

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt
operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss der Operationszeit auf die postoperative
HLA-DR-Expression auf Monozyten nach Pankreas- und
Ösophagusresektionen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Schäfer

aus Darmstadt

Datum der Promotion: 25.10.2013

Für meine Familie

Teilergebnisse dieser Promotion wurden in folgender Originalarbeit veröffentlicht:

In Review Am J Resp Crit Car Med

„Sargramostim but not vaccination improves HLA-DR response in immune suppressed patients after esophageal or pancreatic resection”

Spies CD¹, Lütz A¹, Renius M¹, Lachmann G¹, Schiemann A¹, Paupers M¹, Wernecke KD², Meisel C³

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Charité – Universitaetsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte and Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

²Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité – Universitaetsmedizin Berlin and SOSTANA GmbH, Germany

³Institute of Medical Immunology and Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Universitaetsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Germany

Weitere Publikationen sind nach Primärpublikation der oben genannten Hauptarbeit geplant.

INHALT

1.	Abstrakt	4
2.	Abkürzungen	6
3.	Einleitung	8
3.1.	Klinische Relevanz	8
3.2.	Epidemiologie von Pankreas- und Ösophaguskarzinom	9
3.3.	Perioperative Immundefunktion	10
3.3.1.	Humorale Veränderungen	10
3.3.2.	Veränderte zellvermittelte Immunreaktion	11
3.4.	Einfluss der Operationszeit auf das Immunsystem	14
3.5.	Weitere Einflussfaktoren auf das Immunsystem	15
3.6.	HLA-DR als prädiktiver Marker für eine postoperative Dysfunktion	16
4.	Fragestellung	19
5.	Patienten und Methoden	20
5.1.	Genehmigung der Studie	20
5.2.	Patientenkollektiv	20
5.2.1.	Einschluss- und Ausschlusskriterien	22
5.3.	Behandlung der Patienten	24
5.3.1.	Pankreasresektion	24
5.3.2.	Ösophagusresektion	26
5.3.3.	Studienprotokoll	29
5.3.3.1.	Intraoperatives Protokoll	29
5.3.3.2.	Postoperatives Protokoll	29
5.3.4.	Postoperative Komplikationen	30
5.4.	Labor	32
5.4.1.	Entnahme der Blutproben	32
5.4.2.	Quantifizierung der monozytären HLA-DR-Expression	32

5.5. Statistik	34
6. Ergebnisse	36
6.1. Basischarakteristika	36
6.2. Primärziel	37
6.2.1. HLA-DR-Expression bei Pankreas- und Ösophagusresektionen	37
6.2.1.1. Multivariate Varianz- und Kovarianzanalyse	38
6.2.2. HLA-DR-Expression bei den Pankreasresektionen	40
6.2.2.1. Multivariate Varianz- und Kovarianzanalyse	41
6.2.3. HLA-DR-Expression bei den Ösophagusresektionen	42
6.2.3.1. Multivariate Varianz- und Kovarianzanalyse	43
6.3. Sekundärziel	45
6.3.1. Häufigkeiten SIRS und Infektionen	45
6.3.2. Binäre logistische Regression	45
6.3.2.1. SIRS	46
6.3.2.2. Infektionen	47
6.3.2.3. SIRS und/oder Infektionen	48
7. Diskussion	49
7.1. Studienergebnisse	49
7.2. Basischarakteristika	50
7.3. HLA-DR-Expression	51
7.4. Postoperative Infektionen	53
7.5. Limitationen der Studie	55
7.6. Schlussfolgerungen	56
8. Literatur	57
9. Eidesstattliche Versicherung	64
10. Lebenslauf	66

11. Danksagungen

68

1. ABSTRAKT

„Einfluss der Operationzeit auf die postoperative HLA-DR-Expression auf Monozyten nach Pankreas- und Ösophagusresektionen“

Einleitung: Nach großen chirurgischen Eingriffen kommt es zu einem Abfall der HLA-DR-Expression auf Monozyten, welcher mit Infektionen assoziiert sein kann. Die Operationszeit hat Einfluss auf die Immunreaktion und gilt als Risikofaktor für postoperative Infektionen. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Operationszeit auf die HLA-DR-Expression und auf das Auftreten postoperativer Infektionen zu untersuchen.

Methodik: Bei 39 Patienten, die sich einer elektiven Pankreas- oder Ösophagusresektion unterzogen haben, wurde die Operationszeit gemessen. Diese war definiert als Schnitt-Naht-Zeit. Die Patienten wurden in zwei Gruppen anhand der Operationszeit eingeteilt. Vor der Operation und an den ersten fünf postoperativen Tagen wurde die HLA-DR-Expression mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Postoperative Infektionen wurden an den ersten neun postoperativen Tagen gemäß den Centre for Disease Control and Prevention (CDC)-Kriterien diagnostiziert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigten, dass die Operationszeit Einfluss auf die postoperative HLA-DR-Expression auf Monozyten hat. Die länger operierten Patienten hatten (über den gesamten Zeitverlauf betrachtet) signifikant niedrigere HLA-DR-Werte als die kürzer operierten Patienten ($p = 0,006$). Zudem traten bei diesen Patienten signifikant häufiger SIRS und Infektionen auf ($p_{\text{SIRS}} = 0,039$ und $p_{\text{INFEKTION}} = 0,015$). Multiple logistische Regressionen unter Einbeziehung von AUDIT und OP-Art bestätigten den signifikanten Einfluss der Operationszeit auf SIRS sowie SIRS und/oder Infektionen.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse sind klinisch relevant, da die Länge der Operationszeit mit einer niedrigeren HLA-DR-Expression und dem häufigeren Auftreten von SIRS und Infektionen assoziiert war. Die Zeit der Operation sollte daher bei großen operativen Eingriffen bei der Prävention von Komplikationen in der Behandlung Berücksichtigung finden.

Schlüsselwörter: Operationszeit, HLA-DR-Expression, postoperative Infektion

“Influence of duration of surgery an postoperative HLA-DR expression on monocytes after pancreatic and oesophagel resection”

Introduction: Major surgical interventions are linked with a decrease of HLA-DR expression on monocytes, often associated with infections. Duration of surgery modulates the immune reaction and is a risk factor for postoperative infection. In this study we investigated the influence of duration of surgery on HLA-DR expression and postoperative infection rate.

Methods: Duration of surgical interventions in 39 patients undergoing elective pancreatic or oesophageal resction was measured, defined by incision to closure time. Patients were matched in two groups, dependent on duration of surgery. HLA-DR expression was determined before the intervention and on postoperative days one to five using flow cytometry. Infections were diagnosed up to postoperative day nine, according to Centre for Disease Control and Prevention (CDC)-criteria.

Results: Our data showed that duration of surgical intervention influences postoperative HLA-DR expression on monocytes. Patients with a longer intervention duration showed a significantly lower HLA-DR expression ($p = 0,006$). Furthermore these patients developed significantly more often SIRS and infections ($p_{\text{SIRS}} = 0,039$ and $p_{\text{INFECTION}} = 0,015$). Multiple logistic regressions including AUDIT and surgical procedure confirmed the significant influence of duration of surgery on SIRS and SIRS and/or infections.

Conclusion: These findings are clinically relevant as they have shown an association of duration of surgery with a lower HLA-DR expression and a higher prevalence of SIRS and infections. Therefore duration of surgical interventions should be considered in the prevention of postoperative complications.

Keywords: duration of surgery, HLA-DR expression, postoperative infection

2. ABKÜRZUNGEN

AB	Antibiotikum
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AE	Adverse Event
AF	Atemfrequenz
ALAT/ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMV	Atemminutenvolumen
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT/AST	Aspartat-Aminotransferase
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUDIT	Alcohol-Use Disorder Identification Test
AZV	Atemzugvolumen
BE	Blutentnahme
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispectral Index Monitor System
BZ	Blutzucker
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
CD	Cluster of Differentiation; Membranmoleküle, z.B. auf Leukozyten
CDC	Centre for Disease Control and Prevention
CI	Cardiac Index
DLT	Doppellumen-Tubus
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EPV	Events per independent variable
etCo₂	Entidales Kohlendioxid
FACS	Fluorescence-activated cell sorter (Durchflusszytometrie)
FiO₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GM-CSF	Granulozyten/Makrophagen-Colony Stimulating Factor
H₂O	Wasser
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
IL	Interleukin

ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITS	Intensivmedizinische Station
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
MAP	Arterieller Mitteldruck
MIP	Mittlerer inspiratorischer Druck
NaCl	Natriumchlorid
NAS	Numerische analoge Schmerzskala
O₂	Sauerstoff
PaCO₂	Partialdruck Kohlendioxid
PACU	Post-anesthesia Care Unit
PCA	Patientenkontrollierte Analgesie
PCT	Procalcitonin
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
PE	Phycoerythrin
PEEP	Positiver endexpiratorischer Atemdruck
PIP	Maximaler inspiratorischer Druck
p.o.	per os
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RR	Blutdruck
RSI	Rapid Sequence Induction
SAE	Serious Adverse Event
s.c.	subkutan
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SpO₂	Sauerstoffsättigung
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
Th	T-Helferzelle, Lymphozyt
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TNF	Tumornekrosefaktor
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

3. EINLEITUNG

3.1. Klinische Relevanz

Nach chirurgischen Eingriffen kann es trotz immer höheren Krankenhausstandards und strengeren Hygienevorschriften im postoperativen Verlauf zu nosokomialen, also im Krankenhaus erworbenen Infektionen kommen. Fast jeder 15. Patient ist davon betroffen. Am häufigsten sind in der Chirurgie postoperative Wundinfektionen, aber auch Harnwegsinfektionen und Pneumonien treten nicht selten auf [1]. Für den Patienten bedeutet das im schlimmsten Fall den Tod, aber auch bei mildereren Verläufen kommt es zur Beeinträchtigung des Patienten durch Schmerzen und eventuell notwendigen Folgeoperationen [2]. Auch für das Gesundheitssystem haben diese nosokomialen Infektionen ökonomische Bedeutung. Nicht nur die längere Krankenhausverweildauer führt zu höheren Kosten, sondern auch zusätzliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen bezüglich der aufgetretenen Infektion kosten das Gesundheitssystem mehr Geld [3, 4].

Genau aus diesen Gründen ist es äußerst wichtig, eine postoperative Infektion so früh wie möglich zu erkennen, um sie dann schnellstmöglich adäquat therapieren zu können.

Hierfür wäre das monozytäre Oberflächenmolekül Humanes Leukozyten Antigen-DR (HLA-DR) ein eventuell geeigneter Marker. Durch seine Messung lassen sich Patienten identifizieren, die sich in einer postoperativen Immunsuppression befinden und hierdurch besonders gefährdet sind für nosokomiale Infektionen [5-10].

Die Messung der HLA-DR-Expression auf Monozyten ist nicht nur eine einfache, sondern auch eine kostengünstige und schnelle Methode, um den postoperativen Verlauf zu überwachen, vor allem bei Patienten auf der Intensivstation, die besonders gefährdet sind für Infektionen [11, 12].

Nicht nur der Einfluss der HLA-DR-Expression auf den postoperativen Verlauf ist von Bedeutung, sondern auch durch welche Faktoren die HLA-DR-Expression beeinflusst wird. Hier scheint das Ausmaß des Eingriffs und somit eventuell auch die Länge der Operation eine entscheidende Rolle zu spielen [13].

3.2. Epidemiologie von Pankreas- und Ösophaguskarzinom

Das Pankreaskarzinom ist heutzutage die achthäufigste Tumorerkrankung, und das duktale Adenokarzinom stellt mit circa 75% den häufigsten Typ dar. Gesicherte Risikofaktoren für die Entstehung dieses Karzinoms sind das Rauchen, Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und die chronische Pankreatitis [14]. Ein großes diagnostisches Problem sind die uncharakteristischen, meist fehlenden Frühsymptome, daher werden Pankreaskarzinome häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nach wie vor besteht für den überwiegenden Teil der Betroffenen kaum eine Aussicht auf Heilung. Die komplette chirurgische Tumorresektion (R0) stellt die einzige kurative Therapieoption dar [15]. Pankreasresektionen sind Eingriffe mit hohen Komplikationsraten. Zwar konnte auch hier die perioperative Letalität von 20% auf 5% in Kompetenz- und Referenzzentren gesenkt werden, doch die Morbidität nach dem Eingriff beträgt weiter zwischen 20 und mehr als 50% [16]. Die 5-Jahres-Überlebensrate bewegt sich zwischen 10 und 25%. Somit ist die Prognose von Patienten mit Pankreaskarzinom weiterhin schlecht [15].

Das Ösophaguskarzinom ist in Deutschland mit circa 5000 Neuerkrankungen/Jahr eine sehr seltene Tumorform. Es gibt zwei unterschiedliche Typen des Ösophaguskarzinoms: das Plattenepithelkarzinom und das immer häufiger werdende Karzinom des gastroösophagealen Übergangs. Risikofaktoren des Plattenepithelkarzinoms sind vor allem Rauchen und Alkohol. Eine Refluxerkrankung erhöht das Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergang [17]. Die Überlebensraten von Patienten mit Ösophaguskarzinom gehören zu den ungünstigsten aller Krebserkrankungen. Als kurative Therapieoption steht die Chirurgie im Vordergrund. Jedoch ist dieser Eingriff mit einem hohen Operationsrisiko verbunden [18, 19]. In großen spezialisierten Zentren liegt zwar die postoperative Mortalität bei unter 5% [18, 20], jedoch ist die operative Intervention, die zumeist einen Zwei-Höhlen-Eingriff bedeutet, nach wie vor mit einer hohen Rate an Morbidität verbunden. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach kurativen Ösophagusresektionen übersteigt nicht die 40%-Grenze [21, 22]. Im postoperativen Verlauf kommt es häufig zu Pneumonien, die insbesondere bei neoadjuvant vorbehandelten Patienten für bis zu 50% der Todesfälle verantwortlich sind [23, 24].

3.3. Perioperative Immundefunktion

Schon während eines operativen Eingriffs kommt es zur Beeinträchtigung des körpereigenen Immunsystems. Störungen der mechanischen und chemischen Schutzbarriere der Körperoberfläche, welche als „primäres Immunsystem“ bezeichnet wird, zum Beispiel verursacht durch operative Inzisionen, Gefäßpunktionen, Katheterisierung oder eine endotracheale Intubation, sind absehbare und unausweichliche Folgen eines chirurgischen Eingriffs und anästhesiologischer Maßnahmen.

Seit geraumer Zeit wird die beeinträchtigte Immunreaktivität nach großen chirurgischen Eingriffen, Traumata oder bei Krebserkrankungen erforscht und diskutiert [25-29]. Postoperativ sind sowohl humorale als auch zellvermittelte Veränderungen zu beobachten, also Veränderungen des „sekundären Immunsystems“.

3.3.1. Humorale Veränderungen

Durch einen operativen Eingriff kommt es zur Aktivierung zellulärer und humoraler Bestandteile des Bluts. Auf perioperative Stressfaktoren wie Hypovolämie, Hypoxie, Azidose und systemisch wirksame Mediatoren folgt eine ungerichtete exzessive Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8 (Interleukine) aus dem geschädigten Gewebe (SIRS) [30-32]. Diese aktivieren gemeinsam mit afferenten Nervensignalen aus dem Operationsgebiet die neuroendokrine Immunachse. Hierdurch kommt es bei chirurgischen Eingriffen zur Aktivierung der hypothalamo-hypophysären Achse, wodurch wiederum adrenokortikotropes Hormon (ACTH) ausgeschüttet wird und es letztendlich zu einem Anstieg von Glukokortikoiden im Blut kommt, welche von der Nebennierenrinde produziert und sezerniert werden [30, 32, 33]. Zusätzlich werden das sympathische Nervensystem und der N. Vagus aktiviert [30, 34, 35]. Durch die enge Beziehung zwischen neuroendokriner Achse und dem Immunsystem kommt es zur Beeinflussung der unspezifischen Immunantwort, welche für die Zytokinproduktion und die Aktivierung der spezifischen T-Zell-vermittelten Immunantwort nach chirurgischen Eingriffen zuständig ist [30, 34, 35]. Der geschilderten proinflammatorischen Zytokinausschüttung folgt eine postoperative Immunsuppression (CARS – „compensatory antiinflammatory

response syndrome“), welche durch die Ausschüttung der proinflammatorischen Zytokine und Glukokortikoide getriggert wird [36, 37]. Durch einen starken proinflammatorischen Stimulus kann es im postoperativen Verlauf zu einer ausgeprägteren und länger anhaltenden Phase der Immunsuppression kommen [13, 38, 39]. Besonders die zelluläre Immunität wird hierdurch beeinflusst, woraus eine erhöhte Anfälligkeit für postoperative Infektionen resultieren kann [40-42]. Eine von Hensler T. et al. veröffentlichte Studie konnte bei visceralchirurgischen Eingriffen zeigen, dass es als Reaktion auf die proinflammatorische Zytokinfreisetzung zu einer ausgeprägten Freisetzung von antiinflammatorischen Zytokinen kommt, vor allem von IL-4 und IL-10 [43].

