden an Tag eins und Tag zwei nachweisen. Ein signifikanter Anstieg in der Gruppe der Überlebenden war erst an Tag drei und vier feststellbar, wobei die mHLA-DR-Expression in der Gruppe der Nicht-Überlebenden weiterhin signifikant erniedrigt blieb (43% vs. 18%,  $p < 0,001$ ) [128]. Tatsumi et al. wiesen eine reduzierte mHLA-DR-Expression in der frühen postoperativen Phase nach. Diese war sowohl in der Gruppe mit als auch ohne Infektion am ersten postoperativen Tag messbar. Während in der Gruppe ohne Infektion eine Erholung der Monozytenfunktion bis zum siebten postoperativen Tag eintrat, war diese in der Infektionsgruppe noch immer signifikant reduziert [132]. Das könnte darauf hinweisen, dass eine im Verlauf anhaltend verzögerte mHLA-DR-Erholung stärker mit dem Risiko für Infektionen assoziiert ist als der auch in der hier vorliegenden Arbeit beobachtete initiale Expressionsrückgang bis zum ersten postoperativen Tag [69, 126]. Limitierend ist in diesem Kontext der in der vorliegenden Arbeit gewählte kurze Beobachtungszeitraum, sodass die weitere postoperative Entwicklung der mHLA-DR-

Expression nicht beurteilt werden konnte. Diese Erkenntnis sollte in künftigen Studien berücksichtigt werden.

## **5.2 Einfluss des Rauchens auf das postoperative Infektionsrisiko von Risikopatienten**

### **5.2.1 Postoperatives Infektionsrisiko in der Kategorie Raucher und Nichtraucher**

Beim Vergleich von Rauchern und Nichtrauchern mit einer ASA-Klasse P3 und P4 konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für das Risiko, eine postoperative Infektion zu entwickeln nachgewiesen werden. In der Nichtrauchergruppe traten mit 13,8% gegenüber 9,1% in der Rauchergruppe etwas mehr postoperative Infektionen auf.

Da insgesamt ein sehr heterogenes Spektrum elektiver Operationsprozeduren einbezogen wurde, haben die zusätzlich erfassten Operationskriterien einen hohen Stellenwert für die Beurteilung der Ergebnisse. So waren in Bezug auf die medianen Operationszeiten als Kriterium der Invasivität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar (187 min. vs. 210 min,  $p=0,253$ ). Als weiteres Kriterium der Invasivität der durchgeführten operativen Eingriffe wurde die Angabe des OP-Gebietes verwendet. Dabei wurde eine Unterteilung in stammnahe und stammferne Eingriffslokalisation durchgeführt. Bei annähernd gleicher Verteilung konnten im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p=0,884$ ). Bei somit insgesamt guter Vergleichbarkeit der operativen Eingriffe hinsichtlich der genannten Kriterien, konnte keine Korrelation zwischen dem Auftreten einer postoperativen Infektion und Rauchen gezeigt werden. In der logistischen Regression war ein signifikanter Einfluss von OP-Zeit ( $p<0,001$ ) und stammnahen viszeralchirurgischen Eingriff ( $p=0,022$ ) für das postoperative Infektionsrisiko nachweisbar. Im untersuchten Patientenkollektiv scheint der Einfluss von OP-Zeit und viszeralchirurgischer Eingriffslokalisation für das Auftreten einer postoperativen Infektion stärker als der des Rauchens zu sein. Eine weitere mögliche Erklärung für diese Entwicklung könnte in der Gruppenverteilung der internistischen Komorbiditäten zu sehen sein. ASA P3- und P4-Patienten haben aufgrund der schweren Vorerkrankungen meist mehrere, zum Teil schwere Grunderkrankungen. Diese erhöhen insgesamt das perioperative Komplikationsrisiko für Infektionen und Mortalität.

Hinsichtlich der in unserer Studie untersuchten soziodemografischen Daten und Komorbiditäten unterschieden sich beide Gruppen signifikant in Bezug auf Alter, BMI und positivem AUD. Patienten der Nichtrauchergruppe waren im Median 7,5 Jahre älter als Patienten der Rauchergruppe ( $p < 0,01$ ). Klinische Untersuchungen konnten belegen, dass sich mit steigendem Patientenalter das Risiko für postoperative Komplikationen und Mortalität signifikant erhöht [134, 135]. Weiterhin war der mediane BMI in der Nichtrauchergruppe signifikant erhöht ( $p = 0,011$ ). Während Patienten der Rauchergruppe nach Klassifikation der World Health Organization (WHO) mit einem medianen BMI von  $23,76 \text{ kg/m}^2$  als normalgewichtig eingestuft wurden, waren Patienten der Nichtrauchergruppe mit einem medianen BMI von  $26,66 \text{ kg/m}^2$  übergewichtig [135]. Bei Übergewichtigen und adipösen Patienten ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) wurde ein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen nachgewiesen [136, 137]. Ballentine et al. stellten bei Patienten mit erhöhtem BMI ein signifikant erhöhtes Wundinfektionsrisiko und prolongierte Operationszeiten nach kolorektaler Operation fest. Dieser negative Effekt war sowohl nach laparoskopischen als auch offenen Operationsverfahren nachweisbar [137].

Im Gruppenvergleich zeigte sich eine positive Korrelation zwischen gefährlichem Alkoholkonsum (AUD) und Raucherstatus. In der Rauchergruppe waren mit 9,1% gegenüber 2,0% in der Nichtrauchergruppe signifikant mehr Patienten mit gefährlichem Alkoholkonsum vertreten ( $p = 0,039$ ). Dies stützt Ergebnisse bisheriger Untersuchungen, die eine positive Korrelation zwischen Alkohol- und Nikotinkonsum nachweisen konnten [139, 140]. Alkoholkonsum ist ein wichtiger perioperativer Risikofaktor [110, 140, 141]. In einer Studie von Nath et al. zeigte sich bei Patienten mit regelmäßigem Alkoholkonsum nach elektiven chirurgischen Eingriffen ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen, Pneumonie oder Sepsis [140].

