

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

DISSERTATION

Der prädiktive Wert inflammatorischer Marker für
postoperative Infektionen bei Risikopatienten mit nicht-
kardiochirurgischem Eingriff

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristin Schilling
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C.Spies
 2. Prof. Dr. med. Chr. Lehmann
 3. Prof. H. K. Eltzhig, M.D., PhD.

Datum der Promotion: 22.03.2013

Not everything that counts can be counted.

And not everything that can be counted counts.

–Albert Einstein–

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	8
1.1 Klinische Relevanz der postoperativen Infektionen	8
1.2 Perioperative Risikofaktoren für eine postoperative Infektion	8
1.2.1 Patienten	8
1.2.2 Operative Risikofaktoren	10
1.3 Das Immunsystem unter dem operativen Trauma	10
1.3.1 Akute Entzündungsreaktion - lokale Reaktion	10
1.3.2 Akute Entzündungsreaktion - systemische Folgen und mögliche Komplikationen	12
1.3.3 Eingrenzen der Entzündung - antiinflammatorische Mechanismen	13
1.4 Diagnose der postoperativen Infektionen mit Hilfe von Biomarkern	13
1.4.1 HLA-DR-Expression auf den Monozyten	14
1.4.2 Procalcitonin	15
1.4.3 Interleukin 6	16
1.4.4 Interleukin 10	17
2 Zielsetzung	19
3 Patienten, Material und Methoden	20
3.1 Studiendesign	20
3.2 Patientenpopulation	20
3.3 Computerbasierte Fragebogenerhebung	22
3.4 Bestimmung der Laborparameter	22
3.4.1 Blutentnahmen	22
3.4.2 Verwendete Geräte	23
3.4.3 Software	23
3.4.4 Antikörper und Eichbeads	24

3.4.5	Verbrauchsmaterialien	24
3.4.6	Puffer/Lösungen und Testkits	24
3.4.7	Messung der monozytären HLA-DR-Expression mittels Durchflusszytometrie	26
3.4.8	Messung des PCT mit dem KRYPTOR®	27
3.4.9	Zytokinmessungen mittels Immulite®	28
3.5	Ergebnisparameter	29
3.6	Definition des Ereignisses Infektion	30
3.7	Statistische Auswertung	30
4	Ergebnisse	32
4.1	Häufigkeiten der Infektionen	32
4.2	Perioperative Risikofaktoren	32
4.2.1	Patienten	32
4.2.2	Operative Risikofaktoren	35
4.3	Postoperativer Heilverlauf	35
4.4	Immunologische Parameter - Unterschiede im perioperativen Verlauf	36
4.4.1	Zelluläre Immunparameter - weißes Blutbild	36
4.4.2	Monozytäre HLA-DR-Expression	36
4.4.3	PCT	36
4.4.4	Interleukin-6	36
4.4.5	Interleukin-10	40
4.5	Diagnostischer Wert der Biomarker	41
4.6	Binäre logistische Regressionsanalyse	44
4.7	Vorhersagefähigkeit von Operationszeit und Biomarkern	44
5	Diskussion	46
5.1	Häufigkeiten für das Auftreten der POI	46
5.2	Perioperative Risikofaktoren	47
5.3	Postoperativer Heilverlauf	49

5.4	Biomarker - Unterschiede im postoperativen Heilverlauf	50
5.4.1	Monozytäre HLA-DR-Expression	50
5.4.2	PCT	50
5.4.3	IL-6	51
5.4.4	IL-10	52
5.5	Diagnostische Aussagefähigkeit der erhobenen Biomarker	52
5.5.1	Größe Unterschiede am ersten postoperativen Tag	54
5.5.2	Operationszeit im Vergleich zu den Biomarkern	55
5.6	Limitationen	55
5.7	Schlussfolgerungen	56
6	Zusammenfassung	57
	Literaturverzeichnis	59
	Anhang	74

Abkürzungsverzeichnis

APZ	Antigen-präsentierende Zelle
ARDS	Akutes Respiratorisches Distress Syndrom
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Area under the Curve
AUDIT	Alcohol Use Disorder Identification Test
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center for Disease Control
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Coagulation
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FACS	Fluorescence-Activated-Cell-Sorter
FCS	fetales Kälberserum
FSC	Forward Scatter
FTND	Fagerström Test For Nicotine Dependence
HAP	Hospital-Acquired Pneumonia
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HWI	Harnwegsinfekt
IFN-Gamma	Interferon Gamma

IL	Interleukin
ISDC	International Sepsis Definition Conference
ITS	Intensivstation
KI	Konfidenzintervall
MHC	Major-Histokompatibilitäskomplex
MOF	Multi Organ Failure
NNIS	National Nosokomial Infektion Surveillance
NO	Stickstoffmonoxid
NPV	Negativ prädiktiver Wert
OP	Operation
OR	Odds Ratio
PCT	Procalcitonin
PGE2	Prostaglandin E2
POI	Postoperative Infektion
PPV	Positiv prädiktiver Wert
PTMs	Photomultiplier
r	Korrelationskoeffizient
ROC	Receiver Operating Characteristics
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom
SSC	Side Scatter
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta
TH	T- Helfer

TNF-alpha	Tumor Nekrose Faktor Alpha
TZR	T-Zellrezeptor
WHO-5	World Health Organisation Five Well-Being Index
WI	Wundinfektion
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Klinische Relevanz der postoperativen Infektionen

Allein in Deutschland fanden im Jahr 2010 fast 15 Millionen vollstationäre Operationen (OP) statt [1]. Weltweit wird die Zahl der jährlichen operativen Eingriffe auf 234 Millionen geschätzt [2]. Eine OP bietet dem Patienten die Chance auf eine Heilung seiner Krankheit oder Linderung der Beschwerden, ist jedoch mit dem Risiko von Komplikationen verbunden. Auch wenn dieses Risiko im Durchschnitt in Deutschland sehr gering ist [3], können Komplikationen schwerwiegende Folgen für den Patienten bedeuten.

Zu den typischen postoperativen Komplikationen zählen nosokomiale Infektionen wie Wundinfektionen (WI), Pneumonien, Harnwegsinfekte (HWI) und Sepsis. Die nosokomiale Wundinfektionsrate, die den größten Teil postoperativer Infektionen (POI) ausmacht, tritt in Deutschland auf chirurgischen Stationen im Durchschnitt in 1,3% der Fälle auf, ist jedoch von der Art der Operation abhängig und kann bei kontaminierten Eingriffen, wie z.B. einer Operation zur Versorgung einer Kolonperforation, auf etwa 3,8% ansteigen [4]. Dies bedeutet, dass im Jahr 2010 etwa 195.000 Patienten nach vollstationären Eingriffen an nosokomialen WI in Deutschland erkrankten. Postoperative Komplikationen wie Pneumonien oder Sepsis treten seltener als WI auf, sind jedoch mit schwerwiegenderen Folgen für den Patienten verbunden und haben großen Anteil am anästhesiologischen und chirurgischen Risiko [5]. Neben einer erhöhten Morbidität und Mortalität [6], verursachen POI eine verlängerte Krankenhausverweildauer [7, 8] und sind mit einer enormen Erhöhung von Therapie- und Folgekosten verbunden [9, 10]. Die schnellstmögliche Einleitung einer Therapie kann die Prognose verbessern [11]. Eine frühzeitige Diagnosestellung der POI wäre demzufolge von außerordentlicher Bedeutung.