3.3.2. Veränderte zellvermittelte Immunreaktion

Um nach chirurgischen Eingriffen eine intakte zelluläre Immunreaktivität zu erlangen, ist eine adäquate Th1/Th2 (T-Helferzellen)-Konzeption der T-Helferzellaktivierung, eine intakte Interaktion zwischen Monozyten/Makrophagen und T-Lymphozyten sowie eine angemessene Zytokinbalance in der postoperativen Phase erforderlich. Durch den operativen Eingriff kommt es zu einer Störung dieses komplexen Gleichgewichts, woraus eine veränderte Immunreaktivität postoperativ resultiert [32, 38, 41, 44].

Frühe T-Zellaktivierung

Unmittelbar nach dem operativen Eingriff kommt es zu einer Aktivierung von T-Lymphozyten durch Antigen-präsentierende Zellen wie zum Beispiel Monozyten/Makrophagen, dendritischen Zellen der Haut oder B-Lymphozyten [45, 46]. (Abbildung 1). Hierbei werden die CD4⁺ T-Helferzellen stärker aktiviert als die CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen [45].

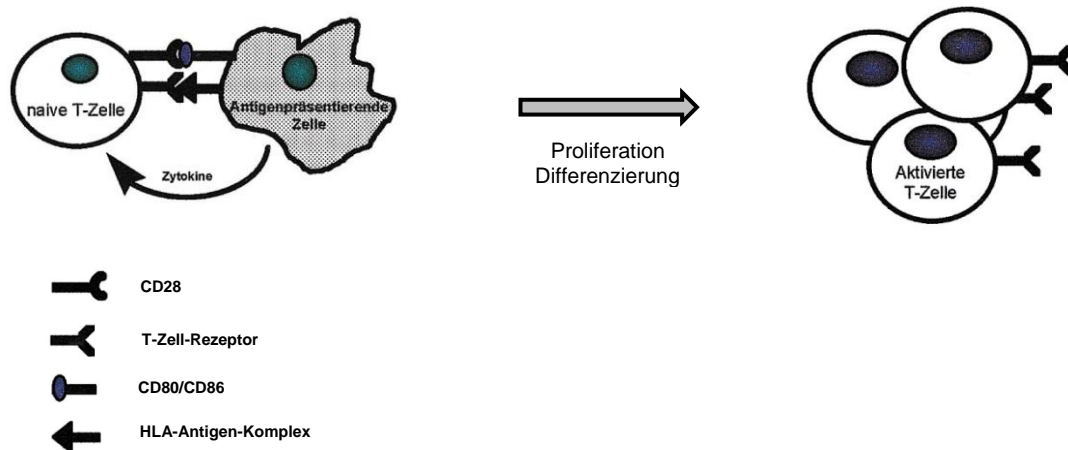


Abb. 1: Aktivierung von T-Lymphozyten mittels Antigenpräsentation, Rezeptorkostimulation und proinflammatorische Zytokinausschüttung durch antigenpräsentierende Zellen [32]

Th1/Th2-Shift

Mehrere Mechanismen werden für eine inadäquate Immunantwort nach chirurgischen Eingriffen diskutiert. Eine fehlende oder verminderte HLA-DR-Expression der antigenpräsentierenden Zelle kann zu einer Anergie der nativen T-Zelle führen. Eine wiederholte Antigenstimulation kann eine Expressierung der Oberflächenmoleküle Fas und Fas Ligand induzieren, welche eine Apoptose der T-Zelle herbeiführen. Aber auch eine fehlende oder inadäquate Zytokinausschüttung aus Makrophagen oder eine Freisetzung von antiinflammatorischen Zytokinen aus regulatorischen T-Zellen können eine Anergie der T-Zellfunktion bedingen [32] (Abbildung 2). Zusätzlich kommt es zu einer Abnahme der CD4⁺ T-Helferzellpopulation bei weitgehend normaler bis erhöhter Anzahl an CD8⁺ zytotoxischer T-Zellen [38, 47]. Insbesondere bei der Zytokinproduktion spielen die CD4⁺ T-Helferzellen eine entscheidende Rolle. Die CD4⁺ T-Helferzellen werden generell in zwei Gruppen unterteilt, welche sich in ihrem Zytokinprofil deutlich unterscheiden. Zum einen gibt es die Th1-Zellen, welche die zellvermittelte Immunität regulieren und vor allem IFN- γ produzieren; zum anderen gibt es die Th2-Zellen, die wichtig für die B-Zell-Proliferation und die damit verbundene Antikörperproduktion sind. Die Th2-Zellen schütten vor allem IL-4 und IL-10 aus [32]. Durch die T-Zellsuppression kommt es zu einer verminderten Th1-Zytokinproduktion, wodurch weniger proinflammatorisches IFN- γ ausgeschüttet wird [13, 38, 39, 45]. Nach einem operativen Eingriff kommt es durch das Monozyten/Makrophagen-System nicht nur zu einer

reduzierten lymphozytären Proliferation, sondern auch zu einer Verschiebung der T-Helferzellen in Richtung des Th2-Subtyps [38, 48]. Somit ist postoperativ das Th1/Th2-Gleichgewicht zu Gunsten des Th2-Subtyps, der immunsuppressive Wirkung aufweist, verschoben. Mehrere klinische Studien konnten belegen, dass dieses veränderte Th1/Th2-Gleichgewicht während der ersten 24 bis 48 Stunden nach einem chirurgischen Eingriff signifikant häufiger mit der Entwicklung postoperativer Infektionen assoziiert ist [41, 47, 49].

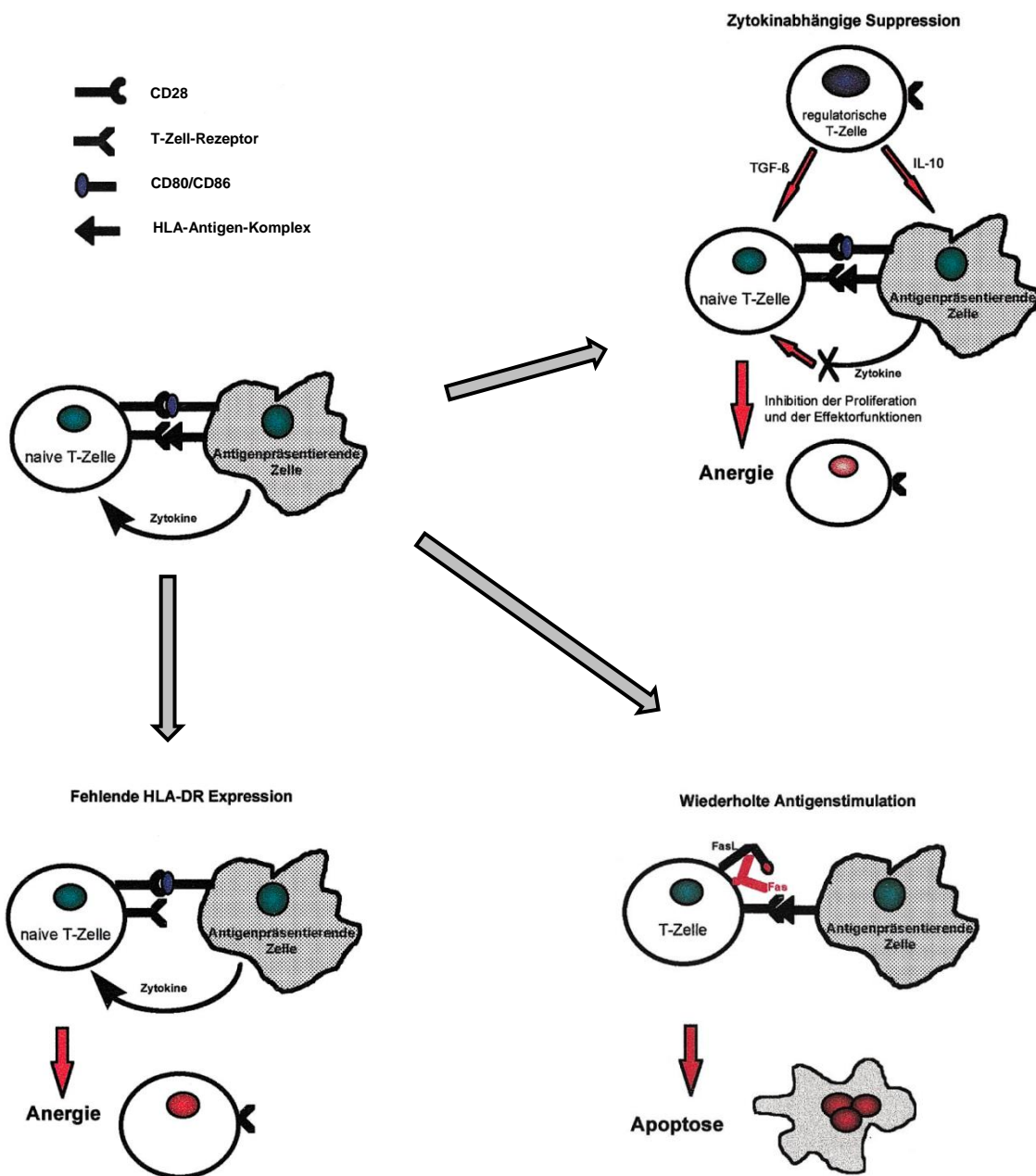


Abb. 2: Mögliche Mechanismen, die zu einer T-Zell-Suppression führen können [32]

Monozyten und monozytäre Dysfunktion

Monozyten entstehen aus myeloischen Stammzellen des Knochenmarks und sind Vorläuferzellen der gewebeständigen Makrophagen. Monozyten sind aufgrund ihrer Rezeptorausstattung direkt stimulierbar durch verschiedene bakterielle Antigene und indirekt stimulierbar durch Immunglobuline und das Komplementsystem [32]. Durch die oben geschilderten Stimuli kommt es zur Phagozytose, Antigenpräsentation und Zytokinsekretion und somit zu einer Antigen-abhängigen und Antigen-unabhängigen Aktivierung anderer immunkompetenter Zellen [32].

Makrophagen und Monozyten ändern nach großen operativen Eingriffen, wie auch die T-Helferzellen, innerhalb weniger Stunden ihren funktionellen Status. Die Expression von humanen Leukozytenantigenen (HLA) auf der Zelloberfläche vermindert sich signifikant [50]. HLA-DR-Moleküle gehören zur Klasse II der humanen Leukozytenantigene und dienen zur Präsentation von Antigenen, die zuvor phagozytiert und intrazellulär aufbereitet wurden, gegenüber Zellen des spezifischen Immunsystems [11, 51]. Zusätzlich kommt es zu einer veränderten Zytokinsekretion, bei der weniger TNF- α und vermehrt IL-10 freigesetzt wird [10, 43]. Die Zytokinfreisetzung von Monozyten nach Exposition gegenüber bakteriellen Stimuli ist eine Messgröße der Antigen-unabhängigen Immunstimulation.

Durch Messung der HLA-DR-Expression auf Monozyten lässt sich der funktionelle Status und damit die Kapazität, durch Antigenpräsentation das spezifische Immunsystem zu aktivieren, abschätzen [11].

3.4. Einfluss der Operationszeit auf das Immunsystem

Bereits veröffentlichte Studien zeigen, dass die Operationszeit einen Einfluss auf das Immunsystem hat.

Kono K. et al. untersuchten Patienten mit Ösophaguskarzinomen, Magenkarzinomen oder einer Cholezystolithiasis. Vier der 14 Patienten, die am Ösophagus operiert wurden, entwickelten postoperativ eine Infektion. Bei den zwei Gruppen der am Ösophagus operierten Patienten, also bei denen mit Infektion und bei denen ohne, war die Operationszeit vergleichbar lang ($503 \pm 98,5$ min vs. $499 \pm 74,9$ min). Am ersten postoperativen Tag wurde kein signifikanter Unterschied bei der monozytären HLA-DR-Expression zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Beide Gruppen zeigten

einen gleich hohen Abfall am ersten postoperativen Tag. Bei den Patienten mit Infektion waren allerdings wesentlich niedrigere Werte an den postoperativen Tagen drei, acht und 14 zu messen. Die Gastrektomien dauerten im Durchschnitt $328 \pm 55,6$ Minuten, und postoperativ war ein geringerer Abfall der HLA-DR-Expression zu beobachten. Am geringsten war der Abfall bei den Cholezystektomien, die aber auch nur $122 \pm 68,2$ Minuten operiert wurden. Sowohl bei den Gastrektomien als auch bei den Cholezystektomien traten im postoperativen Verlauf keine Infektionen auf [52].

Koerner P. et al. konnten feststellen, dass die HLA-DR-Expression auf Monozyten in Abhängigkeit von der Größe des abdominalen Eingriffs supprimiert wird. Umfangreichere chirurgische Eingriffe waren beispielsweise Operationen am Kolon, Magenresektionen oder Thoraxchirurgie. Zu den kleineren Eingriffen zählten zum Beispiel Cholezystektomien, Hernienchirurgie oder Strumektomien. Nach ausgedehnten viszeralchirurgischen Operationen ergaben sich reduzierte postoperative HLA-DR-Expressionen im Vergleich zu kleineren Eingriffen [13]. Hierdurch wird deutlich, dass nicht nur der operative Eingriff an sich, sondern auch das Ausmaß einen wesentlichen Einfluss auf die postoperative Immunreaktivität hat.

Beim Vergleich von laparoskopischen und konventionellen Operationen beschrieben Brune I. B. et al. eine verringerte Immunkompetenz durch eine größere Operationsbelastung [53, 54].

Garibaldi R. A. et al. konnten die Länge der Operationszeit als einen Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Wundinfektion ausmachen [55].

Eine ganz aktuelle Studie von Kork F. et al. zeigt, dass die Operationszeit ein gleichwertiger prädiktiver Marker für die Inzidenz von postoperativen Infektionen ist, wie die laborchemischen Parameter HLA-DR, Procalcitonin, IL-6 und IL-10 [56].

3.5. Weitere Einflussfaktoren auf das Immunsystem

Neben der Länge der Operationszeit gibt es weitere Einflussfaktoren, die auf das Immunsystem wirken. Das Alter zum Beispiel ist ein natürlicher Risikofaktor. Ab 50 bis 65 Jahren stellt das Alter ein Risiko für Infektionen im postoperativen Verlauf dar. Ab diesem Zeitpunkt steigt mit jedem Dezennium das Risiko weiter an [57]. Auch das Geschlecht ist ein natürlicher, also nicht beeinflussbarer Risikofaktor. Männer sind anfälliger für postoperative Komplikationen. Androgene werden für die posttraumatische

Immundepression bei Männern verantwortlich gemacht, während weibliche Sexualhormone über protektive Eigenschaften verfügen [57-60]. Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, Alkoholkonsum und Übergewicht. Durch das Rauchen von Zigaretten steigt nicht nur das Risiko eine Wundinfektion postoperativ zu entwickeln, sondern es verlängert sich auch die Krankenhausverweildauer, und das postoperative Mortalitätsrisiko ist erhöht [61, 62]. Bei alkoholkranken Patienten kommt es zu einer zwei- bis fünffach höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Vergleich zu operierten Patienten mit nicht pathologischem Alkoholkonsum [63-65]. Nicht nur der Gesamtkrankenhausaufenthalt, sondern auch der Aufenthalt auf der Intensivstation verlängert sich [66]. Übergewichtige Patienten sind anfälliger für Infektionen, haben einen verlängerten Intensivstationsaufenthalt und eine erhöhte postoperative Mortalität. Der kausale Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhter Infektionsanfälligkeit ist bisher noch nicht eindeutig geklärt [67].

Auch präoperativer Stress zum Beispiel in Form von Schmerzen, gemessen anhand der numerischen analogen Schmerzskala (NAS), kann das Immunsystem beeinflussen. Es kommt es zu einer Suppression von proinflammatorischen Zytokinen, und das Risiko einer Infektion steigt [68, 69].

Die Narkoseklassen der American Society of Anesthesiologists (ASA) sind ebenfalls ein nicht außer Acht zu lassender Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Infektionen. Bei Patienten der ASA Klassen I und II treten seltener postoperative Wundinfektionen auf als bei Patienten mit den ASA Klassen III, IV oder höher [55, 70].