Hinsichtlich der weiteren im Fragebogen erfassten Komorbiditäten zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung des arteriellen Hypertonus. In der Gruppe der Nichtraucher waren signifikant mehr Patienten mit arteriellem Hypertonus vertreten ( $p = 0,026$ ). Arterieller Hypertonus erhöht das Risiko für kardiale und vaskuläre Folgeerkrankungen und hat damit Einfluss auf den postoperativen Krankheitsverlauf [142]. Der Einfluss der genannten Risikofaktoren auf das postoperative Infektionsrisiko wurde mittels einer logistischen Regression überprüft. Hier konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für Alter ( $p = 0,386$ ), BMI ( $p = 0,361$ ) oder AUD ( $p = 0,999$ ) auf das Auftreten von postoperativen Infektionen nachgewiesen werden.

Zusammenfassend betrachtet waren Patienten der Nichtrauchergruppe im Median signifikant älter und hatten einen signifikant höheren BMI. Hier könnte ein möglicher Zusammenhang zwischen sozio-demografischen Daten, bestehenden Komorbiditäten und der Entwicklung postoperativer Infektionen bestehen [133, 136]. Dies könnte eine mögliche Erklärung für das etwas niedrigere postoperative Infektionsrisiko in der Rauchergruppe darstellen. Die genauere Untersuchung solcher Einflüsse könnte das Ziel zukünftiger Studien mit größeren Fallzahlen sein.

### **5.2.2 Postoperatives Infektionsrisiko in den Subkategorien**

Um Einflüsse eines präoperativen Rauchstopps untersuchen zu können, wurde die Nichtraucherpopulation der vorliegenden Studie in drei Subkategorien untergliedert. Die Einteilung erfolgte retrospektiv anhand der im Computerfragebogen gegebenen Antworten zum individuellen Rauchverhalten in Nichtraucher  $\leq 1$  Jahr, Nichtraucher  $\geq 1$  Jahr und Nie-Raucher. Es zeigte sich, dass Patienten der Nichtrauchergruppe  $\leq 1$  Jahr in der Tendenz mehr postoperative Infektionen entwickelten als Nichtraucher  $\geq 1$  Jahr (21,4% vs. 16,3%). Patienten der Nie-Rauchergruppe hatten mit 10,4% die niedrigste Infektionsrate innerhalb der Nichtraucherpopulation. Ein signifikanter Unterschied für postoperative Infektionen innerhalb Subkategorien war nicht nachweisbar ( $p=0,519$ ). Auch in der logistischen Regression konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und postoperativer Infektion nachgewiesen werden. Allerdings bestätigte sich, wie bereits für Raucher und Nichtraucher gezeigt, die signifikante Assoziation von OP-Zeit ( $p<0,001$ ) und viszeralchirurgischer Eingriffslokalisierung ( $p=0,024$ ) mit der Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Infektion.

Der Einfluss eines präoperativen Rauchstopps auf den peri- und postoperativen Krankheitsverlauf nach elektiven chirurgischen Eingriffen war bereits in der Vergangenheit Gegenstand klinischer Studien [103, 104, 143]. Es fanden sich hier in Abhängigkeit der Zeitdauer unterschiedliche Ergebnisse [98, 99]. Insbesondere Studien, welche die Auswirkungen eines kurzfristigen präoperativen Rauchstopps von bis zu vier Wochen untersuchten, zeigten ungleiche Resultate im Hinblick auf das postoperative Infektionsrisiko [98, 144]. Sorenson et al. konnten bei Patienten, die zwei bis drei Wochen vor einer elektiven kolorektalen Operation das Rauchen einstellten, keinen positiven Effekt in Bezug auf die postoperative Komplikationsrate nachweisen [104]. Als möglicher Erklärungsansatz der unverändert hohen Rate postoperativer Wundinfektionen wurde ver-

mutet, dass zur Regeneration der durch das Rauchen reduzierten Kollagensynthese und mikrovaskulären Veränderungen eine längere Zeitdauer der Nikotinabstinenz erforderlich sein könnte [91, 96]. Lindstrom et al. wiederum konnten zeigen, dass bei Patienten mit einem präoperativen Rauchstopp von vier Wochen vor einem elektiven chirurgischen Eingriff, eine signifikante Risikoreduktion für postoperative Komplikationen zu verzeichnen war. Patienten mit fortgeführten Nikotinkonsum entwickelten in 41% der Fälle postoperative Komplikationen, während es in der Interventionsgruppe mit Rauchstopp nur bei 21% der Patienten zu postoperativen Komplikationen kam ( $p=0,03$ ) [103]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen im Trend die Hypothese, dass sich die zunehmende Zeitdauer eines präoperativen Rauchstopps von ASA P3- und P4-Patienten positiv auf den perioperativen Krankheitsverlauf auswirken und damit das Risiko für postoperative Infektionen reduziert werden könnte [98, 99, 104, 143].

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung des präoperativen Rauchverhaltens könnte die Motivation für einen durchgeführten Nikotinstopp darstellen. ASA P3- und P4-Patienten haben per definitionem meist schwere und häufig mehrere internistische Vorerkrankungen. Diese könnten möglicherweise der eigentliche Grund für die Beendigung des Rauchens bei dieser Patientengruppe sein. Legt man also die Vermutung zugrunde, dass deutliche gesundheitliche Einschränkungen zur Beendigung des Nikotinkonsums geführt haben könnten, wäre anzunehmen, dass sich in dieser Gruppe Patienten mit insgesamt schwereren Vorerkrankungen finden würden. Im Umkehrschluss wäre es möglich, dass die Motivation für einen Rauchstopp bei gesundheitlich weniger eingeschränkten Patienten geringer ist und sich somit hier ein höherer Anteil an aktiven Rauchern befinden könnte. Dies wird durch eine Studie von Delgado-Rodriguez et al. gestützt, die das postoperative Infektions- und Mortalitätsrisiko von Rauchern und Nichtrauchern untersuchten. Patienten, die in der Vergangenheit geraucht hatten, zeigten in dieser Untersuchung schwerere internistische Vorerkrankungen wie Tumor- und pulmonale Erkrankungen und hatten im Vergleich zu aktiven Rauchern ein insgesamt erhöhtes Komplikations- und Mortalitätsrisiko [101]. Weiterführende Untersuchungen zur Motivation eines Rauchstopps bei Risikopatienten sollten Gegenstand zukünftiger Studien sein.