1.2 Perioperative Risikofaktoren für eine postoperative Infektion

1.2.1 Patienten

Pearse et al. konnten vor Kurzem demonstrieren, dass es unter Patienten in einem britischen Krankenhaus, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterzogen haben, eine Subpopulation

mit einem hohen operativen Risiko gibt. Diese Patientengruppe, die nur 12,5% der operierten Patienten ausmacht, geht mit 80% der postoperativen Mortalitätsrate einher [12]. Meist sind dies Patienten in einem höheren Alter, die an einer schweren Grunderkrankung leiden und sich einer größeren Operation unterziehen. Für diese Patientengruppe ist das Risiko postoperativer Komplikationen dementsprechend höher einzustufen [13, 14]. Aus diesem Grund ist es enorm wichtig, diese Risikogruppe präoperativ auffindig zu machen, um ihnen eine bessere medizinische Versorgung zu gewährleisten.

ASA-Klassifizierung Eine einfache Möglichkeit den körperlichen Zustand und das Mortalitätsrisiko des Patienten vor der Operation zu evaluieren, bietet die erstmals 1963 eingeführte American Society of Anesthesiologists (ASA) Klassifizierung des physischen Status des Patienten [15, 16]. Mit Hilfe dieser Klassifizierung wird der Patient je nach Schweregrad seiner Grunderkrankungen in 6 Klassen eingeteilt, wobei es sich bei ASA P1 um gesunde Patienten ohne Vorerkrankung handelt, ASA P2 sind Patienten mit geringfügigen Erkrankungen ohne Einschränkungen, ASA P3 Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, ASA P4 Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt, ASA P5 moribunde Patienten, deren Tod innerhalb von 24 h mit oder ohne OP wahrscheinlich ist, und ASA P6 hirntote Patienten. Die ASA-Klassifikation wurde durch die National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) neben der Länge der Operation und kontaminierten Operationen als Hauptrisikofaktor für die postoperative WI identifiziert [17, 18]. Patienten ab einer ASA Klassifikation P3 weisen eine erhöhte Infektionsrate auf [19].

Weitere Risikofaktoren Unveränderliche Eigenschaften wie Alter und Geschlecht können einen Einfluss auf das Auftreten von POI haben. Da die Leistungsfähigkeit des Immunsystems mit zunehmendem Lebensalter abnimmt, zeigen Patienten ab dem 60.-70. Lebensjahr einigen Studien zufolge höhere Raten an POI [20]. Bei anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass männliche Patienten zu einer stärker ausgeprägten postoperativen Immunsuppression neigen als weibliche, was wiederum mit einer erhöhten Rate an nosokomialen Infektionen einhergeht [21, 22]. Neben unveränderlichen Eigenschaften sind auch bestimmte Lebensstilfaktoren, wie eine

Mangelernährung [23] und Vorerkrankungen des Patienten, mit einem erhöhten Risiko für eine POI assoziiert. So zeigen Patienten mit internistischen Grunderkrankungen wie Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes Mellitus und malignen Neoplasien eine erhöhte postoperative Wundinfektionsrate [24, 25, 26]. Auch Suchterkrankungen wie chronischer Alkoholkonsum [27, 28] und Rauchen [29] werden in der Literatur mit einem höheren Risiko für POI in Verbindung gebracht. Andere psychiatrische Erkrankungen, wie Angsterkrankungen und Depressionen, haben einen negativen Einfluss auf das Immunsystem [30]. Deshalb ist zu vermuten, dass auch diese mit einer erhöhten postoperativen Infektionsrate einhergehen. Es gibt jedoch bisher kaum klinische Studien, die den Einfluss dieser Erkrankungen auf die postoperative Komplikationsrate untersucht haben.

1.2.2 Operative Risikofaktoren

Zu den operativen Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko einer POI einhergehen, zählt neben der Operationszeit und der Gabe von Transfusionen auch die Art der Operation. So haben stammnahe und kontaminierte Operationen eine höhere nosokomiale Infektionsrate [24]. Die Größe der Wundfläche ist ebenfalls von Bedeutung. Operationen mit einer kleineren Wundfläche, z.B. laparoskopische Operationen, haben ein geringeres Risiko einer POI [31]. In verschiedenen akutellen Studien konnte gezeigt werden, dass intraoperative Stressprävention, z.B. durch kontinuierliche Remifentanilgabe an Stelle von intermittierender Opiodgabe oder durch Verwendung einer Epiduralanästhesie, die POI-Rate verringern kann [32].

1.3 Das Immunsystem unter dem operativen Trauma

1.3.1 Akute Entzündungsreaktion - lokale Reaktion

Unspezifische humorale Abwehr In dem unter dem operativen Trauma zerstörten Gewebe setzt nach der Blutstillung zunächst eine akute Entzündungsreaktion ein. Diese beginnt mit der Aktivierung des unspezifischen bzw. angeborenen Immunsystems: Über die Wirkung der Mediatoren Histamin und Stickstoffmonoxid (NO) an der glatten Muskulatur der Gefäßwände erfolgt eine Vasodilatation der Arteriolen, die den Blutfluss zum beschädigten Gewebe erhöht. Zudem wird über

die Botenstoffe Histamin, Bradykinin, Substanz P und Leukotriene eine kurzfristige endotheliale Kontraktion erreicht, so dass sich die Permeabilität der Gefäße erhöht und proteinreiche Flüssigkeit in den extravasalen Raum austritt. Über die Zytokine Interleukin (IL)-1, Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF- α) und Interferon Gamma (IFN- γ) erfolgt dann eine strukturelle Reorganisation des Endothels, um diesen Effekt länger wirksam zu machen. Es bildet sich ein Ödem. Durch den intravasalen Verlust an Flüssigkeit steigt die Viskosität des Blutes an, der Blutfluss wird langsamer - die Phase der Stase ist erreicht. All dies erleichtert die Migration der zellulären Komponenten des angeborenen Immunsystems in das nekrotische Gewebe [33].

Unspezifische zelluläre Abwehr Die Leukozyten, hauptsächlich Neutrophile, sind hierbei die dominierenden Zellen innerhalb der ersten 24 Stunden. Durch die Stase der Erythrozyten im mittleren Teil des Gefäßes und den daraus resultierenden Fließeigenschaften sind die Leukozyten nun überwiegend in der Nähe der Gefäßwand zu finden (Margination). Mit Hilfe der Zytokine TNF- α und IL-1 werden Adhäsionsmoleküle und Integrine am Endothel exprimiert, die mit den auf den Leukozyten vorhandenen Molekülen in Kontakt treten und eine Verbindung eingehen. Aus einer ständigen Annäherung an die Gefäßwand (Rolling) wird schließlich eine feste Verbindung (Adhäsion) und somit ein Übertritt in das Gewebe möglich (Transmigration). Nun werden die Leukozyten über Chemokine, hauptsächlich Komplementfaktor 5b, Leukotrien B4 und IL-8 zum zerstörten Gewebe gelockt, in dem sie mit Hilfe ihrer phagozytierenden Eigenschaften das nekrotische Gewebe abbauen und eingedrungene Mikroorganismen abtöten. Anschließend gehen sie kontrolliert mit Hilfe des programmierten Zelltods (Apoptose) zugrunde und werden von den nun ins Gewebe eingewanderten Monozyten, Makrophagen, ebenfalls phagozytiert und über das lymphatische System abtransportiert [33].