Die Operation an sich und das Ausmaß des Eingriffs haben ebenso Einfluss auf die veränderte postoperative Immunreaktivität [13].

Auch der Blutverlust und damit eventuell einhergehende Bluttransfusionen beeinflussen das Immunsystem und den postoperativen Verlauf. In bereits veröffentlichten Studien haben Patienten, die Bluttransfusionen erhalten haben, ein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen und eine verminderte Langzeitüberlebensrate [71, 72].

3.6. HLA-DR-Expression als prädiktiver Marker für eine postoperative Dysfunktion

Mit zunehmendem Verständnis der Pathophysiologie der postoperativen Immunsuppression werden Biomarker zur genauen Identifizierung des Immunstatus immer wichtiger. Das Verhältnis zwischen der HLA-DR-Expression auf Monozyten und

dem postoperativen Verlauf wird in den bisher veröffentlichten Studien kontrovers diskutiert und ist unklar.

Eine reduzierte HLA-DR-Expression wurde nach kardiopulmonalen [5], neurochirurgischen [73, 74] und visceralchirurgischen Operationen [75], nach Traumata [76], in der späten Phase der Sepsis [77] und bei septischem Schock [78] gefunden. Eine signifikante Abnahme der HLA-DR-Expression des Ausgangswerts ist mit dem gehäuften Auftreten postoperativer Infektionen und Sepsis assoziiert [5, 6, 8].

Ditschkowski M. et al. untersuchten Traumapatienten und konnten zeigen, dass Patienten nach schwerem Trauma und postoperativ entwickelter Sepsis eine niedrigere HLA-DR-Expression auf Monozyten zeigten als Patienten nach schwerem Trauma ohne Entwicklung einer Sepsis und nur leicht verletzte Patienten. Die postoperative HLA-DR-Expression auf Monozyten ist abhängig von der Schwere des Traumas. Am zweiten postoperativen Tag war der Vorhersagewert am größten. Die Messwerte sind nach dem stattgefundenen Trauma täglich dokumentiert bis zum achten postoperativen Tag und dann noch einmalig am 14. postoperativen Tag [38].

Wakefield C. H. et al. untersuchten Patienten nach großen chirurgischen Operationen. In beiden Gruppen fiel die HLA-DR-Expression am ersten postoperativen Tag im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant ab. Bei den Patienten, die postoperativ eine Sepsis entwickelten, wurden jedoch am ersten, dritten und fünften postoperativen Tag signifikant niedrigere HLA-DR-Werte gemessen als in der Gruppe ohne postoperative Infektionen [6].

Hensler T. et al. untersuchten Patienten nach visceralchirurgischen Eingriffen aufgrund maligner Erkrankungen und stellten fest, dass trotz verminderter HLA-DR-Expression auf Monozyten die Antigenpräsentation nicht eingeschränkt ist. Die HLA-DR-Expression wurde hier präoperativ, am ersten postoperativen Tag und am zweiten postoperativen Tag gemessen. Zusätzlich gab es noch eine gesunde Kontrollgruppe, um einen präoperativen Vergleich zu haben [43].

Kawasaki T. et al. untersuchten Patienten nach visceralchirurgischen Eingriffen wie einer partiellen Gastrektomie. Minimalwerte fanden sich unmittelbar postoperativ. Schon am ersten postoperativen Tag wurde wieder eine ansteigende HLA-DR-Expression beobachtet, und am siebten Tag nach der Operation wurde der Ausgangswert erreicht [79].

Tatsumi H. et al. untersuchten Patienten nach visceralchirurgischen Eingriffen auf Grund von malignen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts. Präoperativ war die

HLA-DR-Expression auf Monozyten im Vergleich zu gesunden Probanden gleich. Der postoperative Abfall am Tag eins war bei beiden Gruppen, sowohl bei der Gruppe mit postoperativen Infektionen als auch bei der Gruppe ohne postoperative Infektionen, gleich stark. Im Verlauf zeigte sich jedoch bei der Gruppe ohne postoperative Infektionen ein signifikant schnellerer Anstieg der HLA-DR-Expression als bei der Gruppe mit einer aufgetretenen Infektion. Die Messzeitpunkte wurden am ersten und siebten postoperativen Tag erhoben [41].

Im Widerspruch dazu stehen neuere publizierte Studien, die zeigen konnten, dass die Abnahme der HLA-DR-Expression während der ersten 24 Stunden postoperativ nicht prädiktiv für das Auftreten von Komplikationen während des postoperativen Verlaufs ist [80, 81].

Lukaszewicz A. C. et al. dokumentierten bei 72 Patienten, die länger als sieben Tage auf der Intensivstation lagen, die HLA-DR-Expression auf Monozyten und fanden heraus, dass vor allem der langsame Wiederanstieg der postoperativ abgefallenen HLA-DR-Werte entscheidenden Einfluss auf den postoperativen Verlauf hat. Nicht der absolute Wert, also der Abfall an sich, sondern der langsame Anstieg zum präoperativen Ausgangswert ist entscheidend für das Risiko, eine postoperative Infektion zu entwickeln [12].

4. FRAGESTELLUNG

Chirurgische Eingriffe führen zu einer Abnahme der HLA-DR-Expression in der frühen postoperativen Phase und können das Risiko, nach der Operation eine Infektion zu entwickeln, begünstigen [5-8, 41, 79, 80, 82, 83]. Die Operationszeit ist ein bedeutsamer Einflussfaktor auf die postoperative Immunreaktivität, und in bereits veröffentlichten Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Operationszeit und der Inzidenz postoperativer Infektionen festgestellt werden [13, 52-56].

Bislang gibt es keine klinischen Studien, die den Einfluss der Operationszeit auf die zellvermittelte Immunreaktivität, insbesondere auf die HLA-DR-Expression auf Monozyten, bei Patienten nach Pankreas- oder Ösophagusresektionen untersucht haben.

- Das primäre Ziel meiner Arbeit war es, den Einfluss der Länge der Operationszeit auf die postoperative HLA-DR-Expression auf Monozyten bei Pankreas- oder Ösophagusresektionen zu untersuchen.

- Das sekundäre Ziel meiner Arbeit war es, den Einfluss der Länge der Operationszeit auf die postoperative Infektionsrate und das SIRS zu untersuchen und somit die klinische Relevanz zu überprüfen.

5. PATIENTEN UND METHODEN

5.1. Genehmigung der Studie

Alle Untersuchungen meiner Arbeit fanden im Rahmen der Addiction Research Team- (ART-) VI-Studie („Einfluss einer postoperativen Vakzination oder von Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) bei immunsupprimierten Patienten nach Pankreas- oder Ösophagusresektion auf den Verlauf einer Immunsuppression und die postoperative Infektionsrate“) in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, mit Genehmigung der zuständigen Ethikkommission (Referenz-Nr.: ZS EK 15/287/08) statt. Die Arzneimittelzulassung erfolgte durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (Vorlagenummer PEI: 660). Die Studie ist bei den europäischen Behörden (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials: EudraCT 2007-003111-31) registriert. Die ART-VI-Studie ist eine monozentrische, prospektive, placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Pilotstudie im Paralleldesign (Klinische Prüfung nach AMG der Phase III).

Durchgeführt wurde die Studie unter Berücksichtigung der Regeln der Good Clinical Practice (GCP). Das Monitoring wurde vom Koordinationszentrum Klinische Studien Charité (KKS Charité) übernommen.

5.2. Patientenkollektiv

Es wurden im Zeitraum vom 26. 10. 2008 bis zum 16. 04. 2011 insgesamt 319 Patienten, die für eine elektive Pankreas- oder Ösophagusresektion geplant waren, gescreent. Hiervon wiesen 256 Patienten Ausschlusskriterien auf, sodass nur 81 Patienten eingeschlossen werden konnten. Von diesen 81 Patienten hatten 63 Patienten einen HLA-DR-Wert ≤ 10.000 AG/M und wurden somit in die ART-VI-Studie eingeschlossen und randomisiert. Nachträglich mussten zwei Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen werden, da ein Patient versehentlich vom Pflegepersonal entblindet wurde (aus der Placebogruppe) und der zweite Patient in weniger als 24 Stunden nach Gabe der Prüfmedikation verstarb (Drop out). Der Todesfall stand in

keinem Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation, und die Zuordnung wurde nicht vorzeitig entblindet.

Zusätzlich gab es 18 Patienten, die am ersten postoperativen Tag eine HLA-DR-Expression > 10.000 AG/M hatten. Diese Patienten wurden im Rahmen einer klinikinternen Studie weiter betreut.

In meiner Auswertung wurden ausschließlich die Placebogruppe (n=21) und die Patienten mit einer HLA-DR-Expression > 10.000 AG/M (n=18) berücksichtigt. Dieses Patientenkollektiv von insgesamt 39 Patienten wurde in zwei Gruppen anhand der Operationszeit eingeteilt. Die Patienten der Gruppe 1 wurden weniger als 300 Minuten operiert (n=20), und die der Gruppe 2 wurden mindestens 300 Minuten operiert (n=19).

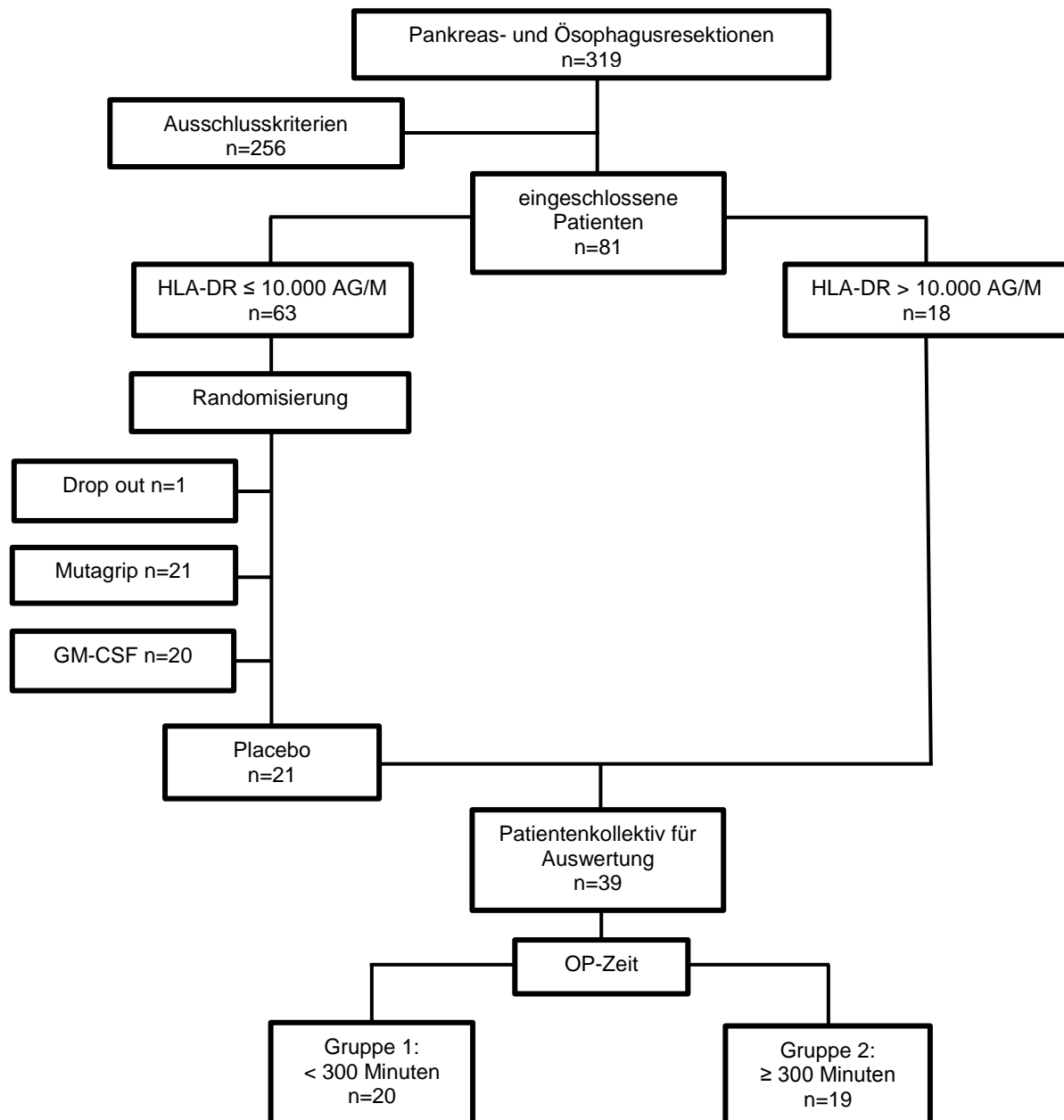


Abb. 3: Randomisierung der Patienten

5.2.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien umfassten Patienten älter als 18 Jahre, die sich einer elektiven Pankreas- oder Ösophagusresektion unterzogen. Neben einer ausführlich durchgeführten Patientenaufklärung musste eine schriftliche Einwilligung (laut AMG §40 (1) 3b) vorliegen. Bei Frauen musste eine bestehende Schwangerschaft mittels β -HCG

im Urin ausgeschlossen werden, und sie mussten eine hocheffektive Kontrazeption (definiert als Pearl Index < 1) nachweisen oder anamnestisch länger als zwei Jahre postmenopausal sein. Die Studienteilnehmer durften an keiner anderen Studie nach dem AMG einen Monat vor Studieneinschluss und während der gesamten Studie teilnehmen.

Ausschlusskriterien waren eine nachgewiesene Infektion in den letzten sieben Tagen vor der Operation, eine bekannte Hepatitis B- oder C-Infektion oder ein positiver Labortest im Rahmen des Screenings, eine angeborene oder erworbene Bluterkrankung, eine Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage, eine Leukämie, eine bekannte HIV-Infektion oder ein positiver Labortest im Rahmen des Screenings, eine Allergie auf einen der arzneilich wirksamen oder sonstigen Bestandteile beziehungsweise auf einen der möglichen Produktionsrückstände der genannten Prüfpräparate, Autoimmunerkrankungen, die Einnahme von Immunsuppressiva bis zu vier Wochen vor Studieneinschluss, nicht therapierte Herzrhythmusstörungen, eine instabile Angina pectoris, symptomatische angeborene Herzfehler und Thrombosen oder thrombembolische Ereignisse in der klinischen Vorgeschichte. Die Patienten durften keine Mitarbeiter der Charité sein und durften auch nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht sein (laut AMG §40 (1) 4). Es wurden zudem nur Patienten eingeschlossen, die mehr als 50 Kilogramm wogen, nicht stillten und am Tag vor der Operation (BE 0) folgende Kriterien erfüllten:

Thrombozyten	≤ 100.000/μl
Neutrophile	≤ 1.500/μl
Hämoglobin	≤ 8g/dl
Bilirubin	> 2g/dl
Kreatinin	> 1,5g/dl
ASAT/ALAT	> 90U/l

Des Weiteren durften die Patienten postoperativ kein Verum verabreicht bekommen. Sie durften also nur der Placebo- oder der klinikinternen Kontrollgruppe angehören.

5.3. Behandlung der Patienten

Vor und während der Operation sowie im postoperativen Verlauf wurden alle Studienpatienten nach den Standards der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, behandelt. Die Pankreas- und Ösophagusresektionen wurden von Ärzten der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Standort Charité, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt.