In der aktuellen Literatur findet sich zur quantitativen Einschätzung des täglichen Zigarettenkonsums keine einheitliche Definition. Tverdal et al. unterteilten die Raucherpopulation in moderate und starke Raucher [116]. In Anlehnung an diese Einteilung und die

Angaben aus dem FTND, wurde die Aufteilung der Raucherpopulation in dieser Arbeit in moderate Raucher mit einem täglichen Konsum <10 Zigaretten pro Tag und starke Raucher mit täglich >10 Zigaretten pro Tag durchgeführt. Starke Raucher entwickelten in der vorliegenden Studie im Vergleich zu moderaten Rauchern in der Tendenz weniger Infektionen (6,9% vs. 13,3%). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte auch hier in der Verteilung und Gewichtung der Komorbiditäten bestehen. In der Gruppe der starken Raucher war ein deutlich niedrigerer medianer BMI nachweisbar (21,95 kg/m<sup>2</sup> vs. 27,4 kg/m<sup>2</sup>). Zudem bestand in der starken Rauchergruppe nur bei 13,8% der Patienten ein Diabetes mellitus, während dieser bei den moderaten Rauchern mit einem Anteil von 26,7% häufiger auftrat. Diabetes mellitus ist ein wichtiger perioperativer Risikofaktor. Dies zeigte sich bei Kumbhani et al., die ein erhöhtes peri- und postoperatives Risiko bei Diabetikern nach kardiochirurgischen Operationen nachweisen konnten. Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus entwickelten im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus signifikant häufiger intraoperative myokardiale Ischämien und hatten zudem ein signifikant niedrigeres Langzeitüberleben [145]. Hagl et al. stellten fest, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein erhöhtes perioperatives Risiko für Schlaganfälle und eine insgesamt erhöhte Mortalität nach elektiven Aortenoperationen vorweisen [109]. Die Kombination aus erhöhtem BMI und deutlich häufigerem Auftreten von Diabetes mellitus wäre ein möglicher Erklärungsansatz für die postoperativ erhöhte Infektionsrate in der Gruppe der moderaten Raucher.

In Bezug auf den Risikofaktor AUD waren im Vergleich der Subkategorien nicht signifikante Unterschiede feststellbar ( $p=0,116$ ). Während bei Patienten der Nie-Raucher-Kategorie in 1% der Fälle ein AUD festgestellt wurde, war dies bei 10,3% der starken Raucher der Fall. Dies unterstützt im Trend die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen, die zeigen konnten, dass Menschen mit problematischem Alkoholkonsum dazu neigen, mehr zu rauchen als Patienten, die nicht übermäßig Alkohol konsumieren [146].

### **5.3 Limitationen der Studie**

Die ASA-Klasse der Studienpatienten wurde durch die prämedizierenden Anästhesisten festgelegt. Unterschiede aufgrund von Ausbildungsstand und subjektiver Einschätzung könnten zu einer unterschiedlichen Bewertung der Risikoklassen geführt haben. Es ist anzumerken, dass die in der Auswertung erfassten Charakteristika, Komorbiditäten und

Grunderkrankungen auf Selbstauskünfte der Studienpatienten beruhten und somit retrospektiv nicht auf ihre Validität überprüft werden konnten.

Zur Beurteilung des aktuellen Rauchverhaltens wurden die erhobenen Daten des FTND und die Angaben zu den Rauchgewohnheiten herangezogen. Auch hierbei handelte es sich um Selbstauskünfte im Rahmen eines anonymisierten Fragebogens, sodass diese nicht überprüft werden konnten. Mit Cotinin, einem Hauptmetaboliten von Nikotin, ist ein gut messbarer Marker zur objektivierten Beurteilung der aktuellen Nikotinbelastung verfügbar [147, 148]. Dies könnte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden, um die aktuelle Nikotinbelastung vor elektiven Operationen bestimmen zu können.

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch die geringe Fallzahl in den untersuchten Subkategorien kann nicht ausgeschlossen werden. Um eine Beeinflussung der Daten auszuschließen, sollten weitere Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

## **5.4 Schlussfolgerungen**

In dieser Studie konnte ein Einfluss des Rauchens auf den postoperativen Konzentrationsverlauf des anti-inflammatorischen IL-10 nachgewiesen werden. So zeigte sich bei Nichtrauchern im Vergleich zu den Rauchern ein signifikant höherer Konzentrationsanstieg von IL-10. Dies bestätigte sich auch für die untersuchten Subkategorien. Zwischen Nikotinkonsum und den Konzentrationsverläufen von IL-6 und der mHLA-DR-Expression konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Für Raucher mit einer ASA P3- und P4-Klassifizierung konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikant erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko im Vergleich zu Nichtrauchern gleicher ASA-Klassifizierung nachgewiesen werden. Nikotinkonsum scheint bei Risikopatienten mit ASA P3- und P4-Klassifizierung weniger Einfluss auf das Risiko für postoperative Infektionen zu haben, als OP-Zeit oder viszeralchirurgische Eingriffe. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz wäre in der unterschiedlichen Verteilung der Komorbiditäten (z.B. BMI, Alkoholkonsum) und Grunderkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) zu vermuten. Dies sollte Gegenstand zukünftiger Studien mit größeren Fallzahlen sein.