Spezifische Abwehr Dabei exprimieren die Makrophagen an ihrer Oberfläche Moleküle, die Major-Histokompatibilitätskomplexe (MHC), die beim Menschen auch Humanes Leukozyten-Antigen (HLA) genannt werden. Über diese Moleküle werden phagozytierte Peptidfragmente, Antigene, an die T-Helfer (TH)-Lymphozyten präsentiert, die diese mit Hilfe ihrer T-Zellrezeptoren (TZR) erkennen. Auf diese Weise wird die spezifische Immunabwehr induziert. Für die Aktivie-

rung der für die präsentierten Antigene spezifischen TH-Zellen wird jedoch neben dem HLA-Antigen-TZR-Komplex eine Kostimulation über das Cluster of Differentiation (CD) 28 (auf der T-Zelle) und B7 (auf den Makrophagen)-Rezeptoren-System benötigt. Wenn beide Signale vorhanden sind, produzieren die aktivierten T-Lymphozyten das Zytokin IL-2, das für die Proliferation dieser T-Zellen sorgt. Die aktivierten T-Zellen greifen nun die eingedrungenen Mikroorganismen an oder siedeln sich als Gedächtniszellen im Gewebe an, um bei erneuter Antigenexposition schneller aktiviert werden zu können. Die CD4 positiven TH-Zellen stimulieren zudem über das CD40 Rezeptorsystem und die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-6 das Wachstum und die Differenzierung der B-Zellen zu antikörperbildenden Plasmazellen, und damit die humorale Abwehr des spezifischen Immunsystems [33].

1.3.2 Akute Entzündungsreaktion - systemische Folgen und mögliche Komplikationen

Die Entzündungsreaktion bleibt bei größeren Eingriffen nicht auf das Operationsgebiet beschränkt, sondern findet über verschiedenen Mediatoren systemisch statt. Hierbei spielen vor allem die Zytokine IL-1, TNF- α und IL-6 eine Rolle, sie werden von den Leukozyten gebildet und sorgen für die korrelierenden klinischen Symptome der Patienten, nämlich Fieber, Müdigkeit und allgemeines Krankheitsgefühl. Indem es über die Blut-Hirn-Schranke tritt, initiiert IL-6 die Synthese von Prostaglandin E2 (PGE2), zusätzlich werden durch IL-6 Energiemobilisationen im Muskel- und Fettgewebe erleichtert. Dies hat eine Sollwerterhöhung der Temperatur im Hypothalamus und eine Istwerterhöhung im menschlichen Organismus zur Folge, Fieber entsteht. Über die eben erwähnten Zytokine wird auch die Ausschüttung akuter Phase Proteine aus den Hepatozyten der Leber bewirkt. Zu ihnen gehören unter anderem Fibrinogen und C-reaktives Protein (CRP), die an der Beseitigung von eingedrungenen Mikroorganismen mit Hilfe von Opsonierung und Komplementbindung beteiligt sind. Sind jedoch zu viele dieser Zytokine vorhanden oder werden sie verlängert ausgeschüttet, kann dies zu einem verstärkten inflammatorischen Prozess führen, der auch Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom (SIRS) genannt wird, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind [34]. Weitere daraus resultierende schwere Komplikationen beinhalten die systemische Aktivierung der Gerinnungskaskade: Disseminierte Intravasale Coagulation (DIC), das akute re-

spiratorische Distress Syndrom (ARDS) und das Multorganversagen: Multi Organ Failure (MOF). Im schlimmsten Fall endet dies mit dem Tod des Patienten.

1.3.3 Eingrenzen der Entzündung - antiinflammatorische Mechanismen

Um der Zerstörung durch das eigene Immunsystem zu entgehen, werden proinflammatorische Mediatoren nur kurzfristig ausgeschüttet. Zudem bildet der Organismus antiinflammatorische Mediatoren, wie Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) und IL-10, das vom Subtyp TH2 der CD4 positiven T-Lymphozyten gebildet wird. Sie wirken dem inflammatorischen Geschehen entgegen, indem sie die Immunantwort herunterregulieren und somit die Destruktion des Gewebes eingrenzen [35, 36].

Bei einem operativen Eingriff ist ein gut funktionierendes Immunsystem von essentieller Bedeutung. Das Zusammenspiel von Inflammation und Antiinflammation sorgt für die Beseitigung des zerstörten Gewebes und hindert eindringende Mikroorganismen an der Entstehung einer Infektion. Eine überschießende proinflammatorische Entzündungsreaktion kann zu einem SIRS führen, eine eventuell reaktive starke postoperative Immunsuppression erleichtert das Eindringen pathologischer Mikroorganismen und prädisponiert damit für eine Infektion [37].

1.4 Diagnose der postoperativen Infektionen mit Hilfe von Biomarkern

Die frühzeitige klinische Diagnose postoperativer Infektionen ist schwierig. Die Zerstörung des Gewebes durch das operative Trauma, geht mit einer pro- und antiinflammatorischen Reaktion einher. Im sogenannten Postaggressionsstoffwechsel sind die üblichen klinischen und laborchemischen Infektionsparameter Temperatur, CRP und Leukozytenzahl physiologischerweise erhöht [38]. Dies macht eine Unterscheidung zwischen einer Infektion im Sinne einer Sepsis von einem SIRS äußerst diffizil. So erfüllen mehr als 80% der Patienten auf chirurgischen Intensivstationen (ITS) die Kriterien eines SIRS [39].

Der gebräuchlichste Biomarker für die Diagnose von Infektionen, die Anzahl der Leukozyten, hat eine sehr niedrige Sensitivität und Spezifität [40]. Der Goldstandard zur Diagnose einer Infektion,

der mikrobiologische Keimnachweis, ist zwar hoch spezifisch und für die endgültige Diagnosestellung sowie die Anpassung der antimikrobiellen Therapie im Verlauf unabdingbar, jedoch für die frühzeitige Diagnose postoperativer Infektionen aufgrund der langen Wartezeit nicht verwendbar. Jedoch wäre gerade die frühzeitige Diagnosestellung und adäquate Einleitung der Therapie enorm wichtig, um den Heilverlauf positiv beeinflussen zu können. So haben z.B. Patienten mit einer schweren Sepsis oder im septischen Schock mit einer frühzeitigen Einleitung einer Early Goal directed Therapie ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko [11].

In der letzten Zeit gab es große Bemühungen, dieses Problem mit Hilfe von Biomarkern zu lösen [41]. Biomarker können das aktuelle inflammatorische Geschehen schnell und exakt widerspiegeln und somit eine Hilfestellung bei der frühzeitigen Diagnosestellung sein. Eine überschießende inflammatorische Reaktion und eine darauffolgende stärkere Immunsuppression, die für eine POI prädisponiert, kann mit Hilfe der Messung von bestimmten immunologischen Markern schnell sichtbar gemacht werden und möglicherweise eine Infektion vorhersagen [42]. Zu den meist verwendeten Biomarkern gehören Procalcitonin (PCT) und CRP. Der Nutzen von PCT bei der Diagnose der Sepsis nach Operationen ist mittlerweile durch Metaanalysen belegt [43] und hat sich dem CRP gegenüber als überlegen gezeigt [44]. Neben PCT sollen auch die HLA-DR-Expression auf den Monozyten sowie das proinflammatorische Zytokin IL-6 und das antiinflammatorische Zytokin IL-10 mit dem Ereignis einer POI korrelieren. Diese Marker waren Inhalt unserer Untersuchungen und sollen im Folgenden genauer vorgestellt werden.