5.3.1. Pankreasresektion

Prämedikation

- Anamnese bezüglich Magenausgangsstenose erheben
- chronische Pankreatitiden sind häufig mit chronischen Schmerzen und mit Alkoholkrankheit assoziiert
- Midazolam p.o.; gegebenenfalls Aspirationsprophylaxe mit Ranitidin und Metoclopramid
- Aufklärung: PDK, ZVK

Narkoseeinleitung

- Patientenidentifizierung
- Anschluss des Monitorings und Legen eines peripheren Zugangs am Arm
- Infusionsbeginn
- PDK-Anlage im Sitzen, Testdosis 3 ml Bupivacain 0,5%
- Fentanyl 1-2 µg/kg KG
- Thiopental 3-5 mg/kg KG im Bolus, evtl. Etomidate 0,15-0,3 mg/kg KG
- Rocuronium 0,6 mg/kg KG, gegebenenfalls RSI mit Succinylcholin
- Intubation
- Magensonde nasal legen
- ZVK-Anlage V. jugularis interna
- Gabe des Antibiotikums
- Legen eines zweiten peripheren Zugangs

- Anlage Blasenkatheter
- Augenschutz

Narkoseführung

- Balancierte Anästhesie mit Desfluran in O₂-Luft-Gemisch
- Beatmung: O₂/Luft-Gemisch, FiO₂: 0,5-0,8, $e_t\text{CO}_2$: 35-45 mmHg, PEEP 5 mm H₂O

kombiniert mit

- PDA: [Ropivacain 0,2% mit Sufentanil 1 µg/ml] 6-8 ml Bolus, dann kontinuierliche Laufrate 6-8 ml/h
- Relaxierung nach Bedarf mit Rocuronium
- Wiederholung der AB-Prophylaxe nach 3 Stunden

Postoperatives Management

- Extubation anstreben
- postoperativ Verlegung auf Intermediate Care Station, ITS oder PACU

Diagnostik/Labor

- Standardlabor
- Spezielles Labor:
direkt post-op: Lipase, Protein
1. post-op Tag: Lipase, Protein, Albumin, AST, ALT, Bilirubin, AP, γGT
2. post-op Tag: Lipase, Bilirubin (nach Sekretbefund) aus Easy Flow
(und zugleich aus Serum): Amylase
- Röntgen Thorax nach ZVK-Anlage

Monitoring

- Standardmonitoring + invasive Blutdruckmessung + ZVD

Standardtherapie

- Sandostatin 3x 100 µg s.c. zur Hemmung der Pankreas-Sekretion nach Rücksprache mit dem Operateur
- BZ-Kontrollen, strenge Insulintherapie (besonders bei Pankreatektomie)

- OP-Tag:
Anlage Ernährungssonde/Frekasonde intraoperativ
Lagekontrolle im Röntgenbild des Thorax
initial 25 ml/h Fresubin über Sonde, wenn Ernährungssonde distal der Anastomose
- ab 1. Post-op Tag:
Fresubin auf 1 kcal/kg/h steigern
- 5. Tag post-op nach Pankreaticogastrostomie Anastomosendarstellung mit Gastrografin am Magenplatz, bis dahin Magensonde sichern und tief hängen
- bei Pankreatikojejunostomie: besondere Gefahr der Anastomoseninsuffizienz
- Abführen: täglich Klysma, frühestens ab 3. post-op Tag durch Einlauf unterstützen; medikamentöse Stimulation nur in Rücksprache mit Operateur

5.3.2. Ösophagusresektion

Prämedikation

- Midazolam p.o.; gegebenenfalls Aspirationsprophylaxe mit Ranitidin und Metoclopramid
- Aufklärung: PDK, ZVK

Narkoseeinleitung

- Patientenidentifizierung
- Legen eines peripheren venösen Zugangs und Infusionsbeginn
- Anschluss des Monitorings
- PDK-Anlage:
Th 5/6 / Th 6/7 bei thorakaler Resektion
Th 6/7 / Th 8/9 bei abdominaler Resektion
- Fentanyl 0,15-0,2 mg
- Propofol 2 mg/kg KG
- Rocuronium 0,6 mg/kg KG
- Intubation (bei DLT die Tubuslage fiberoptisch prüfen)

- TIVA starten mit Propofol 5-10 mg/kg KG/h + Fentanyl je 0,1-0,15 mg nach Bedarf
- Arteriellen Zugang nach Narkoseeinleitung: (A. radialis sinistra), gegebenenfalls Anlage in Lokalanästhesie
- ZVK-Anlage nach Narkoseeinleitung in die V. jugularis interna dextra
- PDK vor Lagerung des Patienten im Saal anspritzen: Bolusapplikation von 4-8 ml der Stammlösung (Ropivacain 0,2% + Sufentanil 1 µg/ml) via PDK, anschließend kontinuierliche Gabe mit 6-8 (10) ml/h
- Magensonde transnasal platzieren, endgültige Positionierung erfolgt intraoperativ nach Kontrolle durch Operateur
- Blasenkatheteranlage
- Augenschutz (Augensalbe, vollständiger Lidschluß)

Narkoseführung

- Beatmung: O₂/Luft-Gemisch, FiO₂: 0,5-0,8, etCO₂: 35-45 mmHg, PEEP 5-8 mm H₂O
- bei 2-Lungenventilation AZV 6-8 ml/kg KG
- bei 1-Lungenventilation FiO₂ zunächst 1,0; dann nach BGA ggf. reduzieren
- AZV 6-8 ml/kg KG, auf Normokapnie achten, gegebenenfalls drucklimitierte Beatmung PIP ≤ 30 cm H₂O
- TIVA-PDA: Propofol initial 10 mg/kg KG/h, dann stufenweise Reduktion bis mindestens 5 mg/kg KG/h; bei Manipulation an der Nase, zum Beispiel Platzierung der Magensonde zusätzliche Gabe von Fentanyl
- PDA: Ropivacain (0,2% + Sufentanil 1µg/ml) über PDK mit 6-8 (10) ml/h
- Muskelrelaxantiengabe: Rocuronium nach Relaxometrie
- Magensondenposition und Dichtigkeitstest mit Methylenblau nach Absprache mit dem Operateur

Postoperatives Management

- Extubation anstreben
- postoperative Überwachung auf der Intensivstation
- effektive Schmerztherapie (PDK oder PCA)
- Lage der Thoraxdrainage festhalten und der ITS übergeben

Diagnostik/Labor

- Standardlabor + Spezielles Labor: Kolloidosmotischer Druck
- Röntgen Thorax

Monitoring

- Standardmonitoring + invasive Blutdruckmessung + ZVD

Standardtherapie/Management

- restriktive Volumentherapie (Lungenödem/Pleuraergüsse durch Unterbrechung der ösophagealen Lymphbahnen), aber Normovolämie (ITBV-Ziel 800-900)
- OP-Tag:
Enterale Frühernährung über intraoperativ platzierte jejunale Ernährungssonde (z.B. Freka Sonde) nach Absprache mit dem Operateur, Lagekontrolle im Röntgenbild des Thorax
Initial 25 ml/h Fresubin über Sonde, wenn Ernährungssonde distal der Anastomose (Rücksprache mit dem Operateur)
- am 5. post-op Tag Anastomosendarstellung mit Gastrografin am Magenplatz; bis dahin Magensonde sichern + auf Ablauf (Schienung der Anastomose); absolute orale Nahrungskarenz
- CAVE: Schluckstörungen/Mikroaspirationen vor allem bei kollaren Anastomosen
- Abführen:
tgl. Klyisma; wenn kein spontaner Stuhlgang frühestens ab 3. post-op Tag durch Einlauf unterstützen; medikamentöse Stimulation nur in Rücksprache mit dem Operateur
- häufig Schulterschmerzen durch intraoperative Lagerung; durch PDK nicht erfasst
- regelmäßige Röntgen Thorax Kontrollen; hohes Risiko für Belüftungsstörungen und Pneumonien
- Clonidin-Perfusor mit OP-Beginn, falls kein PDK
- CAVE: Delirprophylaxe erforderlich
Vegetative Symptomatik: Clonidin (30-90 µg/h)
Halluzinatorische Symptomatik: Haloperidol i.v.

Angstsymptomatik: Benzodiazepin (zum Beispiel Tavor i.v.)

5.3.3. Studienprotokoll

5.3.3.1. Intraoperatives Protokoll

Die Operationszeit war definiert als Schnitt-Naht-Zeit und wurde während der jeweiligen Operation gemessen.

5.3.3.2. Postoperatives Protokoll

Blutentnahmen

Den Studienpatienten wurden insgesamt sechs Blutproben von je ca. 2ml (EDTA-Vollblut) zur HLA-DR-Bestimmung abgenommen. Zusätzlich wurde jeweils ein Differentialblutbild erstellt, und die Infektparameter wurden bestimmt. Die erste Blutentnahme erfolgte vor der Operation auf Normalstation oder spätestens vor der Narkoseeinleitung. An den postoperativen Tagen eins bis fünf wurde das Blut um 8.00 Uhr auf der Intensiv- oder Normalstation entnommen. Im Anschluss an die Blutentnahmen erfolgte stets die Weiterverarbeitung der Blutproben innerhalb von vier Stunden durch das Labor des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité. Der Transport des Bluts erfolgte bei Raumtemperatur.

Visiten

Es erfolgte während der Visiten am ersten bis neunten postoperativen Tag eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung. Die Ergebnisse und Beobachtungen wurden in dem für die Studie erstellten Case Record Form (CRF) dokumentiert. Aufgetretene Infektionen wurden anhand klinischer Symptome, laborchemischer Parameter und weiteren Zusatzuntersuchungen wie beispielsweise Röntgenbefunden diagnostiziert.

Am neunten postoperativen Tag fand im Rahmen unserer letzten Visite eine Abschlussuntersuchung statt.

5.3.4. Postoperative Komplikationen

SIRS (systemic inflammatory response syndrome)

Postoperativ kann es zu einem Ungleichgewicht bei der Ausschüttung pro- und anti-inflammatorischer Zytokine kommen, wodurch eine systemische Inflammation entsteht, die man als SIRS bezeichnet. [84] Definiert ist ein SIRS als Änderung der klinischen Parameter Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytenzahl. Entsprechend der Definition wurde ein SIRS diagnostiziert, wenn zwei oder mehr der folgenden Symptome bestanden [36]:

- Körpertemperatur > 38°C oder < 36°C
- HF > 90/min
- Atemfrequenz > 20/min oder $p_a\text{CO}_2$ < 32 mmHg
- Leukozyten > 12.000/ μl oder < 4.000/ μl oder > 10% unreife Formen (stabförmige Granulozyten).

Für die Diagnose postoperativ aufgetretener Infektionen wurden die Centre for Disease Control and Prevention (CDC)-Kriterien für nosokomiale Infektionen herangezogen [85]. Grundlage der Diagnosestellung waren klinische Befunde und Ergebnisse laborchemischer Untersuchungen.

Postoperative Pneumonie

Eine Pneumonie wurde diagnostiziert, wenn ein Röntgenthorax-Befund mit typischen pneumonischen Infiltraten vorlag und folgende Kriterien erfüllt waren:

- Leukozytose > 12.000/ μl oder Leukopenie < 4.000/ μl und/oder Fieber > 38°C und/oder Verwirrtheit ohne andere Ursache und mindestens zwei der folgenden Kriterien:
 - neues Auftreten von purulentem Sputum oder Trachealsekret
 - neuer zunehmender Husten, Dyspnoe oder Tachypnoe
 - typische Auskultationsbefunde
 - erhöhter Sauerstoffbedarf

Postoperative Wundinfektionen

Kam es zu einer Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation und traf eines der folgenden Kriterien zu:

- eitrige Sekretion

- kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebekultur
- Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung (Zeichen einer Entzündung)
- Diagnose des behandelnden Arztes

wurde eine postoperative Wundinfektion diagnostiziert.

Waren Haut und subkutanes Gewebe betroffen, wurde die Diagnose einer oberflächlichen Wundinfektion gestellt. Waren auch tiefere Schichten wie Faszie und Muskelgewebe betroffen, galt die Infektion als eine tiefe Wundinfektion.

Postoperative Harnwegsinfektion

Folgende Symptome mussten beobachtet werden:

- Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$, erhöhte Miktionsfrequenz, Harndrang, Dysurie oder suprapubische Missempfindungen und zusätzlich:
- positive Urinkultur mit mindestens 10^5 Kolonien je ml Urin und nicht mehr als 2 Spezies von Mikroorganismen oder alternativ:
- positiver Harnteststreifen für Leukozytenesterase oder Nitrit oder Pyurie oder Gramfärbung mit Nachweis von Mikroorganismen oder zwei Urinkulturen mit gleichem Uropathogen mit $> 10^2$ Kolonien je ml Katheterurin oder $< 10^5$ einzelne Uropathogene bei antimikrobieller Therapie oder Diagnose des behandelnden Arztes und Beginn einer entsprechenden antimikrobiellen Therapie.

Postoperative Sepsis

Eine Sepsis wurde entsprechend den Kriterien der „Society of Critical Care Medicine Consensus Conference“ diagnostiziert [36]:

- Atemfrequenz: $> 20/\text{min}$ oder $p_a\text{CO}_2 < 32\text{mmHg}$ oder mechanische Ventilation
- Herzfrequenz: $> 90/\text{min}$ ohne β -Blockade
- Körpertemperatur: $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- Leukozytenzahl: $> 12000/\text{mm}^3$ oder $< 4000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ unreife Neutrophile
- Systemische Toxizität oder schlechte Organperfusion mit zwei oder mehr charakteristischen Merkmalen:

Akutes Nierenversagen (Oligurie $< 0,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), erhöhtes Plasmalaktat ($> 1,8 \text{ mmol/l}$), CI $> 4,0 \text{ l/min}$ mit SVR $< 800 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, Metabolische Azidose ($\text{pH} < 7,3$ oder Basendefizit > 5), Arterielle Hypoxie: $p_a\text{O}_2 < 75 \text{ mmHg}$ ($< 10 \text{ kPa}$),

Thrombozytenabfall innerhalb der letzten 24 Stunden ohne anderweitige Erklärung (<100000/ml oder Abfall von 50% vom Ausgangswert), abnorme Gerinnungswerte innerhalb der letzten 24 Stunden ohne anderweitige Erklärung (Quick > 1,5 oder PTT > 1,2*Kontrollwert), plötzlicher Abfall des Glasgow-Coma-Scale, Hypotension (Systolischer Blutdruck < 90 mmHg; anhaltender Blutdruckabfall von 40 mmHg mit entsprechendem Flüssigkeitsbedarf ohne Antihypertensiva; Therapie mit Vasopressoren, um den Blutdruck über 90 mmHg zu halten), und die Diagnose Sepsis musste mit dem klinischen Bild vereinbar sein.

5.4. Labor

5.4.1. Entnahme der Blutproben

- präoperativ (OD)
- am 1. postoperativen Tag (POD1)
- am 2. postoperativen Tag (POD2)
- am 3. postoperativen Tag (POD3)
- am 4. postoperativen Tag (POD4)
- am 5. postoperativen Tag (POD5)

Die Weiterverarbeitung der Blutproben erfolgte immer direkt im Anschluss an die Abnahme durch das Labor des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité.

5.4.2. Quantifizierung der monozytären HLA-DR-Expression

Zu 50 µl EDTA-Vollblut wurden 20 µl Antikörpergemisch gegeben. Das Antikörpergemisch bestand aus monoklonalen anti-HLA-DR-Antikörpern, die mit dem Farbstoff Phycoerythrin (PE) konjugiert waren, und anti-CD14-Antikörpern, die mit dem Farbstoff Peridin Chlorophyll (PerCP - Cy 5.5) konjugiert waren (Quantibrite™, Becton Dickinson Biosciences, San Jose, USA).

Des Weiteren schlossen sich folgende Arbeitsschritte an:

- Vortexen
- 30 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln
- Vortexen
- Zugabe von 500 µl FACS-Lyselösung (Becton Dickinson)
- 15 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln
- Zentrifugation bei 250 g für 5 Minuten
- Überstand auf ein Restvolumen von etwa 100 µl absaugen
- Vortexen
- Zugabe von 1 ml FACS Puffer (4° C)
- Zentrifugation bei 250 g für 5 Minuten
- Überstand auf ein Restvolumen von etwa 100 µl absaugen

Nach dieser Prozedur war die Probe nun messbereit.

Durchflusszytometrie (fluorescence-activated cell sorter, FACS)

Die Quantifizierung der monozytären HLA-DR-Expression erfolgte durch das Labor des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité an einem FACS-Calibur-Zytometer (Becton Dickinson). Zu Beginn erfolgt die Quantifizierung der Monozyten mittels Durchflusszytometrie anhand der CD14 exprimierenden Leukozyten. Das Prinzip der HLA-DR-Quantifizierung auf Monozyten beruht auf der Erstellung einer Eichkurve mittels Quantibrite™ PE-Beads (PE:Phycoerythrin) und der Färbung von HLA-DR-Antigenen mit anti-HLA-DR-Antikörpern, die in einem Verhältnis 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). Der Interassay-Variationskoeffizient liegt bei dieser Messung unter 4%, wenn die Untersuchungen im gleichen Labor durchgeführt werden [11].