## 6 Appendix

### APPENDIX A

**Tabelle A: Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit**

Fragen	3 Punkte	2 Punkte	1 Punkt	0 Punkte
1. Wann rauchen Sie Ihre erste Zigarette nach dem Aufstehen?	innerhalb von fünf Minuten	innerhalb von 6-30 Minuten	Innerhalb von 31-60 Minuten	es dauert länger als 60 Minuten
2. Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. Kino, Kirche, Bibliothek usw.), auf das Rauchen zu verzichten?			ja	nein
3. Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen?			die erste nach dem Aufstehen	eine andere
4. Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?	>30	21-30	11-20	
5. Rauchen Sie in den ersten Stunden nach dem Erwachen im Allgemeinen mehr als am Rest des Tages?			ja	nein
6. Kommt es vor, dass Sie rauchen, wenn Sie krank sind und tagsüber im Bett bleiben müssen?			ja	nein

## APPENDIX B

**Tabelle B: Fragebogen zu Nikotinkonsum und Rauchverhalten**

Rauchen Sie zurzeit?	1.) Ja 2.) Nein
Welche Art von Tabak konsumieren Sie überwiegend?	1.) Zigaretten 2.) Pfeife 3.) Zigarillo 4.) Zigarre
Sie rauchen zurzeit?	1.) ja, und ich habe nicht vor, mit dem Rauchen aufzuhören 2.) ja, aber ich denke darüber nach, mit Rauchen aufzuhören 3.) ja, aber ich habe die feste Absicht, bald mit dem Rauchen aufzuhören
Wie lange rauchen Sie schon?	1.) weniger als 1 Jahr 2.) 1-3 Jahre 3.) 4-10 Jahre 4.) über 11 Jahre
In welchem Alter haben Sie mit dem Rauchen angefangen?	1.) unter 14 Jahre 2.) 14-16 Jahre 3.) 17-18 Jahre 4.) 19-20 Jahre
Raucht Ihr Partner / Partnerin?	1.) Ja 2.) Nein 3.) Kein Partner vorhanden
Wo würden Sie sich auf der nachfolgenden Skala von 1 – nichts ändern bis 10 – sofort aufhören bzgl. Ihres Rauchverhaltens einordnen?	Antwortmöglichkeit 1-10
Haben Sie in den letzten 12 Monaten einen oder mehrere Ausstiegsversuche unternommen und dabei mindestens 24 Stunden nicht geraucht?	1.) nein 2.) 1 Ausstiegsversuch 3.) 2-5 Ausstiegsversuche 4.) >6 Ausstiegsversuche

---

Wie lange waren Sie (alle Ausstiegsversuche zusammen- gerechnet) insgesamt rauchfrei innerhalb der letzten 12 Monate?

1.) bis 24 Stunden  
2.) 1-3 Tage  
3.) 4 Tage bis 1 Woche  
4.) 1 Woche bis 1 Monat

---

Wurden Sie bei diesen Aufhörversuchen von Freunden oder Ihrer Familie unterstützt?

1.) Ja  
2.) Nein

---

Haben Sie bei einem (oder mehreren) der vergangenen Aufhörversuche Hilfsmittel benutzt?

1.) Ja  
2.) Nein

---

Welche Hilfsmittel haben Sie bei einem (oder mehreren) der vergangenen Aufhörversuche benutzt? (Mehrfachnennungen möglich)

1.) Nikotinpflaster  
2.) Nikotinkaugummi  
3.) Nikotin-Nasenspray

---

Waren die von Ihnen genannten Hilfsmittel für Sie hilfreich?

1.) Ja  
2.) Nein

---

Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

Eingabe einer Zahl

---

Wie sicher sind Sie sich, dass Sie es schaffen, in Zukunft mit dem Rauchen aufzuhören? Wo wurdn Sie sich auf folgender Skala von 1-10 einordnen, wobei 1 bedeutet „bin sehr unsicher“ und 10 bedeutet „bin sehr sicher“?

Skala von 1-10

---

Wie sicher sind Sie sich, dass Sie es schaffen, dauerhaft mit dem Rauchen aufzuhören, falls Sie doch mal wieder geraucht haben? 1 bedeutet „bin sehr unsicher“ und 10 bedeutet „bin sehr sicher“?

Skala von 1-10

---

Haben Sie je geraucht?

1.) Ja  
2.) Nein

---

Seit wann rauchen Sie nicht mehr?

1.) weniger als 1 Woche

---

---

2.) 1-3 Wochen

3.) 3 Wochen bis 3 Monate

4.) 3 Monate bis 6 Monate

5.) 6 Monate bis 1 Jahr

6.) über 1 Jahr

---

## **APPENDIX C**

### **Übersicht C: Infektionskriterien**

#### **Wundinfektion**

##### **Oberflächliche postoperative Wundinfektion**

Infektion an Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach Operation, die nur Haut oder subkutanes Fettgewebe einbezieht und auf die eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision
- kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder einer Gewebekultur von der oberflächlichen Inzision
- eines der folgenden Anzeichen: Dolor, Tumor, Calor oder der Chirurg eröffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Das Kriterium gilt jedoch nicht, wenn eine negative Kultur vorliegt.
- Diagnose des behandelnden Arztes

##### **Tiefe postoperative Wundinfektion**

Infektion, welche die Faszienschicht und das Muskelgewebe umfasst, innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftritt, und ein weiteres der folgenden Kriterien erfüllt:

- eitrige Sekretion aus der tiefen Wunde, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. der operierten Körperhöhle.
- spontan oder bewusst vom Chirurgen eröffnet, wenn der Patient mindestens eines der folgenden Symptome aufzeigt: Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Das Kriterium gilt nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der tiefen Wunde.
- ein Abszess oder sonstiges Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, ist bei der klinischen Untersuchung während einer erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
- Diagnose durch den behandelnden Arzt.

## Harnwegsinfektion

Hierfür müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Eines der folgenden Kriterien ohne andere erkennbare Ursache:

- Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ )
- Harndrang
- Miktionsfrequenz
- Dysurie oder suprapubische Missempfindungen und
- Nachweis von  $>10^5$  Kolonien/ml Urin in der Urinkultur bei nicht mehr als zwei Arten von Mikroorganismen.