1.4.1 HLA-DR-Expression auf den Monozyten

HLA-DR-Rezeptoren gehören zu den MHC-Klasse-II-Molekülen, die auf dem HLA-Komplex des Chromosoms sechs kodiert sind. Sie sind als Heterodimer mit je einer nicht-kovalent gebundenen α - und β -Untereinheit aufgebaut. Die Moleküle befinden sich an der Zelloberfläche und werden hauptsächlich von Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) wie Monozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen und B-Lymphozyten exprimiert. Ihre prinzipielle Aufgabe ist es, phagozytierte exogene Peptidantigene an die T-Lymphozyten zu präsentieren. Der HLA-DR-Antigen-Komplex dient den CD4 positiven TH-Zellen als Ligand. Die Interaktion der T-Lymphozyten mit diesem Liganden führt letztendlich zur Bildung von spezifischen Antikörpern. Dementsprechend sind die

HLA-DR-Rezeptoren ein wichtiges Bindeglied zwischen der unspezifischen und der spezifischen Immunabwehr [45, 46]. Die Anzahl der exprimierten HLA-DR-Moleküle wird durch Stimulation des Immunsystems gesteigert.

Eine Operation bedeutet in erster Linie Stress für den menschlichen Organismus. Dieser beeinflusst das menschliche Immunsystem auf vielfältige Art und Weise und geht über die Aktivierung des hypothalamisch-hypophysär-endokrinen-Systems mit einer Sympathikusaktivierung und einem Kortisolanstieg einher, was insgesamt zu einer Immunsuppression führt [47, 48]. So kommt es bereits mehrere Stunden nach einem chirurgischen Eingriff, ähnlich wie nach Traumata oder Verbrennungen, zu einer Verringerung der HLA-DR-Expression auf den Monozyten [49, 48]. Die Größe des Traumas korreliert mit der Suppression der HLA-DR-Expression auf den Monozyten. Folglich zeigen laparoskopische Operationen im Vergleich zu offenen eine geringere Herunterregulation der HLA-DR-Expression [50], jedoch findet auch bei diesen Eingriffen eine verminderte Expression von HLA-DR auf den Monozyten statt [51]. Die Expression von HLA-DR auf den Monozyten korreliert mit der Funktion der Monozyten und der Fähigkeit des Immunsystems auf Pathogene zu reagieren [52, 53]. Eine erniedrigte Expression ist in der Literatur mehrheitlich mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen [54, 55, 56] und einem schlechterem Heilverlauf [57, 58] assoziiert. Es findet sich ein direkter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der postoperativen Sepsis und der Höhe der HLA-DR-Expression auf den Monozyten [59, 55].

1.4.2 Procalcitonin

Beim PCT handelt es sich um ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Vorläuferpeptid des, für den Kalziumstoffwechsel eine Rolle spielenden Hormons, Calcitonin [60]. Während das Calcitonin von den parafollikulären Zellen der Schilddrüse gebildet wird oder in den neuroendokrinen Zellen der Lunge und des Gastrointestinaltraktes, wird sein Prohormon von den parenchymatösen Organen des Körpers bei Vorhandensein eines inflammatorischen Stimulus gebildet. Dies geschieht entweder durch Vorhandensein bakterieller Toxine oder bestimmter inflammatorischer Zytokine wie TNF- α , IL-1 oder IL-6. Supprimiert wird die Bildung von PCT durch das Zytokin IFN- γ [61], das von viral infizierten Zellen produziert wird. Nach intravenösen Injektionen von *Escherichia coli* Endotoxinen in gesunden Probanden steigt der PCT-Spiegel nach ca. 4 Stunden in den messbaren

Bereich [62]. Die Halbwertszeit im Blut beträgt ca. 24 Stunden.

Erhöhte PCT-Werte wurden erstmals 1993 bei der Sepsis gemessen [63]. Erhöhte PCT-Werte treten aber auch im Zusammenhang mit einem SIRS [64] oder nach einem operativen oder mechanischen Trauma auf [65]. Gestaltet sich der postoperative Verlauf komplikationslos, so fallen die PCT-Werte innerhalb des zweiten oder dritten Tages rasch auf das Ausgangsniveau ab [65]. In der Diagnostik spielt die PCT bei der Sepsis bei intensivpflichtigen Patienten eine Rolle [43]. Die Höhe des PCT-Spiegels korreliert dabei mit dem Outcome einer Sepsis [66]. Sie wird benutzt, um eine bakterielle von einer nicht-bakteriellen Sepsis zu unterscheiden und kann eine effektive Antibiotikatherapie anzeigen [67].

1.4.3 Interleukin 6

IL-6 ist ein multifunktionales Zytokin mit vielfältigen physiologischen Aufgaben. Diese liegen vor allem in der Modulation sowohl lokaler als auch systemischer akuter und chronischer inflammatorischer Reaktionen. Bei einer akuten Entzündung wird IL-6 hauptsächlich von Makrophagen und T-Zellen des betroffenen Gewebes gebildet und ist an der Reifung und Differenzierung von verschiedenen Zelllinien, u.a. B-Zellen, beteiligt [68, 69]. Seine proinflammatorischen systemischen Wirkungen beinhalten die Ausschüttung der akuten Phase Proteine und die Entstehung von Fieber und wurden bereits im Abschnitt 1.3 beschrieben. Zudem wirkt IL-6 auch antiinflammatorisch, da es die Bildung von TNF- α und IL-1 hemmt und IL-10 aktiviert.

Unter der Operation wird IL-6 im beschädigten Geweben gebildet und von dort innerhalb von Minuten ins Serum abgegeben [70]. Innerhalb von ein bis drei Stunden nach Beginn der Operation steigt der Serumspiegel an und bleibt bei komplikationslosem Verlauf etwa 48 bis 72 Stunden erhöht [71]. Die maximale IL-6-Konzentration findet sich ca. 6-12 Stunden nach dem Eingriff [72]. Die Halbwertszeit beträgt ca. 45 Minuten. Der Anstieg und Abfall des IL-6 findet ca. 24-48 Stunden vor dem CRP statt. Erhöhte IL-6-Spiegel wurden bei Patienten nach Traumata, Verbrennungen und bei Sepsis gemessen. Der IL-6-Spiegel im Serum korreliert mit dem Ausmaß des operativen Traumas [73, 71, 74] und der damit einhergehenden Entzündungsreaktion. So weisen Patienten mit offener Cholezystektomie höhere postoperative IL-6-Spiegel auf als Patienten mit laparoskopischer Cholezystektomie [75]. Erhöhte IL-6-Spiegel gehen mit der Gabe von Transfu-

sionen einher [76] und sind außerdem mit dem männlichen Geschlecht assoziiert, da Östrogene die Bildung von IL-6 hemmen. So zeigte eine aktuelle Studie, dass Männer nach einer Verletzung signifikant höhere IL-6-Serumwerte haben als Frauen [21]. Anhaltend hohe Werte nach einem mechanischem Trauma sind mit postoperativen Komplikationen und einem schlechteren Heilverlauf assoziiert [68].

IL-6 wird bislang routinemäßig zur Diagnostik der neonatalen Sepsis eingesetzt [77]. In klinischen Studien korrelieren erhöhte IL-6-Spiegel mit der Diagnose, der Abschätzung des Schweregrades [78] und der Prognose der Sepsis. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass erhöhte IL-6-Werte mit dem Auftreten einer POI im klinischen Verlauf nach Leberresektionen [79], Pankreatikoduodenektomien [80] und kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Herzfunktion [81] einhergehen. Auch für nosokomiale Infektionen bei Patienten auf einer postoperativen Intensivstation [82] und für Patienten mit Krebserkrankungen und einem großen elektiven Eingriff [83] zeigte sich eine Korrelation zwischen erhöhtem IL-6 Spiegel und Infektion. Ein erhöhter IL-6-Spiegel spielt zudem eine Rolle bei der Diagnose und Überwachung von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen [84].