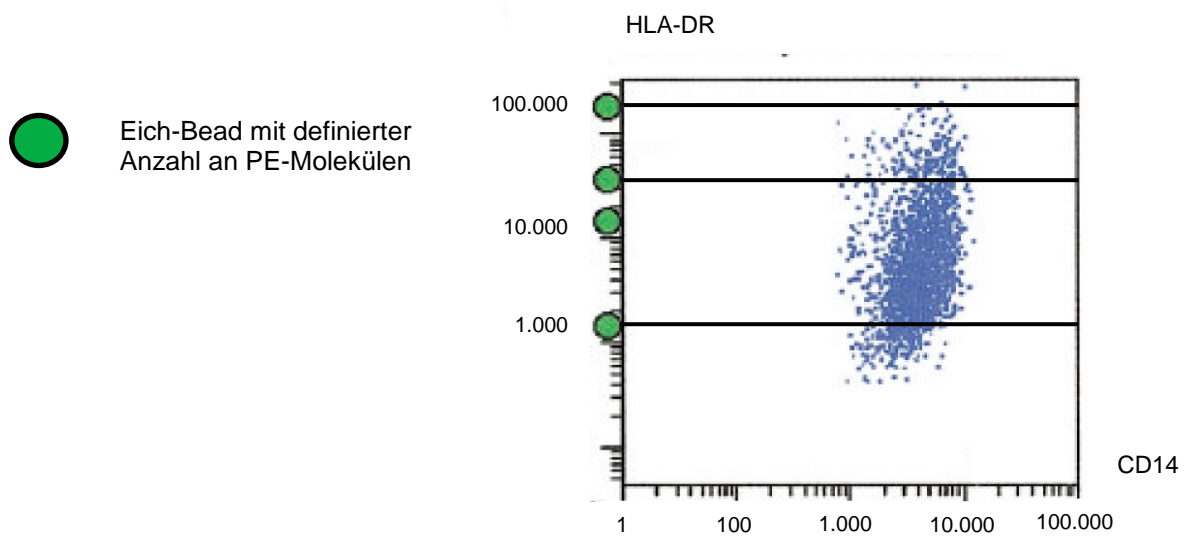


Abb. 4: Streudiagramm CD14⁺ Leukozyten (Monozyten) / HLA-DR-Expression [5]

5.5. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der SOSTANA GmbH unter der Geschäftsleitung von Prof. Dr. rer. nat. habil. K.-D. Wernecke.

Alle Zielgrößen (primäre und sekundäre) wurden zunächst mit Methoden der exploratorischen Datenanalyse untersucht und deskriptiv ausgewertet. Die Daten sind als statistische Maßzahlen wie Mittelwert und Standardabweichung (metrisch skalierte und normalverteilte Merkmale), Median und Interquartilsdifferenz (kategoriale und nicht normalverteilte metrische Merkmale) beziehungsweise Häufigkeiten und Proportionen (qualitative Merkmale) dargestellt. Im Rahmen der explorativen Analyse erfolgte ebenfalls die Überprüfung der Strukturgleichheit (Homogenität) der Behandlungsgruppen und die Prüfung der Verteilungen auf Normalität. Ein eventueller Unterschied in den Behandlungsgruppen wurde wegen möglicher Abweichungen von der Normalverteilung als Differenztest über den nichtparametrischen Mann-Whitney U-Test analysiert. Paarvergleiche wurden ebenfalls nichtparametrisch mit dem Wilcoxon-Test ausgewertet. Sämtliche Tests wurden wegen der geringen Stichprobenumfänge, Unbalanziertheit oder nur spärlich besetzten Kontingenztafeln als exakte Tests verwendet. Klinische Parameter, die in einem Zeitverlauf gemessen wurden, wurden mit Hilfe einer multivariaten nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten in einem

zweifaktoriellen Design (1. Faktor (unabhängig): Behandlung, 2. Faktor (abhängig): zeitliche Wiederholungen) analysiert. In der nichtparametrischen longitudinalen Analyse werden folgende Hypothesen getestet:

1. Unterschiede zwischen den Gruppen (über die Zeit) [gruppe]
2. Systematische Änderungen in der Zeit (über alle Gruppen) [zeit]
3. Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschieden und Zeit [gruppe*zeit], das heißt waren Gruppenunterschiede in speziellen Zeitabschnitten besonders ausgeprägt
4. Systematische Änderungen in der Zeit für jede Gruppe einzeln [ANOVA]

Nach dem globalen Testen dieser Hypothesen wurden explorative post-hoc-Analysen durchgeführt, um univariate Unterschiede in ausgewählten Zeitpunkten herauszufinden (Mann-Whitney-Tests). Sämtliche Tests wurden zweiseitig mit einem Fehler 1. Art $\alpha = 5\%$ durchgeführt. Die erzielten p-Werte für alle Endpunkte verstehen sich als explorativ, das heißt sie lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Aus diesem Grund erfolgte keine α -Adjustierung für multiples Testen.

Die Auswertung erfolgt mithilfe des Statistik Programm-Pakets IBM© SPSS© Statistics, Version 20, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., an IBM Company und SAS, Version 9.1, Copyright © by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA.

6. ERGEBNISSE

6.1. Basischarakteristika

Um die Vergleichbarkeit der systematisch (nach der OP-Zeit) ausgewählten Gruppen zu zeigen, wurden wichtige, für die gewählte Zielgröße postoperative HLA-DR-Expression relevante klinische Parameter untersucht.

	Gruppe 1: OP-Zeit < 300 Minuten (n=20)	Gruppe 2: OP-Zeit ≥ 300 Minuten (n=19)	p-Wert
Alter [Jahre]	65,5 (56,0-73,8)	64,0 (55,0-69,0)	0,663
Geschlecht (W/M)	11 (55%) / 9 (45%)	7 (36,8%) / 12 (63,2%)	0,256
Body mass index [kg/m²]	24,5 (23,5-26,9)	26,4 (23,4-28,9)	0,084
Raucher/Nichtraucher/ Nieraucher	6 (30%), 8 (40%), 6 (30%)	8 (42,1%), 5 (26,3%), 6 (31,6%)	0,621
Aktive Raucher	6 (30%)	8 (42,1%)	0,431
ASA I/II/III/IV	1/16/3/0	0/12/7/0	0,207
AUDIT	0 (0-2)	3 (0-6)	0,017*
NAS in Ruhe	0 (0-2,8)	0 (0-2)	0,687
NAS bei Belastung	0 (0-3)	0 (0-2)	0,789
OP-Art (P/Ö)	15 (75%) / 5 (25%)	7 (36,8%) / 12 (63,2%)	0,016*
Blutverlust [ml]	350 (200-880)	800 (450-1150)	0,077

Tab. 1: Klinisch-demografische Ausgangsparameter

Die Ergebnisse sind als Median (25er bis 75er Perzentile) oder als Zahl (Häufigkeit in Prozent) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf den Chi-Quadrat-Test oder den Mann-Whitney-U-Test.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im AUDIT ($p=0,017$) und in der OP-Art ($p=0,016$), auf die wir in der Folge eingehen werden.

6.2. Primärziel

6.2.1. HLA-DR-Expression bei Pankreas- und Ösophagusresektionen

	Gruppe 1: OP-Zeit < 300 Minuten (n=20)	Gruppe 2: OP-Zeit ≥ 300 Minuten (n=19)	p-Wert
HLA-DR am OD	38.562 (32.970-46.171)	37.400 (29.588-45.366)	0,593
HLA-DR am POD1	10.202 (7.212-12.505)	8.437 (5.662-10.612)	0,068
HLA-DR am POD2	7.941 (5.670-10.676)	6.900 (5.043-8.042)	0,099
HLA-DR am POD3	10.173 (7.441-15.973)	7.131 (5.720-8.797)	0,016*
HLA-DR am POD4	13.620 (9.800-18.759)	8.268 (4.830-10.853)	0,003*
HLA-DR am POD5	14.522 (10.653-20.364)	9.278 (5.682-13.491)	0,004*

Tab. 2: HLA-DR-Expression im Gruppenvergleich bei Pankreas- und Ösophagusresektionen in den einzelnen Zeitpunkten

Die Ergebnisse sind als Median (25er bis 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf den Mann-Whitney-U-Test.

Bei Pankreas- und Ösophagusresektionen zeigten sich für POD 3 bis POD 5 ($p=0,016$, $p=0,003$, $p=0,004$) signifikante Unterschiede bezüglich der HLA-DR-Expression zwischen den beiden Operationszeit-Gruppen. Zusätzlich lässt sich am POD 1 die deutliche Tendenz ($p=0,068$) erkennen, dass die länger operierten Patienten eine niedrigere HLA-DR-Expression aufweisen als die kürzer operierten Patienten.

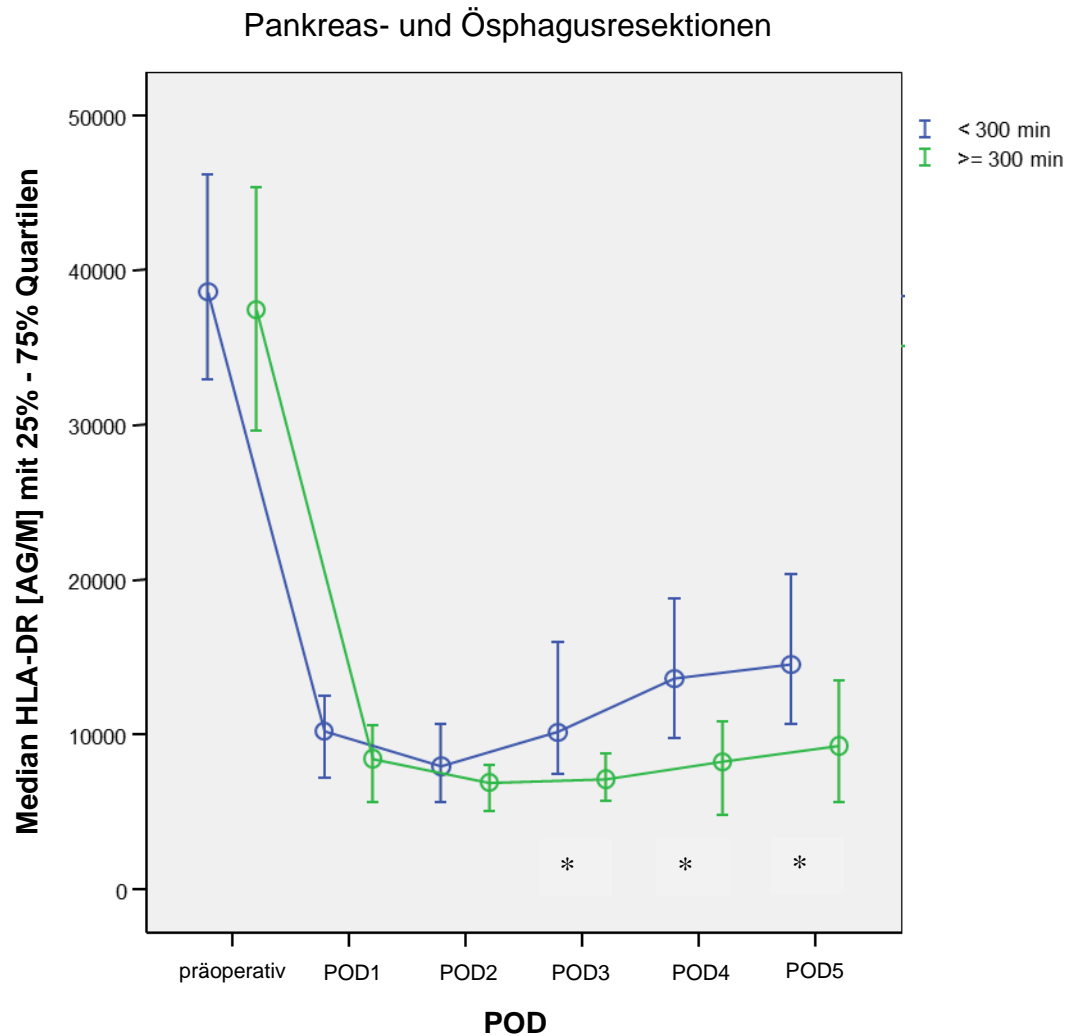


Abb. 5: HLA-DR-Expression der beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf bei Pankreas- und Ösophagusresektionen (Median mit 25%-75% Perzentilen)

6.2.1.1. Multivariate Varianz- und Kovarianzanalyse

Multivariate nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten (MANOVA)

Die auch als multivariate nichtparametrische Varianzanalyse (MANOVA) für Messwiederholungen bezeichnete Analyse für longitudinale Daten zeigte, dass es bei der postoperativen HLA-DR-Expression signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab ($p=0,006$). Außerdem zeigte die HLA-DR-Expression über die Tage einen signifikanten systematischen Zeiteinfluss ($p < 0,0001$). Signifikante Wechselwirkungen

($p = 0,028$) weisen darauf hin, dass ab POD3 die HLA-DR-Expression für die Gruppe < 300 min stärker ansteigt als für die der Vergleichsgruppe.

	p-Wert
Gruppe Operationszeit	0,00619*
Zeit	< 0,0001*
Gruppe Operationszeit*Zeit	0,02789*

Tab. 3: Multivariate nichtparametrische Varianzanalyse

Multivariate nichtparametrische Kovarianzanalyse für longitudinale Daten (MANCOVA)

Um darüber hinaus den Einfluss der Baseline-Messung (HLA-DR am OD) in der Analyse zu berücksichtigen, wurde eine multivariate nichtparametrische Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit der Baseline als Kovariate durchgeführt. Auch in der Kovarianzanalyse (MANCOVA) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,007$). Über die unterschiedlichen Untersuchungstage zeigte sich ebenfalls wieder ein signifikanter systematischer Zeiteinfluss in der HLA-DR-Expression ($p < 0.0001$). Wechselwirkungen konnten jedoch nicht nachgewiesen werden ($p=0,169$).

	p-Wert
Gruppe Operationszeit	0,0069667*
Zeit	< 0,0001*
Gruppe Operationszeit*Zeit	0,1693155

Tab. 4: Multivariate nichtparametrische Kovarianzanalyse

6.2.2. HLA-DR-Expression bei den Pankreasresektionen

Um die signifikanten Unterschiede in der OP-Art (vgl. Abschnitt 5.1) zwischen den Vergleichsgruppen zu berücksichtigen, haben wir separate Auswertungen für Pankreas- bzw. Ösophagusresektion durchgeführt.

	Gruppe 1: OP-Zeit < 300 Minuten (n=15)	Gruppe 2: OP-Zeit ≥ 300 Minuten (n=7)	p-Wert
HLA-DR am OD	37.446 (31.773-46.171)	37.400 (32.250-50.964)	0,765
HLA-DR am POD1	10.087 (6.586-11.996)	9.013 (6.756-11.323)	0,606
HLA-DR am POD2	8.221 (5.670-10.398)	7.126 (4.891-8.042)	0,285
HLA-DR am POD3	10.456 (8.230-15.973)	8.057 (6.729-11.902)	0,176
HLA-DR am POD4	13.620 (11.109-20.000)	9.939 (4.830-16.848)	0,024*
HLA-DR am POD5	14.931 (12.206-20.654)	12.834 (4.944-13.953)	0,028*

Tab. 5: HLA-DR-Expression im Gruppenvergleich bei den Pankreasresektionen in den einzelnen Zeitpunkten

Die Ergebnisse sind als Median (25er bis 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf den Mann-Whitney-U-Test.

Bei den Pankreasresektionen zeigte sich am vierten und fünften postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Operationszeit-Gruppen (p=0,024 und p=0,028).