2. Zwei der folgenden Kriterien ohne andere erkennbare Ursache:

- Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ )
- Harndrang
- Miktionsfrequenz
- Dysurie oder suprapubische Missempfindungen

und eines der folgenden Anzeichen:

- Harnteststreifen für Leukozytenesterase und/oder Nitrat positiv
- Pyurie ( $>10$  Leukozyten / $\text{mm}^3$  oder  $>3$  Leukozyten/ Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung im nicht-zentrifugierten Urin)
- bei Gram-Färbung einer nicht-zentrifugierten Urinprobe Nachweis von Mikroorganismen
- zwei Urinkulturen mit wiederholter Isolierung des gleichen Uropathogens mit  $>10^2$  Kolonien/ ml Urin im Katheterurin
- Urinkultur mit  $<10^5$  Kolonien/ml Urin einzelner Uropathogene beim Patienten, die mit der entsprechenden antimikrobiellen Therapie behandelt werden
- Diagnose des behandelnden Arztes
- Beginn einer antimikrobiellen Therapie durch den behandelnden Arzt.

## **Infektionen von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet**

Es handelt sich um eine Infektion, die innerhalb von 30 Tagen nach Operation auftritt und mit dieser Operation in Verbindung steht und in die Operation einbezogene Organe oder Körperhöhlen beinhaltet.

Weiterhin muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet hat
- kultureller Nachweis von Erregern aus aseptisch entnommenem Wundsekret oder Gewebe aus einem Organ bzw. der Körperhöhle im Operationsgebiet
- Abszess oder sonstiges Zeichen einer Infektion des Organs bzw. der Körperhöhle bei der klinischen Untersuchung, während einer erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich
- Diagnosestellung des behandelnden Arztes

## **Nosokomiale Pneumonie**

Folgende Kriterien müssen zutreffen:

- Nachweis der Pneumonie 48 Stunden nach Aufnahme in das Krankenhaus oder später. Zum Zeitpunkt der Aufnahme waren weder Symptome nachweisbar noch befand sich der Patient in der Inkubationsphase.
- radiologischer Nachweis eines neuen oder progressiven pneumonischen Infiltrates sowie mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - Fieber ( $>38^{\circ}\text{C}$ )
  - purulentes Bronchialsekret
  - Abfall der Oxygenierung
  - Leukozytose  $>12.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$

## **SIRS und Sepsis**

Das Systemische Inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) ist eine klinische Reaktion auf eine unspezifische Schädigung, die zwei oder mehr der folgenden Symptome

aufweist:

- Hyper- ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ), bestätigt durch rektale oder intravasale Messung
- Tachykardie (Herzfrequenz  $\geq 90/\text{Minute}$  oder  $\geq 2$  SD des Altersnormwerts)
- Tachypnoe (Atemfrequenz  $\geq 20/\text{Minute}$ ) und / oder Hyperventilation
- ( $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ) und / oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose ( $\geq 12.000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $\leq 4.000/\text{mm}^3$ ) oder  $\geq 10\%$  unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Die Sepsis ist definiert als SIRS mit sehr wahrscheinlichem oder nachgewiesenem infektiösem Fokus und gekennzeichnet durch folgende klinische Zeichen:

- Kardiovaskulär: Arterielle Hypotension
- Renal: Diurese  $\leq 0,5\text{ml/kg/h}$  über mindestens zwei Stunden (trotz ausreichender Volumengabe) oder Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als das Doppelte des Referenzbereiches
- Respiratorisch:  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 250\text{mmHg}$
- Koagulopathie: Abfall der Thrombozyten um  $> 30\%$  innerhalb von 24h oder Thrombozyten  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  (eine akute Blutung muss ausgeschlossen sein)
- ZNS: akute Störung der Bewusstseinslage (Unruhe, Delir, eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit)
- Metabolische Azidose ohne erkennbare Ursache: Base-Excess (BE)  $\leq -5\text{mmol/L}$  oder Laktaterhöhung  $\geq 1,5$  fache des Referenzbereiches

## 7 Literatur

1. Tobacco facts. World Health Organization, 2008.
2. Jahrbuch Sucht. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., Geesthacht, 2008.
3. Leben in Deutschland – Haushalte, Familien und Gesundheit, Ergebnisse des Mikrozensus 2009. Statistisches Bundesamt, 2009.
4. Curbing the Epidemic: Governments and the Economics of Tobacco Control. The International Bank for Reconstruction and Development, T.W.B., Washington D.C., 1999.
5. Murray RP, Connett JE, Buist AS, et al. Experience of Black participants in the Lung Health Study smoking cessation intervention program. *Nicotine Tob Res*, 2001. **3**(4): p. 375-82.
6. John U and Hanke M. Tobacco smoking attributable mortality in Germany. *Gesundheitswesen*, 2001. **63**(6): p. 363-9.
7. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors. *Br J Cancer*, 2005. **92**(3): p. 426-9.
8. Akhter M, Nishino Y, Nakaya N, et al. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer among men: a prospective study in Japan. *Eur J Cancer Prev*, 2007. **16**(2): p. 102-7.
9. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
10. Iribarren C., et al. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med*, 1999. **340**(23): p. 1773-80.
11. Tatsumi K. Effects of smoking on the pathogenesis of COPD. *Nippon Rinsho*, 2007. **65**(4): p. 605-10.
12. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2000. **343**(4): p. 269-80.
13. Ogushi F, Hubbard RC, Vogelmeier C, et al. Risk factors for emphysema. Cigarette smoking is associated with a reduction in the association rate constant

- of lung alpha 1-antitrypsin for neutrophil elastase. *J Clin Invest*, 1991. **87**(3): p. 1060-5.
14. Key AP, Ferguson M, Molfese DL, et al. Smoking during pregnancy affects speech-processing ability in newborn infants. *Environ Health Perspect*, 2007. **115**(4): p. 623-9.
  15. Salihu HM, Alihyu MH, Pierre-Louis BJ, et al. Levels of excess infant deaths attributable to maternal smoking during pregnancy in the United States. *Matern Child Health J*, 2003. **7**(4): p. 219-27.
  16. Holt PG, Keast D. Environmentally induced changes in immunological function: acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and experimental animals. *Bacteriol Rev*, 1977. **41**(1): p. 205-16.
  17. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2002. **2**(5): p. 372-7.
  18. Sopori M, Kozak W, Savage SM, et al. Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*, 1998. **23**(2): p. 189-204.
  19. Geng Y, Savage SM, Razani-Boroujerdi S, et al. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *J Immunol*, 1996. **156**(7): p. 2384-90.
  20. Reynolds HY. Bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*, 1987. **135**(1): p. 250-63.
  21. Woodruff PG, Koth LL, Yang YH, et al. A distinctive alveolar macrophage activation state induced by cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(11): p. 1383-92.
  22. McCrea KA, Ensor JE, Nall K, et al. Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**(3): p. 696-703.
  23. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Smoking decreases alveolar macrophage function during anesthesia and surgery. *Anesthesiology*, 2000. **92**(5): p. 1268-77.

24. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*, 1989. **74**(1): p. 1-10.
25. Beutler B. The complex regulation and biology of TNF (cachectin). *Crit Rev Oncog*, 1990. **2**(1): p. 9-18.
26. Matsunaga K, Klein TW, Friedman H, et al. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in suppression of antimicrobial activity and cytokine responses of alveolar macrophages to *Legionella pneumophila* infection by nicotine. *J Immunol*, 2001. **167**(11): p. 6518-24.
27. Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov*, 2005. **4**(8): p. 673-84.
28. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003. **421**(6921): p. 384-8.
29. Razani-Boroujerdi S, Singh SP, Knall C, et al. Chronic nicotine inhibits inflammation and promotes influenza infection. *Cell Immunol*, 2004. **230**(1): p. 1-9.
30. Janeway CA. *Immunologie*, 5.Auflage. 2002.
31. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, et al. Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *Am Rev Respir Dis*, 1989. **139**(1): p. 194-8.
32. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*, 1987. **42**(4): p. 241-9.
33. Sopori ML, Kozak W, Savage SM, et al. Nicotine-induced modulation of T Cell function. Implications for inflammation and infection. *Adv Exp Med Biol*, 1998. **437**: p. 279-89.
34. Imboden JB, Stobo JD. Transmembrane signalling by the T cell antigen receptor. Perturbation of the T3-antigen receptor complex generates inositol phosphates and releases calcium ions from intracellular stores. *J Exp Med*, 1985. **161**(3): p. 446-56.
35. Weiss A, Koretzky G, Schatzmann RC, et al. Functional activation of the T-cell antigen receptor induces tyrosine phosphorylation of phospholipase C-gamma 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991. **88**(13): p. 5484-8.

36. Vassallo R, Tamada K, Lau JS, et al. Cigarette smoke extract suppresses human dendritic cell function leading to preferential induction of Th-2 priming. *J Immunol*, 2005. **175**(4): p. 2684-91.
37. Moser M, Murphy KM. Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. *Nat Immunol*, 2000. **1**(3): p. 199-205.
38. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 1998. **392**(6673): p. 245-52.
39. Heufler C, Koch F, Stanzl U, et al. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells. *Eur J Immunol*, 1996. **26**(3): p. 659-68.
40. Hallquist N, Hakki A, Wecker L, et al. Differential effects of nicotine and aging on splenocyte proliferation and the production of Th1- versus Th2-type cytokines. *Proc Soc Exp Biol Med*, 2000. **224**(3): p. 141-6.
41. Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions. *Immunology*, 2003. **109**(3): p. 365-73.
42. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004. **34**(1): p. 59-64.
43. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*, 2004. **34**(7): p. 1017-23.
44. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*, 2000. **85**(1): p. 109-17.
45. Klava A, Windsor AC, Ramden CW, et al. Enhanced polymorphonuclear leucocyte adhesion after surgical injury. *Eur J Surg*, 1997. **163**(10): p. 747-52.
46. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*, 1994. **15**(2): p. 74-80.

47. Biffi WL, Moore EE, Moore FA, et al. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg*, 1996. **224**(5): p. 647-64.
48. van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*, 1990. **8**: p. 253-78.
49. Shenkin A, Fraser WD, Series J, et al. The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res*, 1989. **8**(2): p. 123-7.
50. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, et al. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*, 1992. **79**(8): p. 757-60.
51. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, et al. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)*, 1990. **79**(2): p. 161-5.
52. Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*, 1995. **107**(4): p. 1062-73.
53. Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg*, 1993. **218**(6): p. 769-76.
54. Martin C, Boisson C, Haccoun M, et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med*, 1997. **25**(11): p. 1813-9.
55. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*, 1998. **101**(2): p. 311-20.
56. Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, 1990. **75**(1): p. 40-7.
57. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1997. **78**(2): p. 201-19.

58. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg*, 2004. **389**(6): p. 475-84.
59. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, et al. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *Arch Surg*, 1994. **129**(11): p. 1172-8.
60. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*, 1991. **174**(5): p. 1209-20.
61. Wang P, Wu P, Siegel MI, et al. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol*, 1994. **153**(2): p. 811-6.
62. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis*, 2000. **181**(1): p. 176-80.
63. Sander M, Irwin M, Sinha P, et al. Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(3): p. 285-92.
64. Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, et al. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(8): p. 1076-81.
65. Klava A, Windsor AC, Famrery SM, et al. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg*, 1997. **132**(4): p. 425-9.
66. Sachse C, Prigge M, Cramer G, et al. Association between reduced human leukocyte antigen (HLA)-DR expression on blood monocytes and increased plasma level of interleukin-10 in patients with severe burns. *Clin Chem Lab Med*, 1999. **37**(3): p. 193-8.
67. Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V, et al. Reduced B cell HLA-DR expression and natural killer cell counts in patients prone to sepsis after injury. *Eur J Surg*, 1999. **165**(12): p. 1129-33.

68. Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR, et al. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *Am J Surg*, 1991. **161**(6): p. 639-45.
69. Hershman MJ, Cheadle WG, Wellhausen SR, et al. Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. *Br J Surg*, 1990. **77**(2): p. 204-7.
70. Asadullah K, Woiciechowsky C, Docke WD, et al. Very low monocytic HLA-DR expression indicates high risk of infection-immunomonitoring for patients after neurosurgery and patients during high dose steroid therapy. *Eur J Emerg Med*, 1995. **2**(4): p. 184-90.
71. Hiesmayr MJ, Spittler A, Lassnigg A, et al. Alterations in the number of circulating leucocytes, phenotype of monocyte and cytokine production in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Exp Immunol*, 1999. **115**(2): p. 315-23.
72. Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F, et al. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery*, 1996. **119**(3): p. 316-25.
73. Volk HD, Reinke P, Krausch D, et al. Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med*, 1996. **22 Suppl 4**: p. S474-81.
74. Walker CB, Bruce DM, Heys SD, et al. Minimal modulation of lymphocyte and natural killer cell subsets following minimal access surgery. *Am J Surg*, 1999. **177**(1): p. 48-54.
75. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*, 1996. **24**(1): p. 163-72.
76. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg*, 1996. **20**(4): p. 454-9.
77. Kox WJ, Volk T, Kox SN, et al. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med*, 2000. **26 Suppl 1**: p. S124-8.

78. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, et al. Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg*, 1993. **80**(2): p. 205-9.
79. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, et al. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med*, 2002. **30**(5): p. 1015-23.
80. Hensler T, Hecker H, Heeg K, et al. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun*, 1997. **65**(6): p. 2283-91.
81. Cheadle WG. The human leukocyte antigens and their relationship to infection. *Am J Surg*, 1993. **165**(2A Suppl): p. 75S-81S.
82. Schinkel C, Sendtner R, Zimmer S, et al. Functional analysis of monocyte subsets in surgical sepsis. *J Trauma*, 1998. **44**(5): p. 743-8; discussion 748-9.
83. Schwilk B, Bothner U, Schraag S, et al. Perioperative respiratory events in smokers and nonsmokers undergoing general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997. **41**(3): p. 348-55.
84. Ranger WR, Gover JL, Shannon FL, et al. Coronary artery bypass and valve replacement in octogenarians. *Am Surg*, 1996. **62**(11): p. 941-6.
85. Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest*, 1997. **111**(3): p. 564-71.
86. Dilworth JP, White RJ. Postoperative chest infection after upper abdominal surgery: an important problem for smokers. *Respir Med*, 1992. **86**(3): p. 205-10.
87. Dureuil B, Dautzenberg B, Masquelet AC. Smoking in postoperative period. *Presse Med*, 2006. **35**(6 Pt 2): p. 1009-15.
88. Rietbrock N, Kunkel S, Worner W, et al. Oxygen-dissociation kinetics in the blood of smokers and non-smokers: interaction between oxygen and carbon monoxide at the hemoglobin molecule. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1992. **345**(1): p. 123-8.

89. Wetterslev J, Hansen EG, Kamp-Jensen M, et al. PaO<sub>2</sub> during anaesthesia and years of smoking predict late postoperative hypoxaemia and complications after upper abdominal surgery in patients without preoperative cardiopulmonary dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000. **44**(1): p. 9-16.
90. Rejali M, Rejali A, Zhang L. Effects of nicotine on the cardiovascular system. *Vasc Dis Prev*, 2005: p. 135-44.
91. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*, 1992. **93**(1A): p. 22S-24S.
92. Furlong C. Smoking cessation and its effects on outcomes of surgical interventions. London Health Observatory and Barnet PCT., 2005.
93. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg*, 1997. **132**(9): p. 997-1004; discussion 1005.
94. Lind J, Kramhoft M, Bodtker S. The influence of smoking on complications after primary amputations of the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res*, 1991(267): p. 211-7.
95. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*, 1997. **315**(7112): p. 841-6.
96. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, et al. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg*, 1999. **86**(7): p. 927-31.
97. Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, et al. Less collagen production in smokers. *Surgery*, 1998. **123**(4): p. 450-5.
98. Bluman LG, Mosca L, Newman N, et al. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*, 1998. **113**(4): p. 883-9.
99. Pungpapong S, Manzarbeitia C, Ortiz J, et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2002. **8**(7): p. 582-7.
100. Moller A, Tonnesen H. Risk reduction: perioperative smoking intervention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006. **20**(2): p. 237-48.

101. Delgado-Rodriguez M, Medina-Cuardos M, Martinez-Gallego G, et al. A prospective study of tobacco smoking as a predictor of complications in general surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003. **24**(1): p. 37-43.
102. Lavernia CJ, Sierra RJ, Gomez-Marin O. Smoking and joint replacement: resource consumption and short-term outcome. *Clin Orthop Relat Res*, 1999(367): p. 172-80.
103. Lindstrom D, Sadr Azodi O, Wladis A, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg*, 2008. **248**(5): p. 739-45.
104. Sorensen LT, Jorgensen T. Short-term pre-operative smoking cessation intervention does not affect postoperative complications in colorectal surgery: a randomized clinical trial. *Colorectal Dis*, 2003. **5**(4): p. 347-52.
105. Kuri M, Yamada T, Nakagawa M, et al. Pre-operative smoking cessation does not always reduce the incidence of surgical site infection after gastrointestinal surgery. *Masui*, 2011. **60**(2): p. 180-5.
106. Zeidel A, Beilin B, Yardeni I, et al. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. **46**(8): p. 959-64.
107. Whiteford L. Nicotine, CO and HCN: the detrimental effects of smoking on wound healing. *Br J Community Nurs*, 2003. **8**(12): p. S22-6.
108. Warner DO. Perioperative abstinence from cigarettes: physiologic and clinical consequences. *Anesthesiology*, 2006. **104**(2): p. 356-67.
109. Hagl C, Galla JD, Spielvogel D, et al. Diabetes and evidence of atherosclerosis are major risk factors for adverse outcome after elective thoracic aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003. **126**(4): p. 1005-12.
110. Spies C, Tonnesen H, Andreasson S, et al. Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001. **25**(5 Suppl ISBRA): p. 164S-170S.
111. Tonnesen H, Kehlet H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg*, 1999. **86**(7): p. 869-74.