1.4.4 Interleukin 10

IL-10 ist ein antiinflammatorisches Zytokin mit vielfältigen Wirkungen in der Immunregulation und Entzündungsreaktion. Die Hauptwirkung von IL-10 scheint in der Eingrenzung und Beendigung der inflammatorischen Immunantwort zu liegen [85]. Es wird zum größten Teil von den Monozyten, teilweise auch von den Lymphozyten, gebildet und vermittelt seinen antiinflammatorischen Effekt, indem es die Expression von TH1-Zytokinen (IL-2, IFN- γ) [86] sowie die HLA-DR-Expression [87] und ihre kostimulatorischen Moleküle auf den APZ, z.B. Makrophagen, herunterreguliert. Darüber hinaus stimuliert IL-10 die B-Zellproliferation [88] und deren Antikörperproduktion [89]. Somit hemmt IL-10 die zelluläre Immunabwehr und stimuliert im Gegenzug die Reifung der humoralen Abwehr. Gleichzeitig scheint es daran beteiligt zu sein, phagozytierende Zellen gegen die körpereigene Lyse durch das Komplementsystem zu schützen [90] und verhindert die Apoptose von T- und B-Lymphozyten. Auf diese Weise kann IL-10 den immunpathologischen Geschehnissen durch die Inflammation bei Infektionen entgegenwirken. Durch die immunsuppres-

sive Wirkung von IL-10 wird vermutet, dass es die Empfänglichkeit des Organismus für eindringende Mikroorganismen erhöhen kann und ihn damit für eine Infektion prädisponiert [91]. Eine sehr stark erhöhte oder erniedrigte IL-10 Konzentration kann durch eine gestörte Homöostase zwischen Inflammation und Antiinflammation bedingt sein, was wiederum für eine folgende Infektion prädisponiert [92, 93]. Nach einem Trauma oder einer OP steigt der IL-10-Spiegel an [48, 94]. Bei Patienten mit höheren Blutverlusten ist der Anstieg stärker ausgeprägt als bei Patienten ohne Blutverlust [95]. Eine erhöhte und verlängerte Freisetzung ist mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen assoziiert [96, 28]. Bei Patienten mit malignen gastrointestinalen Tumoren ist ein erhöhter IL-10-Spiegel postoperativ mit schlechteren Überlebensraten assoziiert [97]. IL-10-Werte korrelieren zudem mit der Intensität und dem Ausmaß systemischer Entzündungsreaktionen bei einer Sepsis sowie mit deren klinischen Heilverlauf [98, 99, 91]. Ein erhöhter IL-10-Spiegel ist mit der Entwicklung einer Sepsis nach einem Trauma assoziiert [100] oder geht mit Infektionen nach kardiochirurgischen Eingriffen [101] und schlechtem Heilverlauf bei internistischen Patienten mit Fieber einher [102].

2 Zielsetzung

Nosokomiale Infektionen wie WI, HWI und Pneumonien zählen zu den typischen Komplikationen nach einem operativen Eingriff. POI wie Pneumonien haben einen wesentlichen Anteil am chirurgischen und anästhesiologischen Risiko und gehören zu den häufigsten Gründen für eine verlängerte Krankenhausverweildauer und erhöhte Morbidität und Mortalität der Patienten [103]. Insbesondere Patienten, die an einer schweren Grunderkrankung leiden, und somit als ASA P 3 und P 4 klassifiziert werden, haben ein erhöhtes Risiko für eine POI [24, 104].

Auf die Zerstörung des Gewebes durch das operative Trauma, reagiert der Körper mit einer Kaskade von Entzündungsreaktionen. Die richtige Abfolge und das Zusammenspiel von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren ist für eine gute Wundheilung essentiell. Eine ausgedehnte systemische Entzündungsreaktion, im Sinne einer SIRS, zeigt ähnliche klinische Symptome wie eine postoperative Sepsis, weshalb es schwierig ist, zwischen beiden Entitäten zu unterscheiden [39]. In letzter Zeit wurden große Anstrengungen unternommen immunologische Marker auf ihre Fähigkeit zur Diskriminierung zwischen SIRS und Sepsis zu untersuchen [41]. Andere POI, wie WI, treten häufiger auf als eine Sepsis. Meist erfolgt dies erst später im klinischen Verlauf, nachdem die perioperative systemische Entzündungsreaktion überwunden und die prophylaktische Antibiotikagabe beendet wurde. Die frühzeitige Therapie von Infektionen kann den Heilverlauf verbessern [11], weshalb eine schnellstmögliche Diagnose von großer Bedeutung ist. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass dies mit Hilfe von Biomarkern bereits perioperativ möglich ist [81, 105].

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob Patienten, die präoperativ ein erhöhtes Risiko für eine POI aufweisen und nach einem nicht-kardiochirurgischem Eingriff eine POI entwickeln, Unterschiede in ihrer perioperativen immunologischen Reaktion aufzeigen, und ob die inflammatorischen Marker monozytäre HLA-DR-Expression, PCT, IL-6 und IL-10 bereits perioperativ eine POI vorhersagen können.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese prospektive Beobachtungsstudie ist eine Subanalyse eines groß angelegten Studienprojektes, das sich mit der Erforschung von Lebensstilrisikofaktoren in der Anästhesiologie beschäftigt. In dieser Untersuchung wurden Patienten mit einem erhöhten Narkoserisiko (ASA P3 und P4) auf den Zusammenhang verschiedener immunologischer Marker für das Auftreten einer POI beobachtet. Die Durchführung erfolgte in den Prämedikationsambulanzen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum, im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2007. Sie ist durch die Ethikkommission der Charité als eine Erweiterung des Ethikkommissionsvotums: „Prävention Nikotin – assoziierter Erkrankungen durch Raucherentwöhnung“ (EK – Nr. 2258 / Si.304. EA 1 / 23 / 2004) genehmigt worden.

3.2 Patientenpopulation

Alle Patienten, die vor einer elektiven Operation in die Prämedikationsambulanz der Charité – Universitätsklinikum Berlin, Campus Mitte und Virchow-Klinikum kamen, wurden als potentielle Studienteilnehmer auf ihre Einschlussfähigkeit hin geprüft (n=16.687). Patienten wurden ausgeschlossen (n=10.979) wenn sie das Mindestalter von 18 Jahren nicht erfüllten, bei Ablehnung der Studienteilnahme, bei Nichtvorhandensein einer Einwilligungsfähigkeit, bei gleichzeitiger Teilnahme an einer anderen Studie, bei Mitarbeit an der Charité, oder Verwandtschaft zum Studienpersonal. Des Weiteren wurden Patienten aufgrund mangelnder deutscher Sprachkenntnisse ausgeschlossen oder wenn ihnen die Computerbedienung unmöglich war. 5.429 Patienten, die in die Hauptstudie aufgenommen worden waren, wurden auf ihre Eignung für diese Substudie geprüft. Davon lehnten 683 Patienten die weitere Teilnahme ab, 4.506 Patienten waren von den prämedizierenden Anästhesisten nicht als ASA P 3 oder P 4 eingestuft worden. 240 Patienten konnten schließlich in die Subanalyse eingeschlossen werden (Abbildung 1).