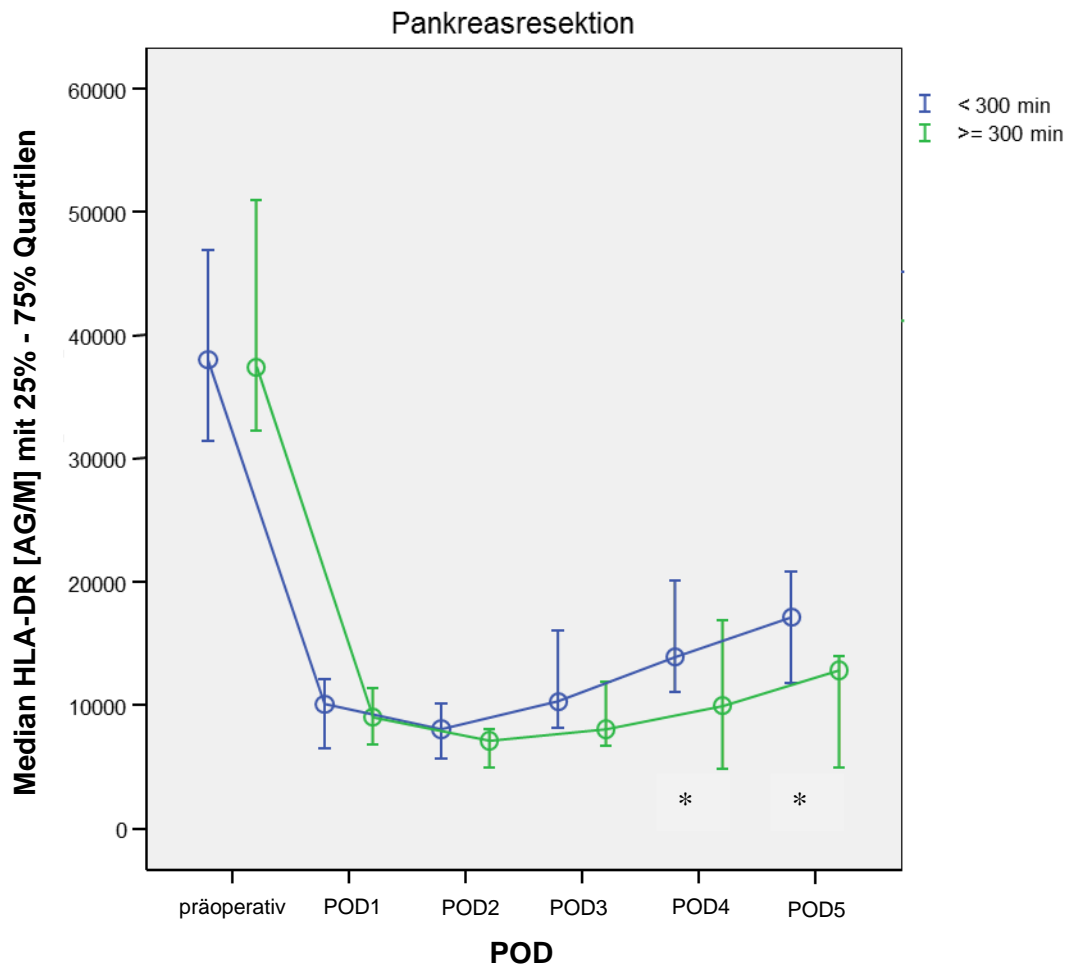


Abb. 6: HLA-DR-Expression der beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf bei Pankreasresektionen (Median mit 25%-75% Perzentilen)

6.2.2.1. Multivariate Varianz- und Kovarianzanalyse

MANOVA

Bei der multivariaten nichtparametrischen Varianzanalyse (MANOVA) für Messwiederholungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der postoperativen HLA-DR-Expression zwischen den beiden Gruppen bei den Pankreasresektionen ($p=0,097$). Über die Untersuchungstage OD bis POD5 zeigte die HLA-DR-Expression aber einen signifikanten systematischen Zeiteinfluss ($p < 0.0001$). Es bestanden keine Wechselwirkungen ($p=0,054$).

	p-Wert
Gruppe Operationszeit	0,09737
Zeit	< 0,0001*
Gruppe Operationszeit*Zeit	0,05366

Tab. 6: Multivariate nichtparametrische Varianzanalyse

MANCOVA

In der multivariaten nichtparametrischen Kovarianzanalyse (MANCOVA) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,042$). Über die unterschiedlichen Untersuchungstagen zeigte sich wieder ein signifikanter systematischer Zeitverlauf in der HLA-DR-Expression ($p=0,002$). In speziellen Zeitabschnitten war die HLA-DR-Expression nicht signifikant unterschiedlich, das heißt es gab keine Wechselwirkungen ($p=0,195$).

	p-Wert
Gruppe Operationszeit	0,0422013*
Zeit	0,001706*
Gruppe Operationszeit*Zeit	0,1950177

Tab. 7: Multivariate nichtparametrische Kovarianzanalyse

6.2.3. HLA-DR-Expression bei den Ösophagusresektionen

	Gruppe 1: OP-Zeit < 300 Minuten (n=5)	Gruppe 2: OP-Zeit ≥ 300 Minuten (n=12)	p-Wert
HLA-DR am OD	40.836 (35.654-48.052)	36.132 (28.366-41.445)	0,292
HLA-DR am POD1	11.797 (8.208-13.500)	7.802 (5.508-9.927)	0,045*
HLA-DR am POD2	6.222 (5.322-11.160)	6.698 (5.072-7.981)	0,598
HLA-DR am POD3	8.024 (6.290-13.372)	7.104 (4.507-8.349)	0,292
HLA-DR am POD4	9.080 (6.560-15.296)	8.056 (4.477-9.807)	0,343
HLA-DR am POD5	9.195 (6.308-16.613)	8.975 (6.021-12.891)	0,716

Tab. 8: HLA-DR-Expression im Gruppenvergleich bei den Ösophagusresektionen
in den einzelnen Zeitpunkten

Die Ergebnisse sind als Median (25er bis 75er Perzentile) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf den Mann-Whitney-U-Test.

Bei den Ösophagusresektionen konnte ein signifikanter Unterschied am ersten postoperativen Tag beobachtet werden ($p=0,045$).

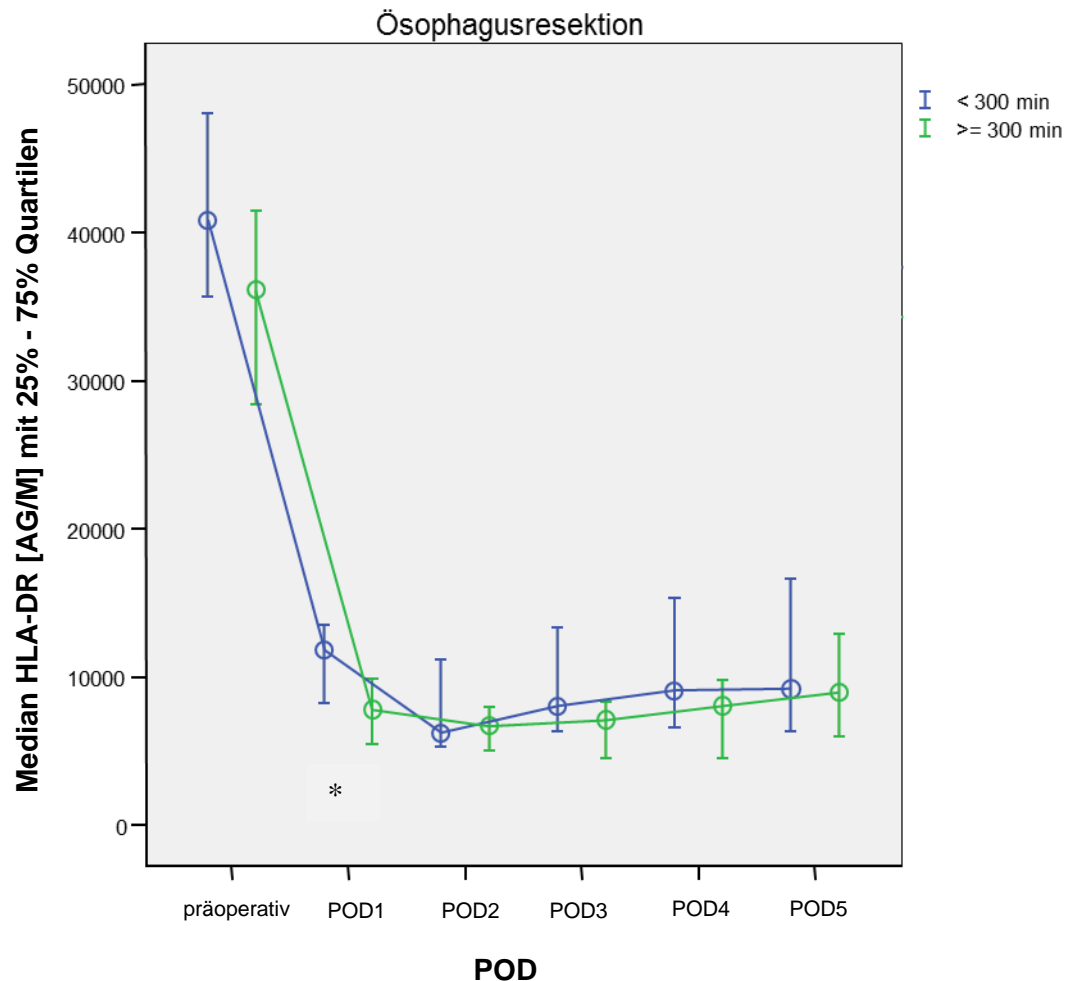


Abb. 7: HLA-DR-Expression der beiden Gruppen im zeitlichen Verlauf bei Ösophagusresektionen (Median mit 25%-75% Perzentilen)

6.2.3.1. Multivariate Varianz- und Kovarianzanalyse

MANOVA

Die Varianzanalyse (MANOVA) zeigte, dass es bei der postoperativen HLA-DR-Expression keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei den Ösophagusresektionen gab ($p=0,26174$). Die HLA-DR-Expression zeigte über

die Untersuchungstage einen systematischen Zeitverlauf ($p < 0.0001$), jedoch konnten keine Wechselwirkungen festgestellt werden ($p=0,44685$).

	p-Wert
Gruppe Operationszeit	0,26174
Zeit	< 0,0001*
Gruppe Operationszeit*Zeit	0,44685

Tab. 9: Multivariate nichtparametrische Varianzanalyse

MANCOVA

Auch in der Kovarianzanalyse (MANCOVA) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p=0,601$). Auch hier zeigte sich ein systematischer Zeiteinfluss über die Untersuchungstage in der HLA-DR-Expression ($p=0,029$). Es wurden keine Wechselwirkungen nachgewiesen ($p=0,336$).

	p-Wert
Gruppe Operationszeit	0,6012228
Zeit	0,0287613*
Gruppe Operationszeit*Zeit	0,3358966

Tab. 10: Multivariate nichtparametrische Kovarianzanalyse

6.3. Sekundärziel

6.3.1. Häufigkeiten SIRS und Infektionen

	Gruppe 1: OP-Zeit < 300 Minuten (n=20)	Gruppe 2: OP-Zeit ≥ 300 Minuten (n=19)	p-Wert
SIRS	7 (35%)	13 (68,4%)	0,039*
SIRS und/oder Infektion	9 (45%)	15 (78,9%)	0,032*
Infektionen	5 (25%)	13 (68,4%)	0,015*
Pneumonie	3 (15%)	5 (26,3%)	0,388
Wundinfektion	1 (5%)	1 (5,3%)	0,971
Sepsis	0	3 (15,8%)	0,068
Harnwegsinfektion	1 (5%)	3 (15,8%)	0,273
Andere Infektionen	0	1 (5,3%)	0,305

Tab. 11: Infektionen und SIRS im Vergleich

Die Ergebnisse sind als Zahl (Häufigkeit in Prozent) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf den exakten Chi-Quadrat-Test.

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtanzahl der Infektionen ($p=0,015$), beim Auftreten eines SIRS ($p=0,039$) und beim Auftreten eines SIRS und/oder einer Infektion ($p=0,032$).

6.3.2. Binäre logistische Regression

Laut dem Paper von J. Concato und A.R. Feinstein [86] ist eine multivariate logistische Regression nur dann sinnvoll, wenn das Verhältnis [EPV] von Events (Infektion, SIRS oder SIRS und/oder Infektion) zur Anzahl von eingeschlossenen unabhängigen Variablen mindestens zehn beträgt. Demzufolge habe ich die binäre logistische Regression für Infektionen nur mit einer Variablen (Operationszeit als Messgröße oder Operationszeit in Gruppen) gerechnet ($EPV=9/1=9$), die für SIRS mit zwei Variablen ($EPV=20/2=10$) und die für SIRS und/oder Infektionen (0: weder Infektion noch SIRS, 1: entweder SIRS oder Infektionen) mit ebenfalls zwei Variablen ($EPV=24/2=12$). Hierbei zeigte sich, dass die Operationszeit als Messgröße einen signifikanten Einfluss auf die Zielgrößen SIRS und SIRS und/oder Infektionen, aber nicht auf die Infektionen

hatte. Diese Ergebnisse werden bestätigt, wenn man die Operationszeit gruppiert nimmt. Da sich die beiden Gruppen (Gruppe 1: OP-Zeit < 300 Minuten und Gruppe 2: OP-Zeit \geq 300 Minuten) in den Basischarakteristika signifikant bei der Art der Operation (Pankreas vs. Ösophagus) ($p=0,016$) und beim AUDIT ($p=0,017$) unterschieden (vgl. Abschnitt 5.1), habe ich, über die obige Empfehlung von Concato und Feinstein hinaus, auch bei der binär logistischen Regression aller erwähnten Zielgrößen beider Variablen überprüft und konnte keinen signifikanten, also störenden Einfluss dieser Variablen auf das aufgeführte Ergebnis feststellen. Bei SIRS sowie bei SIRS und/oder Infektionen mit den Variablen Operationszeit und OP-Art hatten beide Variablen keinen signifikanten Einfluss, wohl aber die Operationszeit. Das heißt, der signifikante Einfluss der Operationszeit auf die Zielgrößen SIRS und SIRS und/oder Infektion bleibt damit (multivariat gesichert) bestehen. Bei Infektionen konnte dagegen für keine der Einflussgrößen eine Signifikanz festgestellt werden.

6.3.2.1. SIRS

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,011	0,005	0,032*	1,011	1,001-1,021

Tab. 12: Logistische Regression SIRS mit der Variabel Operationszeit

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,009	0,005	0,113	1,009	0,998-1,019
OP-Art	0,763	0,784	0,330	2,145	0,462-9,967

Tab. 13: Logistische Regression SIRS mit den Variablen Operationszeit und OP-Art

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,016	0,006	0,012*	1,016	1,003-1,028
AUDIT	-0,246	0,140	0,080	0,782	0,594-1,030

Tab. 14: Logistische Regression SIRS mit den Variablen Operationszeit und AUDIT

Auch in der binär logistischen Regression mit den Variablen Operationszeit, AUDIT und OP-Art hatte nur die Operationszeit einen signifikanten Einfluss.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,016	0,006	0,012*	1,016	1,003-1,028
AUDIT	-0,246	0,140	0,080	0,782	0,594-1,030
OP-Art	1,207	0,863	0,162	3,343	0,616-18,14

Tab. 15: Logistische Regression SIRS mit den Variablen Operationszeit, AUDIT und OP-Art

6.3.2.2. Infektionen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,011	0,007	0,101	1,011	0,998-1,024

Tab. 16: Logistische Regression Infektionen mit der Variabel Operationszeit

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,015	0,008	0,068	1,015	0,999-1,031
OP-Art	-1,249	1,205	0,300	0,287	0,027-3,045

Tab. 17: Logistische Regression Infektionen mit den Variablen Operationszeit und OP-Art

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,012	0,008	0,099	1,012	0,998-1,028
AUDIT	-0,073	0,148	0,621	0,930	0,696-1,242

Tab. 18: Logistische Regression Infektionen mit den Variablen Operationszeit und AUDIT

Bei der binär logistischen Regression mit den Variablen Operationszeit, AUDIT und OP-Art hatte keine Variable einen signifikanten Einfluss.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,016	0,009	0,069	1,016	0,999-1,033
AUDIT	-0,046	0,153	0,765	0,955	0,708-1,290
OP-Art	-1,183	1,222	0,333	0,306	0,028-3,357

Tab. 19: Logistische Regression Infektionen mit den Variablen Operationszeit, AUDIT und OP-Art

6.3.2.3. SIRS und/oder Infektionen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,015	0,006	0,014*	1,015	1,003-1,028

Tab. 20: Logistische Regression SIRS und/oder Infektionen mit der Variabel Operationszeit

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,015	0,007	0,028*	1,015	1,002-1,029
OP-Art	0,067	0,860	0,938	1,069	0,198-5,766

Tab. 21: Logistische Regression SIRS und/oder Infektionen mit den Variablen Operationszeit und OP-Art

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,018	0,007	0,012*	1,018	1,004-1,032
AUDIT	-0,131	0,144	0,363	0,877	0,661-1,163

Tab. 22: Logistische Regression SIRS und/oder Infektionen mit den Variablen Operationszeit und AUDIT

Auch bei der binär logistischen Regression mit den Variablen Operationszeit, AUDIT und OP-Art hatte nur die Operationszeit einen signifikanten Einfluss.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler für B	p-Wert	Odds Ratio OR	95%-KI für OR
Operationszeit	0,015	0,006	0,014*	1,015	1,003-1,028
AUDIT	-0,131	0,144	0,363	0,877	0,661-1,163
OP-Art	0,274	0,897	0,760	1,315	0,227-7,624

Tab. 23: Logistische Regression SIRS und/oder Infektionen mit den Variablen Operationszeit, AUDIT und OP-Art

7. DISKUSSION

7.1. Studienergebnisse

Die wichtigsten Studienergebnisse sind:

1) Bei Pankreas- und Ösophagusresektionen zusammen zeigte die multivariate nichtparametrische Varianzanalyse (MANOVA) für Messwiederholungen, dass es bei der postoperativen HLA-DR-Expression signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab ($p=0,006$). Außerdem zeigte die HLA-DR-Expression über die Tage einen signifikanten systematischen Zeiteinfluss ($p < 0,0001$). Signifikante Wechselwirkungen ($p = 0,028$) weisen darauf hin, dass ab POD3 die HLA-DR-Expression für die Gruppe < 300 min stärker ansteigt als für die der Vergleichsgruppe.