112. Khandanpour N, Armon MP, Foxall R, et al. The effects of increasing obesity on outcomes of vascular surgery. *Ann Vasc Surg*, 2009. **23**(3): p. 310-6.
113. ASA. New classification of physical status. *Anesthesiology*, 1963. **Vol. 24, No.111**.
114. Woodfield JC, Beshay NM, Pettigrew RA, et al, American Society of Anesthesiologists classification of physical status as a predictor of wound infection. *ANZ J Surg*, 2007. 77(9): p. 738-41.
115. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, et al, The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 1991. 86(9): p. 1119-27.
116. Tverdal A, Bjartveit K. Health consequences of reduced daily cigarette consumption. *Tob Control*, 2006. 15(6): p. 472-80.
117. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*, 1988. 16(3): p. 128-40.
118. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(4): p. 388-416.
119. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
120. Vazquez-Aragon P, Lizan-Garcia M, Cascales-Sanchez P, et al. Nosocomial infection and related risk factors in a general surgery service: a prospective study. *J Infect*, 2003. 46(1): p. 17-22.
121. Rantner B, Eckstein HH, Ringleb P, et al. American Society of Anesthesiology and Rankin as predictive parameters for the outcome of carotid endarterectomy within 28 days after an ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2006. 15(3): p. 114-20.
122. Monneret G, Finck ME, Venet F, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett*, 2004. 95(2): p. 193-8.

123. Volk HD. Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care*, 2002. 6(4): p. 279-81.
124. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, et al. Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004. 11(1): p. 161-7.
125. Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V, et al. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Ann Surg*, 1999. 229(2): p. 246-54.
126. Muehlstedt SG, Lyte M, Rodriguez JL. Increased IL-10 production and HLA-DR suppression in the lungs of injured patients precede the development of nosocomial pneumonia. *Shock*, 2002. 17(6): p. 443-50.
127. Le Tulzo Y, Pangault C, Amiot L, et al. Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(10): p. 1144-51.
128. Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med*, 2006. 32(8): p. 1175-83.
129. Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(11): p. 1475-82.
130. Handy JM, Scott AJ, Cross AM, et al. HLA-DR expression and differential trafficking of monocyte subsets following low to intermediate risk surgery. *Anaesthesia*, 2010. 65(1): p. 27-35.
131. Oczenski W, Krenn H, Jilch R, et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 2003. 29(8): p. 1253-7.
132. Tatsumi H, Ura H, Ikeda S, et al. Surgical influence on TH1/TH2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications. *World J Surg*, 2003. 27(5): p. 522-8.

133. Pribelsky M, Porubsky J, Schnorrer M. The effect of age and risk factors on postoperative complications and mortality in patients with surgery for colorectal carcinoma. *Bratisl Lek Listy*, 1996. 97(1): p. 50-3.
134. Guerra M, Carlos Mota J. Adult cardiac surgery: impact on age group differences in preoperative risk factors and early mortality. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*, 2008. 15(4): p. 189-93.
135. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000. 894: p. i-xii, 1-253.
136. Waisbren E, Rosen H, Bader AM, et al. Percent body fat and prediction of surgical site infection. *J Am Coll Surg*, 2010. 210(4): p. 381-9.
137. Balentine CJ, Wilks J, Robinson C, et al. Obesity increases wound complications in rectal cancer surgery. *J Surg Res*, 2010. 163(1): p. 35-9.
138. Shiffman S, Kassel JD, Paty J, et al. Smoking typology profiles of chippers and regular smokers. *J Subst Abuse*, 1994. 6(1): p. 21-35.
139. John U, Hill A, Rumpf HJ, et al. Alcohol high risk drinking, abuse and dependence among tobacco smoking medical care patients and the general population. *Drug Alcohol Depend*, 2003. 69(2): p. 189-95.
140. Nath B, Li Y, Carroll JE, et al. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*, 2010. 14(11): p. 1732-41.
141. Delgado-Rodriguez M, Mariscal-Ortiz M, Gomez-Ortega A, et al. Alcohol consumption and the risk of nosocomial infection in general surgery. *Br J Surg*, 2003. 90(10): p. 1287-93.
142. Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens*, 1998. 16(5): p. 577-83.
143. Moller AM, Villebro N, Pedesen T, et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*, 2002. 359(9301): p. 114-7.

144. Moore S, Mills BB, Moore RD, et al. Perisurgical smoking cessation and reduction of postoperative complications. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(5): p. 1718-21.
145. Kumbhani DJ, Healey NA, Thatte HS, et al. Patients with diabetes mellitus undergoing cardiac surgery are at greater risk for developing intraoperative myocardial acidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007. 133(6): p. 1566-72.
146. Sobell LC, Sobell MB, Kozlowski LT, et al. Alcohol or tobacco research versus alcohol and tobacco research. *Br J Addict*, 1990. 85(2): p. 263-9.
147. Kalra R, Singh SP, Pena-Philippides JC, et al. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004. 11(3): p. 563-8.
148. Rubinstein ML, Thompson ML, Benowitz NL, et al. Cotinine levels in relation to smoking behavior and addiction in young adolescent smokers. *Nicotine Tob Res*, 2007. 9(1): p. 129-35.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karsten Petzold versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss des Nikotinkonsums auf die perioperative Immunantwort und postoperative Infektionen bei Risikopatienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Kliniken für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, für die Überlassung und Ermöglichung des Dissertationsthemas, die umfassende Betreuung, sowohl durch einen medizinischen Zwischenbetreuer als auch durch einen biometrischen Berater, sowie die finale Korrektur danken.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Felix Kork, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum für die stete Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Umsetzung dieser Arbeit. Ohne seine umfassende Betreuung wäre die Arbeit wohl nicht zustande gekommen.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Dipl.-Math. Ulrike Schulz, medistat GmbH, für ihre Beratung bei der Auswertung der statistischen Daten.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Institutes für Immunologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Volk, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, vor allem den medizinisch-technischen Assistenten im Labor, für die Unterstützung und Hilfe bei der Bestimmung der immunologischen Parameter.

Meinen Eltern möchte ich für die Unterstützung, den Glauben und die Ermutigung auf meinem beruflichen und persönlichen Werdegang aus ganzem Herzen danken.