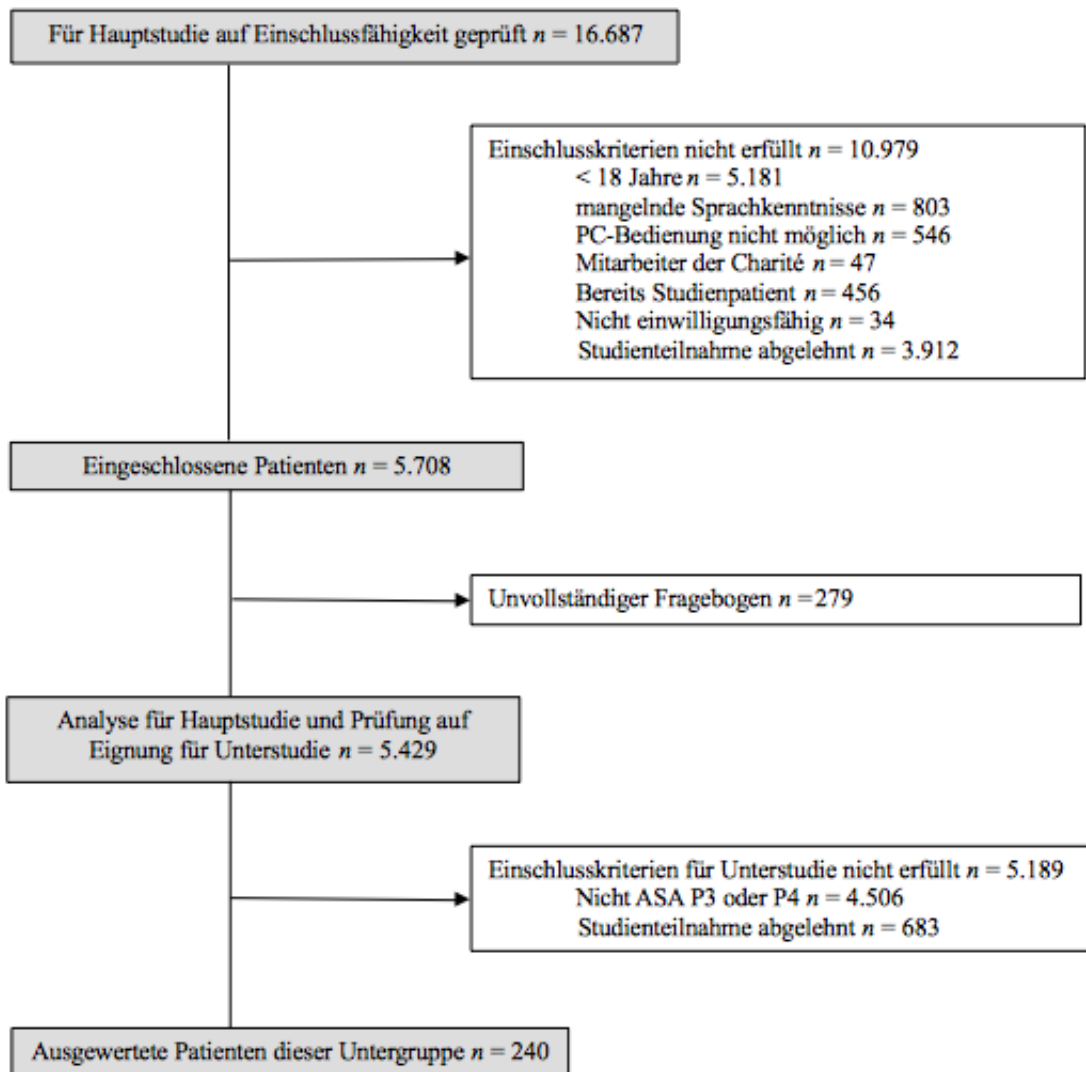


Abbildung 1: Einschlussbaum

3.3 Computerbasierte Fragebogenerhebung

Nach einer ausführlichen mündlichen und schriftlichen Aufklärung zum Studienablauf wurde den Patienten die Teilnahme an der Studie angeboten. Zusätzlich erhielten sie ein doppelseitiges Informationsblatt. Nach Gabe ihrer Einverständniserklärung, wurden ihre Daten zur Person und zum Lebensstil mittels eines Fragebogens am Computer erhoben. Dieser enthielt zunächst allgemeine Fragen zur Person, wie Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht. Der Fragebogen beinhaltete weiterhin Multiple Choice Fragen zu den Lebensgewohnheiten der Patienten, insbesondere zu den Risikofaktoren Nikotin- und Alkoholabusus, die mit Hilfe des Fagerström Test For Nicotine Dependence (FTND) [106] und Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) [107, 108] erhoben wurden. Anhand des World Health Organisation Five Well-Being Index (WHO-5) Fragebogens wurde auf das mögliche Vorliegen einer Depression getestet [109]. Zudem wurde nach Vorhandensein von Vorerkrankungen wie Diabetes, Bluthochdruck, Herz- und Lebererkrankungen gefragt und die Patienten gebeten eine subjektive Einschätzung ihres Gesundheitszustandes auf einer Skala von 0-100 zu geben.

3.4 Bestimmung der Laborparameter

3.4.1 Blutentnahmen

Zur Bestimmung der immunologischen Parameter wurde je ein 2,7 ml Ethylendiamintetraessigsäure- (EDTA) und 3 ml Heparinröhrchen mit venösem Blut gefüllt. Die Blutentnahmen erfolgten zu drei Zeitpunkten: am Morgen des Operationstages auf der Station oder direkt vor Einleitung der Anästhesie im OP, direkt postoperativ im Aufwachraum oder auf der ITS und am Tag nach der Operation auf der Normal- oder Intensivstation. Über eine periphere Vene wurde präoperativ Blut entnommen, postoperativ erfolgte die Blutentnahme über einen arteriellen Zugang, einen zentralen Venenkatheter (ZVK) oder eine periphere Vene. Das Blut wurde bei Raumtemperatur transportiert und im Labor auf Eis gelagert. Die Verarbeitung erfolgte innerhalb von vier Stunden nach der Entnahme. Bis zur Bestimmung der einzelnen Messwerte wurden die Proben bei -80 Grad Celsius tiefgekühlt.

3.4.2 Verwendete Geräte

Geräte	Hersteller
FACS-Calibur™-Durchflusszytometer	Becton Dickinson, San Jose, USA
PCT sensitive KRYPTOR	Brahms, Hennigsdorf, Deutschland
IMMULITE™	DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland
Kühlzentrifuge CR 422	Jouan, Saint Nazaire, Frankreich
Mikrozentrifuge	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Kühlschrank	
Absaugpumpe Laboport	Neuberger, Freiburg, Deutschland
Pipette	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Überstandabsauger	
Vortex-Genie 2	Scinentic Industries, Philadelphia, USA
Pipetten, 10-100µl, 50-200ml, 100-1000µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland

3.4.3 Software

Software	Hersteller
FACS Comp	Becton Dickinson, San Jose, USA
Cell Quest	Becton Dickinson, San Jose, USA
Quanti CALC	Becton Dickinson, San Jose, USA
Open Office 2.3.0	Sun Microsystems inc., USA
SPSS 19	SPSS Inc, Chicago, USA
SAS 9.1	SAS Institute Inc., Cary, USA
LyX 1.6.6.1 für MAC	Free Software Foundation, Boston, USA
McTEX -2009	Tex Users Group, Portland, USA
Jabref 2.6	open public source

3.4.4 Antikörper und Eichbeads

Antikörper und Eichbeads	Hersteller
Quantibrite HLA-DR-PE/ Anti-Monocyte PerCP-Cy5.5	Becton Dickinson, San Jose, USA
Quantibrite TM PE	Becton Dickinson, San Jose, USA
Qualibrite TM 3	Becton Dickinson, San Jose, USA

3.4.5 Verbrauchsmaterialien

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
2,7 ml EDTA-Vacutainer	Becton Dickinson, San Jose, USA
3,0 ml Heparin-Vacutainer	Becton Dickinson, San Jose, USA
Butterfly-21	Venisystems, Irland
1,5 ml Eppendorfgefäße	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipettenspitzen	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
Micronic Röhrchen	ICN Biomedicals, Irvine, USA