In der MANOVA ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Pankreasresektionen, aber in der multivariaten nichtparametrischen Kovarianzanalyse (MANCOVA) zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,042$). Über die unterschiedlichen Untersuchungstage ergab sich in beiden Analysen ein signifikanter systematischer Zeitverlauf in der HLA-DR-Expression; Wechselwirkungen waren nicht feststellbar.

Die MANOVA und MANCOVA zeigten, dass es bei der postoperativen HLA-DR-Expression keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bei den Ösophagusresektionen gab. Die HLA-DR-Expression zeigte über die Untersuchungstage einen signifikanten systematischen Zeitverlauf, jedoch konnten keine Wechselwirkungen festgestellt werden.

2) Es zeigte sich bei den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Gesamtanzahl der Infektionen, beim Auftreten eines SIRS und beim Auftreten eines SIRS und/oder Infektionen. Die länger operierten Patienten waren häufiger betroffen als die der kürzer operierten Gruppe.

3) Bei den Patienten, die ein SIRS entwickelten, konnte sowohl uni- als auch multivariat mittels logistischer Regression der Einfluss der Operationszeit bestätigt werden. Jedoch für die OP-Art und den AUDIT war bei der logistischen Regression kein Einfluss auf das Auftreten eines SIRS zu beobachten.

Bei den von Infektionen betroffenen Patienten konnte bei der multivariaten Prüfung mittels logistischer Regression weder ein signifikanter Einfluss der Operationszeit noch der OP-Art und des AUDIT festgestellt werden.

Bei den Patienten, die ein SIRS und/oder Infektionen entwickelten, konnte sowohl uni- als auch multivariat mittels logistischer Regression der Einfluss der Operationszeit bestätigt werden. OP-Art und AUDIT ergaben keinen signifikanten Einfluss.

Nach unserem Kenntnisstand prüfte diese Untersuchung als erstes den Zusammenhang zwischen der Länge der Operationszeit und der postoperativen HLA-DR-Expression auf Monozyten bei Pankreas- und Ösophagusresektionen. Auch ein Einfluss der Operationszeit auf postoperative Komplikationen wie zum Beispiel Infektionen wurde nach unserem Wissen zum ersten Mal untersucht.

7.2. Basischarakteristika

Rauchen, Alkoholkonsum, hohes Alter, Adipositas, die Operationsart, der Blutverlust und damit eventuell einhergehende Bluttransfusionen, präoperative Schmerzen sowie die ASA-Klassifikation sind bekannte Risikofaktoren für eine Verschlechterung des postoperativen Verlaufs [13, 61-72]. In dieser Arbeit wiesen die klinisch-demographischen Basischarakteristika nur bei der Operationsart und beim AUDIT signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Bezüglich der Operationsart (Pankreas- vs. Ösophagusresektion) gab es in der länger operierten Gruppe (n=19) zwölf Ösophagusresektionen (63,2%) und nur sieben Pankreasresektionen (36,8%). In der kürzer operierten Gruppe waren es nur fünf Ösophagusresektionen (25%) und dafür 15 Pankreasresektionen (75%). Das Ausmaß des Traumas beeinflusst die postoperative Immunreaktivität [13, 32]. Hier sind Operationen am Ösophagus als Zwei-Höhlen-Eingriffe als größeres Trauma zu werten [13].

Auch beim AUDIT unterschieden sich die Gruppen signifikant. Die länger operierte Gruppe hatte einen mittleren AUDIT-Wert von 3 (0-6) und die kürzer operierte Gruppe von 0 (0-2). Die höheren AUDIT-Werte in der Gruppe der länger operierten Patienten lassen sich so erklären, dass vermehrter Alkoholkonsum, welcher mit dem AUDIT-Fragebogen erfasst wird und zu einer höherer Punktzahl führt, ein Risikofaktor

für Erkrankungen des Ösophagus ist. Bei 30-50% der Patienten, die aufgrund von Erkrankungen des oberen Verdauungstrakts operiert werden, liegt ein chronischer Alkoholabusus vor. Dieser führt nach chirurgischen Eingriffen zu einer veränderten Immunreaktivität, wodurch es im postoperativen Verlauf zu einer zwei- bis fünffach höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Vergleich zu operierten Patienten mit nicht pathologischem Alkoholkonsum kommt [63-65].

Demnach ist die zusätzliche Beeinflussung der HLA-DR-Expression auf Monozyten und der postoperativen Infektionen durch die Operationsart und den AUDIT in dieser Arbeit nicht auszuschließen.

Bei allen anderen oben genannten Einflussfaktoren gab es keine signifikanten Unterschiede. Ein Einfluss auf die Ergebnisse ist damit nicht anzunehmen.

7.3. HLA-DR-Expression

Bei beiden Gruppen war ein postoperativer Abfall der HLA-DR-Expression auf Monozyten zu beobachten. In der kürzer operierten Gruppe (Gruppe 1) fiel die mittlere HLA-DR-Expression von 38.562 AG/M auf 10.202 AG/M. In der länger operierten Gruppe (Gruppe 2) fiel die mittlere HLA-DR-Expression von 37.400 AG/M auf 8.437 AG/M. Bei der univariaten Auswertung zeigte die Gruppe 2 signifikant niedrigere Werte an den postoperativen Tagen drei bis fünf als die Gruppe 1. Am ersten postoperativen Tag war nur eine deutliche Tendenz ($p=0,068$) zu erkennen. Auch multivariat zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,006$). Zudem waren ein signifikanter systematischer Zeiteinfluss ($p<0,0001$) und signifikante Wechselwirkungen zu beobachten. Auch die Auswertung mit Berücksichtigung der Baseline-Messung ergab, bis auf die Wechselwirkungen, signifikante Ergebnisse.

In meiner Auswertung hat die Gruppe 2 an allen postoperativen Tagen niedrigere HLA-DR-Werte als die kürzer operierte Gruppe 1. Beide Gruppen erreichen am fünften postoperativen Tag noch nicht wieder die präoperativen Ausgangswerte.

Kono K. et al. untersuchten Patienten mit Ösophaguskarzinomen, Magenkarzinomen oder einer Cholezystolithiasis. Vier der 14 Patienten, die am Ösophagus operiert wurden, entwickelten postoperativ eine Infektion. Bei den zwei Gruppen der am Ösophagus operierten Patienten, also bei denen mit Infektion und bei denen ohne, war

die Operationszeit vergleichbar lang ($503 \pm 98,5$ min vs. $499 \pm 74,9$ min). Am ersten postoperativen Tag wurde kein signifikanter Unterschied bei der monozytären HLA-DR-Expression zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Beide Gruppen zeigten einen gleich hohen Abfall am ersten postoperativen Tag. Bei den Patienten mit Infektion waren allerdings wesentlich niedrigere Werte an den postoperativen Tagen drei, acht und 14 zu messen. Die Gastrektomien dauerten im Durchschnitt $328 \pm 55,6$ Minuten, und postoperativ war ein geringerer Abfall der HLA-DR-Expression zu beobachten. Am geringsten war der Abfall bei den Cholezystektomien, die aber auch nur $122 \pm 68,2$ Minuten operiert wurden. Sowohl bei den Gastrektomien als auch bei den Cholezystektomien traten im postoperativen Verlauf keine Infektionen auf [52]. Zwar untersuchten Kono K. et al. zum Teil andere Krankheitsbilder, doch konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass es nach lang andauernden Eingriffen zu einem stärkeren HLA-DR-Abfall kommt als bei kürzeren Eingriffen.

Koerner P. et al. stellten fest, dass die HLA-DR-Expression auf Monozyten in Abhängigkeit von der Größe des abdominalen Eingriffs supprimiert wird. Umfangreichere chirurgische Eingriffe, die zu einer längeren Operationszeit führten, waren beispielsweise Operationen am Kolon, Magenresektionen oder Thoraxchirurgie. Zu den kleineren Eingriffen zählten zum Beispiel Cholezystektomien, Hernienchirurgie oder Strumektomien. Nach ausgedehnten visceralchirurgischen Operationen ergaben sich reduzierte postoperative HLA-DR-Expressionen im Vergleich zu kleineren Eingriffen [13]. Hierdurch wird deutlich, dass nicht nur der operative Eingriff an sich, sondern auch das Ausmaß einen wesentlichen Einfluss auf die postoperative Immunreaktivität hat. Meine Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die oben aufgeführten Beobachtungen.

Da sich die beiden Gruppen bei den klinisch-demographischen Basischarakteristika signifikant bei der Operationsart unterschieden, habe ich eine zusätzliche Auswertung für beide Operationsarten (Pankreas- vs. Ösophagusresektion) einzeln vorgenommen. Bei der univariaten Auswertung bei den Pankreasresektionen konnte am vierten und fünften postoperativen Tag eine signifikant niedrigere HLA-DR-Expression beobachtet werden. In der MANOVA ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Pankreasresektionen, aber in der multivariaten nichtparametrischen Kovarianzanalyse (MANCOVA) zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,042$). Über die unterschiedlichen Untersuchungstage ergab sich in beiden Analysen ein

signifikanter systematischer Zeitverlauf in der HLA-DR-Expression; Wechselwirkungen waren nicht feststellbar.

Bei den Patienten, die am Ösophagus operiert wurden, war am ersten postoperativen Tag bei der univariaten Auswertung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Die MANOVA und MANCOVA zeigten, dass es bei der postoperativen HLA-DR-Expression keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab. Die HLA-DR-Expression zeigte über die Untersuchungstage einen signifikanten systematischen Zeitverlauf, jedoch konnten keine Wechselwirkungen festgestellt werden.

7.4. Postoperative Infektionen

Mehrere Studien konnten einen Einfluss der Länge der Operationszeit auf das Auftreten postoperativer Infektionen feststellen [55, 87, 88].

Eine aktuelle Studie von Kork F. et al. zeigt, dass die Operationszeit ein gleichwertiger prädiktiver Marker für die Inzidenz von postoperativen Infektionen ist, wie die laborchemischen Parameter HLA-DR-Expression, Procalcitonin, IL-6 und IL-10 [56].

In meiner Arbeit wurden postoperativen Infektionen wie Infektionen des oberen Respirationstrakts, postoperative Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen, Sinusitis und nosokomiale Pneumonie, sowie SIRS untersucht.

Zwischen den beiden Gruppen gab es deutliche Unterschiede im Auftreten eines SIRS und von Infektionen. 18 Patienten, 25% der kurz operierten Patienten und 68,4% der lang operierten Patienten entwickelten eine postoperative Infektion. Bei 20 Patienten, 35% der kurz operierten Gruppe und 68,4% der lang operierten Gruppe wurde ein SIRS beobachtet. Insgesamt 24 Patienten litten postoperativ an einem SIRS oder einer Infektion oder zeigten beides (45% in Gruppe 1 vs. 78,9% in Gruppe 2). Somit trat eine systemische inflammatorische Entzündungsreaktion (SIRS) bei der länger operierten Gruppe doppelt so häufig auf wie bei der kürzer operierten Gruppe. Infektionen wurde sogar fast dreimal so häufig beobachtet. Wir konnten bei den Patienten, die 300 Minuten und mehr operiert wurden, fünf Pneumonien, eine Wundinfektion, drei septische Verläufe, drei Harnwegsinfekte und eine andere Infektion nachweisen.

Bei den Patienten, die ein SIRS entwickelten, konnte sowohl uni- als auch multivariat mittels logistischer Regression der Einfluss der Operationszeit bestätigt werden. Jedoch

für die OP-Art und den AUDIT war bei der logistischen Regression kein Einfluss auf das Auftreten eines SIRS zu beobachten.

Bei den von Infektionen betroffenen Patienten konnte bei der multivariaten Prüfung mittels logistischer Regression weder ein signifikanter Einfluss der Operationszeit noch der OP-Art und des AUDIT festgestellt werden.

Bei den Patienten, die ein SIRS und/oder eine Infektion entwickelten, konnte sowohl uni- als auch multivariat mittels logistischer Regression der Einfluss der Operationszeit bestätigt werden. OP-Art und AUDIT ergaben keinen signifikanten Einfluss.

Die Ergebnisse meiner Arbeit zeigen signifikante Unterschiede sowohl beim Auftreten eines SIRS als auch beim Auftreten einer Infektion oder beidem. Die Ergebnisse könnten durch die Unterschiede in den Basischarakteristika beeinflusst worden sein. Denn in der länger operierten Gruppe gab es mehr Ösophagusresektionen, und man konnte höhere AUDIT-Werte messen. Bei 30-50% der Patienten, die aufgrund von Erkrankungen des oberen Verdauungstrakts operiert werden, liegt ein chronischer Alkoholabusus vor. Im postoperativen Verlauf kommt es bei diesen Patienten zu einer zwei- bis fünffach höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Vergleich zu operierten Patienten mit nicht pathologischem Alkoholkonsum [63-65]. Zusätzlich sind Ösophagusresektionen, als Zwei-Höhlen-Eingriffe, Operationen mit größerem Ausmaß, was auch die postoperative Immunreaktivität beeinflusst [13]. Es bleibt offen, ob die häufiger aufgetretenen Infektionen bedingt sind durch eine niedrigere HLA-DR-Expression postoperativ. Diese These wird in aktuellen Studien kontrovers diskutiert [5, 8, 80, 83]. Weiter könnten auch nicht in den Basischarakteristika erfasste Faktoren einen Einfluss auf das Auftreten postoperativer Infektionen haben. Auch perioperative Faktoren wie die Blutglukosekonzentration beeinflussen das Immunsystem und damit auch das Auftreten postoperativer Infektionen [89].

Trotz der geringen Fallzahl konnte ich signifikante Unterschiede im Auftreten postoperativer Infektionen in Bezug auf die Operationszeit feststellen. Diese sollten allerdings durch größere Studien mit umfangreicherer Fallzahl überprüft und gegebenenfalls bestätigt werden.

7.5. Limitationen der Studie

Die geringe Fallzahl, bedingt durch das Studiendesign der ART-VI-Studie, ist eine der Hauptlimitationen meiner Arbeit. Die ART-VI-Studie ist als Pilotstudie geplant worden, und deshalb konnte ich für die Auswertung meines Themas nur auf ein kleines Patientenkollektiv zurückgreifen. Trotz dieser Limitation ergaben sich signifikante Ergebnisse bezüglich der HLA-DR-Expression und des postoperativen Verlaufs. Trotz klinischer Relevanz sollten die Ergebnisse in künftigen Folgestudien mit größerem Patientenkollektiv überprüft und gegebenenfalls bestätigt werden.

Einige Studien beschreiben, dass vor allem der langsamere Wiederanstieg der HLA-DR-Expression entscheidend für postoperativ auftretende Infektionen ist [12]. In dieser Studie wurde allerdings die HLA-DR-Expression auf Monozyten nur an den ersten fünf Tagen postoperativ gemessen und nicht noch weitere Male im Verlauf. Bei beiden Gruppen wurden am fünften postoperativen Tag noch nicht wieder präoperative Ausgangswerte erreicht.

Ein weiterer wichtiger Kritikpunkt ist die Tatsache, dass zwar bei den Patienten, die ein Placebo erhalten haben, keine immunstimulierenden Medikamente verabreicht wurden, es aber nicht auszuschließen ist, dass während des postoperativen Verlaufs ein Placebo-Effekt die Ergebnisse beeinflusst und dadurch verfälscht hat. Die Werte des ersten postoperativen Tages sind hiervon ausgenommen, da erst nach Bestimmung der HLA-DR-Expression am POD1 eine Randomisierung in den jeweiligen Studienarm erfolgte und somit auch erst dann ein Verum/Placebo verabreicht wurde.

Weiter beeinflusst auch das Ausmaß des Traumas die postoperative Immunreaktivität [13, 32]. Hier sind Operationen am Ösophagus als Zwei-Höhlen-Eingriffe als größeres Trauma zu werten [13].

Der Einfluss der Länge der Operationszeit auf die veränderte Immunreaktivität und auf postoperative Infektionen ist im klinischen Kontext untersucht worden. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren im klinischen Alltag ist ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung nur schwer herzustellen.

7.6. Schlussfolgerung

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Länge der Operationszeit Einfluss auf die postoperative HLA-DR-Expression hat. Weiter konnten wir zeigen, dass bei den länger operierten Patienten wesentlich häufiger SIRS und Infektionen auftraten. Daraus lässt sich schließen, dass die Operationszeit so kurz wie möglich gehalten werden sollte. Dies kann durch erfahrene Operateure garantiert werden, die in der Einschätzung der Resektabilität und der Wahl des Operationsverfahrens geübt und sicher sind. Denn nicht ohne Grund ist der Chirurg ein wesentlicher prognostischer Faktor für Morbidität, Mortalität und das Langzeitüberleben [90]. Bei schwierigen Operationsbedingungen sollte abgewogen werden, ob der Nutzen der Operation dem postoperativen Risiko für Morbidität und Mortalität überwiegt. Auch eine perfekte Vorbereitung im OP ist unabdingbar und kann die Länge der Operationszeit verkürzen. Aber nicht nur die Operationszeit, sondern auch die Narkose an sich und deren Dauer hat Einfluss auf die veränderte Immunreaktivität. Wartezeiten, die die Narkosedauer verlängern, sollte durch bessere Absprachen zwischen Anästhesisten und Chirurgen so kurz wie möglich gehalten werden, und der Patient sollte nach dem Eingriff schnellstmöglich wach und gegebenenfalls extubiert werden [32].

Eine abschließende endgültige Bewertung dieser Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Relevanz ist nicht möglich und sollte Gegenstand zukünftiger Studien mit größeren Patientenkollektiven sein.

8. LITERATUR

1. Gastmeier, P., [Prevention of nosocomial infections]. *Chirurg*, 2008. **79**(3): p. 263-72.
2. Geffers, C., D. Sohr, and P. Gastmeier, *Mortality attributable to hospital-acquired infections among surgical patients*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008. **29**(12): p. 1167-70.
3. Pittet, D., D. Tarara, and R.P. Wenzel, *Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality*. *JAMA*, 1994. **271**(20): p. 1598-601.
4. Beyersmann, J., et al., *Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006. **27**(5): p. 493-9.
5. Strohmeyer, J.C., et al., *Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients*. *Cytometry B Clin Cytom*, 2003. **53**(1): p. 54-62.
6. Wakefield, C.H., 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.
7. Volk, T., et al., *Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery*. *Cytokine*, 2003. **24**(6): p. 237-43.
8. Ditschkowski, M., et al., *HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma*. *Ann Surg*, 1999. **229**(2): p. 246-54.
9. Lekkou, 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.
10. Docke, W.D., et al., *Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment*. *Nat Med*, 1997. **3**(6): p. 678-81.
11. Docke, W.D., et al., *Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study*. *Clin Chem*, 2005. **51**(12): p. 2341-7.
12. Lukaszewicz, A.C., V. Faivre, and D. Payen, *Is monocyte HLA-DR expression monitoring a useful tool to predict the risk of secondary infection?* *Minerva Anesthesiol*, 2010. **76**(9): p. 737-43.
13. Koerner, P., et al., [Surgical trauma and postoperative immunosuppression]. *Chirurg*, 2008. **79**(4): p. 290-4.

14. Reissfelder, C., et al., [*Pancreatic carcinoma*]. *Chirurg*, 2007. **78**(11): p. 1059-71; quiz 1072.
15. Distler, M. and R. Grutzmann, [*New aspects of surgery for pancreatic cancer : Principles, results and evidence.*]. *Pathologe*, 2012.
16. Meyer, H.J., Sauer, P., [*Postoperative problems after subtotal distal or total gastrectomy and pancreatic resection. Diagnosis, therapy and prevention of secondary diseases*]. *Der Gastroenterologe*, 2009. **4**(5): p. 437-445.
17. Kiesslich, R., et al., [*Diagnosis and treatment of esophageal cancer*]. *Internist (Berl)*, 2012. **53**(11): p. 1315-29.
18. Hulscher, J.B., et al., *Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(21): p. 1662-9.
19. Whooley, B.P., et al., *Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection*. *Ann Surg*, 2001. **233**(3): p. 338-44.
20. Rudiger Siewert, J., et al., *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients*. *Ann Surg*, 2000. **232**(3): p. 353-61.
21. Siewert, J.R., et al., *Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world*. *Ann Surg*, 2001. **234**(3): p. 360-7; discussion 368-9.
22. Lerut, T., et al., *Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy*. *Ann Surg*, 1992. **216**(5): p. 583-90.
23. Ott, K., et al., *Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(4): p. 1017-25.
24. Bader, F.G., et al., *Paclitaxel in the neoadjuvant treatment for adeno carcinoma of the distal esophagus (AEG I). A comparison of two phase II trials with long-term follow-up*. *Onkologie*, 2008. **31**(7): p. 366-72.
25. Walton, B., *Anaesthesia, surgery and immunology*. *Anaesthesia*, 1978. **33**: p. 322-348.
26. Tabata, T., et al., *Th2 subset dominance among peripheral blood T lymphocytes in patients with digestive cancers*. *Am J Surg*, 1999. **177**(3): p. 203-8.
27. Heriot, A.G., et al., *Reduction in cytokine production in colorectal cancer patients: association with stage and reversal by resection*. *Br J Cancer*, 2000. **82**(5): p. 1009-12.

28. Ogawa, K., et al., *Suppression of cellular immunity by surgical stress*. Surgery, 2000. **127**(3): p. 329-36.
29. Gupta, A. and D.I. Watson, *Effect of laparoscopy on immune function*. Br J Surg, 2001. **88**(10): p. 1296-306.
30. Elenkov, I.J., et al., *The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system*. Pharmacol Rev, 2000. **52**(4): p. 595-638.
31. Kelbel, I. and M. Weiss, *Anaesthetics and immune function*. Curr Opin Anaesthesiol, 2001. **14**(6): p. 685-91.
32. Bauer, M., H. Rensing, and T. Ziegenfuss, *[Anesthesia and perioperative immune function]*. Anaesthesist, 1998. **47**(7): p. 538-56.
33. Adams, H.A. and G. Hempelmann, *[The endocrine stress reaction in anesthesia and surgery--origin and significance]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1991. **26**(6): p. 294-305.
34. Tracey, K.J., *Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway*. J Clin Invest, 2007. **117**(2): p. 289-96.
35. Kin, N.W. and V.M. Sanders, *It takes nerve to tell T and B cells what to do*. J Leukoc Biol, 2006. **79**(6): p. 1093-104.
36. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
37. Oberholzer, A., C. Oberholzer, and L.L. Moldawer, *Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity*. Shock, 2001. **16**(2): p. 83-96.
38. Angele, M.K. and E. Faist, *Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection*. Crit Care, 2002. **6**(4): p. 298-305.
39. Volk, H.D., *Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection*. Crit Care, 2002. **6**(4): p. 279-81.
40. Volk, T., et al., *Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery*. Anesth Analg, 2004. **98**(4): p. 1086-92, table of contents.
41. Tatsumi, H., 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.
42. Sbrana, S., et al., *Monitoring of monocyte functional state after extracorporeal circulation: a flow cytometry study*. Cytometry B Clin Cytom, 2004. **58**(1): p. 17-24.

43. Hensler, T., et al., *Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery*. Infect Immun, 1997. **65**(6): p. 2283-91.
44. Osuchowski, M.F., et al., *Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality*. J Immunol, 2006. **177**(3): p. 1967-74.
45. Shimaoka, M., et al., *The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation*. Anesth Analg, 1998. **87**(6): p. 1431-5.
46. Sweeney, K.J., et al., *Major upper gastrointestinal surgery is associated with an antigen-dependent proinflammatory T cell response*. Br J Surg, 2005. **92**(8): p. 989-95.
47. van Sandick, J.W., et al., *Immune responses and prediction of major infection in patients undergoing transhiatal or transthoracic esophagectomy for cancer*. Ann Surg, 2003. **237**(1): p. 35-43.
48. Ayala, A., et al., *Mechanisms of immune resolution*. Crit Care Med, 2003. **31**(8 Suppl): p. S558-71.
49. Matsuda, A., et al., *Does impaired TH1/TH2 balance cause postoperative infectious complications in colorectal cancer surgery?* J Surg Res, 2007. **139**(1): p. 15-21.
50. Schinkel, C., et al., *Functional analysis of monocyte subsets in surgical sepsis*. J Trauma, 1998. **44**(5): p. 743-8; discussion 748-9.
51. Klein, J. and A. Sato, *The HLA system. First of two parts*. N Engl J Med, 2000. **343**(10): p. 702-9.
52. Kono, K., T. Sekikawa, and Y. Matsumoto, *Influence of surgical stress on monocytes and complications of infection in patients with esophageal cancer--monocyte HLA-DR antigen expression and respiratory burst capacity*. J Surg Res, 1995. **58**(3): p. 275-80.
53. Brune, I.B., et al., *Normal T lymphocyte and monocyte function after minimally invasive surgery*. Surg Endosc, 1998. **12**(8): p. 1020-4.
54. Brune, I.B., et al., *Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery*. Am J Surg, 1999. **177**(1): p. 55-60.
55. Garibaldi, R.A., D. Cushing, and T. Lerer, *Risk factors for postoperative infection*. Am J Med, 1991. **91**(3B): p. 158S-163S.
56. Kork, F., Schilling, K., Kleinwächter, R., Spies, C., *Predictive Value Of Early Perioperative Laboratory Monitoring For Postoperative Infection In High Risk Patients*. Am J Respir Crit Care Med. **183**: p. A4643 (2011).

57. Wacha, H., [*Wound infections in abdominal surgery: aetiology, risk factors, antibiotic prophylaxis*]. Zentralbl Chir, 2007. **132**(5): p. 400-10.
58. Angele, M.K., et al., *Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock*. Shock, 2000. **14**(2): p. 81-90.
59. Offner, P.J., E.E. Moore, and W.L. Biffl, *Male gender is a risk factor for major infections after surgery*. Arch Surg, 1999. **134**(9): p. 935-8; discussion 938-40.
60. Gannon, C.J., et al., *Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia*. Shock, 2004. **21**(5): p. 410-4.
61. Theadom, A. and M. Cropley, *Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review*. Tob Control, 2006. **15**(5): p. 352-8.
62. Sorensen, L.T., *Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis*. Arch Surg, 2012. **147**(4): p. 373-83.
63. Spies, C.D., et al., *Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract*. Acta Anaesthesiol Scand, 1996. **40**(6): p. 649-56.
64. Tonnesen, H. and H. Kehlet, *Preoperative alcoholism and postoperative morbidity*. Br J Surg, 1999. **86**(7): p. 869-74.
65. Tonnesen, H., et al., *Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers*. Lancet, 1992. **340**(8815): p. 334-7.
66. Spies, C., et al., *Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients*. Alcohol Clin Exp Res, 2001. **25**(5 Suppl ISBRA): p. 164S-170S.
67. Milner, J.J. and M.A. Beck, *The impact of obesity on the immune response to infection*. Proc Nutr Soc, 2012. **71**(2): p. 298-306.
68. Greenfeld, K., et al., *Immune suppression while awaiting surgery and following it: dissociations between plasma cytokine levels, their induced production, and NK cell cytotoxicity*. Brain Behav Immun, 2007. **21**(4): p. 503-13.
69. Bartal, I., et al., *Immune perturbations in patients along the perioperative period: alterations in cell surface markers and leukocyte subtypes before and after surgery*. Brain Behav Immun, 2010. **24**(3): p. 376-86.
70. Woodfield, J.C., 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.
71. Busch, O.R., et al., *Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer*. N Engl J Med, 1993. **328**(19): p. 1372-6.

72. Edna, T.H., et al., *Association between transfusion of stored blood and bacterial infective complications after biliary operations*. Eur J Surg, 1994. **160**(6-7): p. 357-62.
73. Asadullah, K., et al., *Immunodepression following neurosurgical procedures*. Crit Care Med, 1995. **23**(12): p. 1976-83.
74. Asadullah, K., 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.
75. Cheadle, W.G., et al., *HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection*. Am J Surg, 1991. **161**(6): p. 639-45.
76. Hershman, M.J., et al., *Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient*. Br J Surg, 1990. **77**(2): p. 204-7.
77. Tschaikowsky, K., et al., *Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients*. Crit Care Med, 2002. **30**(5): p. 1015-23.
78. Caille, V., et al., *Histocompatibility leukocyte antigen-D related expression is specifically altered and predicts mortality in septic shock but not in other causes of shock*. Shock, 2004. **22**(6): p. 521-6.
79. Kawasaki, T., et al., *Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery*. Anesth Analg, 2001. **92**(5): p. 1322-6.
80. Oczenski, W., 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.
81. Perry, S.E., et al., *Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis?* Intensive Care Med, 2003. **29**(8): p. 1245-52.
82. Hiesmayr, M.J., 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.
83. Ploder, M., et al., *Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production and not monocyte human leukocyte antigen-DR expression is correlated with survival in septic trauma patients*. Shock, 2006. **25**(2): p. 129-34.
84. Menger, M.D. and B. Vollmar, *Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression?* Langenbecks Arch Surg, 2004. **389**(6): p. 475-84.

85. Robert-Koch-Institut, *Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*. 2008: p. 8-18.
86. Concato, J. and A.R. Feinstein, *Monte Carlo methods in clinical research: applications in multivariable analysis*. J Investig Med, 1997. **45**(6): p. 394-400.
87. Lonjon, G., et al., *Early surgical site infections in adult spinal trauma: A prospective, multicentre study of infection rates and risk factors*. Orthop Traumatol Surg Res, 2012. **98**(7): p. 788-794.
88. Pull ter Gunne, A.F. and D.B. Cohen, *Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery*. Spine (Phila Pa 1976), 2009. **34**(13): p. 1422-8.
89. Ammori, J.B., et al., *Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation*. J Surg Res, 2007. **140**(2): p. 227-33.
90. Belyaev, O., Herzog, T., Chromik, A., Müller, C., Uhl, W., *[Surgery of the pancreas - The surgeon as the crucial prognostic factor]*. Der Gastroenterologe, 2006. **1**(1): p. 34-42.

9. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Julia Schäfer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Operationszeit auf die postoperative HLA-DR-Expression auf Monozyten nach Pankreas- und Ösophagusresektionen“ 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) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Julia Schäfer hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Claudia Spies, Alawi Lütz, Markus Renius, Gunnar Lachmann, Clarissa von Haefen, Klaus-Dieter Wernecke, Marcus Bahra, Alexander Schiemann, Marco Paupers und Christian Meisel; „Sargramostim but not vaccination improves HLA-DR

response in immune suppressed patients after esophageal or pancreatic resection“; eingereicht beim ‚American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine‘ im Januar 2013

Beitrag im Einzelnen: Mitarbeit bei der Datenerhebung und Erstellung der Datenbank, Auswertung der Daten in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Wernecke und Frau Prof. Spies.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10. LEBENSLAUF

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

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

11. DANKSAGUNGEN

An erster Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich in jeglicher Art und Weise während meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Kliniken für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, für die Überlassung des Themas, für ihre unermüdliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit sowie für die kontinuierliche Betreuung meiner Dissertation.

Meinen Betreuern Alexander Schiemann und Marco Paupers danke ich für die Organisation und Durchführung der ART-VI-Studie.

Bei meinen Mitdoktoranden Anja Vanessa Philippeit, Dominik Stöber und Gunnar Lachmann möchte ich mich für die sehr nette, immer wieder aufbauende und motivierende Zusammenarbeit bedanken. Ein Dank für die geduldige Einarbeitung in die ART-VI-Studie geht auch an Carolyn Geipel, Fatima Yürek, Johannes Kurth und Kay Dittrich.

Ein herzlicher Dank geht an Herrn Professor Dr. rer. nat. habil. Klaus-Dieter Wernecke für die besonders geduldige Unterstützung in der statistischen Planung und Auswertung.

Für ihre Hilfe bei der Dokumentation danke ich Kathrin Scholtz.

Herrn Dr. Christian Meisel möchte ich für seine Unterstützung bei allen immunologischen Fragestellungen danken.

Auch möchte ich mich bedanken bei allen Ärzten, Schwestern und Pflegern der Normalstationen, der Intensivstationen und der OP-Bereiche der Klinik der Charité – Universitätsmedizin, Campus Virchow-Klinikum.

Zu danken habe ich ferner allen Patienten, die durch ihre Einsatzbereitschaft und Kooperation diese Untersuchungen erst ermöglicht haben.

Von ganzem Herzen danke ich vor allem meinen Freunden, die mir über die Jahre zur Seite gestanden haben und mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Udenkbar wäre diese Arbeit ohne die unermüdliche Unterstützung meiner Familie gewesen. Sie hat mich mit viel Liebe und Verständnis durch das Studium begleitet. Ich bin ihr in tiefster Dankbarkeit verbunden.