3.4.6 Puffer/Lösungen und Testkits

Material	Hersteller
FACS-Puffer (PBS + 2% FCS + 0,1% NaN ₃)	Eigene Herstellung Apotheke der Charité, Berlin, Deutschland
FACS-Lysing Solution (1:10 mit aqua dest. verdünnt)	Firma Becton Dickinson

Testkits	Hersteller
<p>Testkit Brahms PCT sensitive KRYPTOR®, enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kryptat-Conjugate (polyklonaler Anti-Calcitonin-Antikörper Schaf konjugiert mit Europium-Kryptat, Puffer, Rinderalbumin, unspezifische Maus-Immunglobine, Kaliumfluorid) • XL665-Conjugate (monoklonaler anti-Katalcin-Antikörper Maus konjugiert mit XL665, Puffer, Rinderalbumin, unspezifische Maus-Immunglobine, Kaliumfluorid) • Diluent (Humanserum, Kathon, EDTA) 	<p>Brahms, Hennigsdorf, Deutschland</p>
<p>Immulite Teströhrchen (enthalten Polystyrol-Kugeln mit monoklonalen Anti-IL-6/Anti-IL10)</p>	<p>DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland</p>
<p>Testkit Immulite® für IL-6 und IL-10, enthält:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-6-Reagenz-Container A und B (A enthält gepufferte Proteinmatrix, B enthält IL-6-Antikörper (polyklonal), konjugiert mit alkalischer Phosphatase) • IL-10 Reagenz-Container • IL-6/IL 10-Kalibratoren • Chemilumineszenz-Substratmodul – gebrauchsfertig • Reinigungsmodul, Reinigungslösung 	<p>DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland</p>

3.4.7 Messung der monozytären HLA-DR-Expression mittels Durchflusszytometrie

Prinzip der Durchflusszytometrie Die Durchflusszytometrie ermöglicht eine automatisierte Analyse von Zellen oder Partikeln anhand ihrer optischen Eigenschaften. Als Grundlage dafür dienen Fluoreszenzeigenschaften und Streulicht. Bei der Messung werden die einzeln in einer Lösung vorliegenden Zellen durch eine Röhre geleitet und mit Hilfe einer Mantelflüssigkeit derart beschleunigt, dass eine laminare Strömung entsteht und die Probe zu einem dünnen Flüssigkeitsfaden auseinander gezogen wird. Dadurch gelangen die Zellen einzeln hintereinander in die Messkammer, wo sie von einem Laser angestrahlt werden. Die nun entstehende Streuung des Lichtes ist jeweils spezifisch für die physikalische Beschaffenheit der Zelle und wird von Photomultipliern (PTMs) detektiert und in ein digitales Signal umgewandelt. Es werden zwei Streurichtungen unterschieden: das in Richtung des Laserstrahls gestreute Vorwärtsstreulicht (Forward Scatter, FSC), das mit der Zellgröße korreliert, und das 90 Grad-Seitwärtsstreulicht (Side Scatter, SSC) das Aussagen zur inneren Struktur der Zelle (Granularität) ermöglicht. Damit ist es bereits möglich unterschiedliche Leukozytenpopulationen zu differenzieren. Eine weitere Unterscheidung der Zellarten gelingt mittels fluoreszenzmarkierten Antikörpern. Sie binden an ihren spezifischen Antigenen und gestatten auf diese Weise Rückschlüsse auf die Oberflächenmoleküle der untersuchten Zellen. Die aufgrund ähnlicher Absorptionsmaxima durch das Laserlicht angeregten Fluoreszenzmoleküle senden Licht einer bestimmten Wellenlänge aus, das nun durch weitere PTMs detektiert wird. Das für diese Arbeit verwendete Fluorescence-Activated-Cell-Sorter (FACS)-CaliburTM- Durchflusszytometer kann über die vier PTMs (FL-1 – FL-4) unter anderem folgende vier Fluoreszenzfarbstoffe detektieren: Fluorescein Isothiocyanat (Emissionsmaximum bei 530 nm), Phycoerythrin (PE, Emissionsmaximum bei 580 nm), Peridin-Chlorophyll (Emissionsmaximum bei 680 nm) und Allophycocyanin (Emissionsmaximum bei 660 nm). Da sich die Spektren einiger Farbstoffe überschneiden, unterstützt eine elektronische Korrektur („Kompensation“) die Richtigkeit der Messwerte.

Durchführung der Messung 20 µl des Antikörpergemisches wurden mit einer sterilen Pipette in Micronic-Röhrchen vorgelegt, 50 µl EDTA-Vollblut dazu pipettiert. Nach dem Vortexen erfolgte eine 30-minütige Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln, in der sich die HLA-DR-Antikörper

an die entsprechenden Zielzellen binden. Anschließend wurde die Probe erneut gut gemischt und 500 μ l BD-Lyse-Lösung hinzugegeben. Diese lysierte die sich in der Probe befindenden Erythrozyten während der anschließenden 15-minütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur im Dunkeln. Danach erfolgte eine Zentrifugation für 5 Minuten. Die Überstände wurden bis auf ein Restvolumen von ca. 100 μ l abgesaugt. Nach erneutem Vortexen schloss sich ein Waschvorgang mit 1ml FACS-Puffer an. Anschließend wurde die Probe noch einmal für fünf Minuten zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Danach war die Probe messbereit.

Messung und Auswertung der Probe Zur Messung der Ansätze wurde das FACS-CaliburTM Durchflusszytometer mit der entsprechenden CellQuestTM-Software verwendet. Täglich vor der Messung fand eine Gerätekalibrierung mit dem CaliBRITETM-Beads-Kit und dem entsprechenden Programm FACSCoMTM statt. Hierfür wurden synthetische Beads, die mit den oben genannten Fluoreszenzmolekülen bestückt sind, gemessen und die PTM-Spannungen automatisch eingestellt. Um die Quantifizierung der HLA-DR-Expression auf den Monozyten zu ermöglichen, wurde eine Eichkurve mittels Quantibrite PE-Kit erstellt. Dieser Kit enthält vier Populationen von Beads, die jeweils mit einer definierten Anzahl von PE-Molekülen ausgestattet sind. Nachdem diese zur Eichung gemessen wurden, erfolgten die Messungen der Patientenproben. Mit Hilfe des Monozytendifferenzierungsantigens CD14 wurden die Monozyten „gated“. Die Ergebnisse wurden durch die QuantiCALC Software ausgewertet. Die mediane FL-2-Fluoreszenz wurde in die durchschnittliche Anzahl gebundener Antikörper pro Monozyt konvertiert und diente somit als Maß für die monozytäre HLA-DR-Expression.

3.4.8 Messung des PCT mit dem KRYPTOR®

Testprinzip Das Messprinzip des KRYPTOR® basiert auf einer zeitverzögerten Messung, eines von einem Immunkomplex ausgehenden Signals. Die zu messende Probe wird mit einem Stickstofflaser angeregt, woraufhin ein strahlungsloser Energietransfer von einem Donator (Kryptat¹) auf einen Akzeptor² erfolgt. Der Donator sendet hierbei ein langlebiges Signal im Milli-Sekundenbereich (bei 620 nm), der Akzeptor hingegen erzeugt ein Signal im Nanosekundenbereich (bei

¹Hierbei handelt es sich um eine käfigartige Struktur mit einem Europium-Ion als Zentralteilchen.

²In diesem Fall ein Licht sammelndes Algenprotein, das chemisch modifiziert wurde.

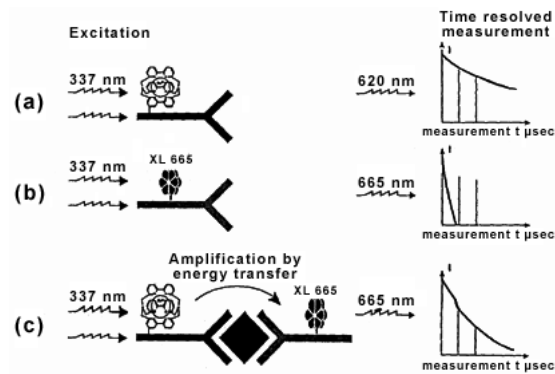


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Messprinzips des KRYPTORs® [110]

665 nm). Bei der Bildung eines Immunkomplexes, entsteht durch die starke räumliche Nähe von Donator und Akzeptor eine Überlappung des Emissionsspektrums des Donators mit dem Absorptionsspektrum des Akzeptors, wodurch das Fluoreszenzsignal des Kryptats verstärkt und die Lebensdauer des Akzeptorsignals bei 665 verlängert wird, so dass es nun im μ -Sekunden-Bereich gemessen werden kann (Abbildung 2). Dabei verhält sich das langlebige Signal proportional zur Procalcitoninkonzentration in der zu analysierenden Probe und ist somit anhand einer Eichkurve quantitativ messbar.

Durchführung der Messung Zur Messung des Procalcitonin wurden 50 μ l EDTA-Plasma mit mindestens 100 μ l Überschuss in die Probenröhrchen überführt. Nach erfolgter Kalibrierung wurde der Reagenziensatz in das Gerät eingesetzt und die barcodierten Reagenziendaten wurden eingelesen. Die Messung erfolgte automatisch. Nach Angaben des Herstellers beträgt der Messbereich des KRYPTORs® 0,02-1000 ng/ml.

3.4.9 Zytokinmessungen mittels Immulite®

Prinzip des standartisierten ELISA Die Zytokine wurden mit Hilfe des Immulite® der Firma DPC Biermann bestimmt. Hierbei handelt es sich um einen immunometrischen sequentiellen Chemilumineszenz-Immunoassay. Das Gerät ermöglicht eine hochstandardisierte halbautomatische Durchführung der Zytokinmessung. Das zugrundeliegende Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)-Prinzip soll am Beispiel der Bestimmung von IL-10 erklärt werden. Zur Messung von IL-10 werden 100 μ l Patientenplasma in ein patentiertes Teströhrchen überführt, das eine

mit monoklonalen Anti-IL-10-Antikörper (Maus) beschichtete Polystyrolkugel enthält. In den nun folgenden automatisierten Schritten wird eine Pufferlösung, die mit alkalischer Phosphatase konjugierte Anti-IL-10-Antikörper (Maus) beinhaltet, hinzugefügt. Während der darauffolgenden 30 minütigen Inkubation bei 37°C bindet das IL-10 aus der Patientenprobe an die Kugelmatrix. An dieses IL-10-Molekül wiederum bindet nun der konjugierte Antikörper und es bilden sich, für das ELISA-Prinzip typische, Sandwich-Komplexe. In der nachfolgenden Waschprozedur wird das ungebundene Material aus dem Röhrchen entfernt, indem es durch schnelle Drehung um die Hochachse des Röhrchens mit der Flüssigkeit in den integrierten Auffangkrägen gedrückt wird. Um den verbleibenden gebundenen Sandwich Essay sichtbar und damit messbar zu machen, werden nun 200µl einer luminogenen Substanz (Adamantylidioxetanphosphat) hinzugefügt. Der Phosphatrest wird von der alkalischen Phosphatase abgespalten und in ein instabiles Zwischenprodukt umgesetzt, das beim Zerfall ein Photon aussendet. Das erzeugte Licht kann mit Hilfe eines PTMs gemessen werden. Da die ausgesendete Lichtmenge direkt proportional zur Menge der alkalischen Phosphatase und somit proportional zu Menge des IL-10 im Patientenserum ist, kann sie mit Hilfe einer Eichkurve in die analoge Konzentration an IL-10 übersetzt werden.

Durchführung der Messung Zunächst wurde das Reagenzmodul in das Reagenzienkarussell gestellt, das Reagenzienkarussell in das Gerät eingesetzt und die barcodierten Reagenziendaten wurden eingelesen. Zur Messung von IL-6 wurden 100µl EDTA-Plasma, für die Bestimmung von IL-10 100µl Heparin-Plasma mit mindestens 100µl Überschuss in die Probenröhrchen überführt. Anschließend wurde der Probenträger mit den Probenröhrchen in die Ladestation gestellt und bis zu fünf Teströhrchen hinter der Probenträger platziert. Danach konnte die Messung gestartet werden.

3.5 Ergebnisparameter

Der peri-und postoperative Verlauf wurde vom Stationspersonal dokumentiert. Retrospektiv erfolgte die Auswertung durch die Studiengruppe anhand der Patientenakten und mit Hilfe des Datenverarbeitungsprogramms *Medvision*, für die intensivpflichtigen Patienten mit Hilfe von *Copra*. Zu den erhobenen Parametern zählten neben den postoperativen Infektion auch die Liegedauer

des Patienten, sowohl auf der Intensivstation als auch insgesamt die Krankenhausverweildauer, die Beatmungszeit, die Anzahl der chirurgischen Interventionen sowie der Tod des Patienten. Für die bessere Darstellung von Unterschieden, erfolgte retrospektiv die Einteilung verschiedener Parameter in Gruppen. So wurden die Operationszeiten der Patienten in drei Gruppen aufgeteilt (<60 min, 60-120 min, >120min) und die Art der Operation in stammnah (z.B. Operationen im Bauchraum) und stammfern (z.B. Operationen an der Hüfte).

3.6 Definition des Ereignisses Infektion

Während des gesamten stationären Aufenthaltes wurden Infektionen nach Kriterien des 1988 verfassten und 1992 aktualisierten *Center For Disease Control (CDC)* für postoperative Infektionen erfasst [111, 112]. Die Diagnostik der nosokomialen Pneumonie erfolgte nach den Kriterien für eine im Krankenhaus erworbene Pneumonie: *Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)* [113]. Eine Sepsis wurde nach den Kriterien der *2001 International Sepsis Definitions Conference (ISDC)* diagnostiziert [114].

3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM©, SPSS© Statistics für Windows, Version 19 (SPSS Inc. 2010), SAS Version 9.1, Copyright SAS Institute und MedCalc, Version 8.1.

Alle Variablen wurden mit deskriptiven Statistiken untersucht, und die Variablen mit Hilfe von Histogrammen und Plots auf Normalverteilung untersucht. Für normal verteilte Variablen wurde der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben, für den Vergleich dieser Variablen wurde der T-Test verwendet. Nicht normal verteilte Variablen wurden mit Median und 25%-75% Quartilen angegeben und mit Hilfe des Mann-Whitney-U Tests verglichen. Dichotome Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test analysiert, die Häufigkeiten sind in Prozent angegeben und Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Fisher's Exact Test berechnet. Korrelationskoeffizienten wurden mit Hilfe des Spearman ρ berechnet. Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Infek-

tionen in Bezug auf ihre immunologischen Parameter über die Zeit, wurden mit einer nichtparametrischen, multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) für kleine Vergleichsgruppen in zweifaktoriellen Design [(Faktor1=Gruppe: Patienten mit Infektionen/Patienten ohne Infektionen), (Faktor2=Zeit)] nach Brunner analysiert.

Eine binäre logistische Regressionsanalyse mit POI als Endpunkt und den immunologischen Markern sowie den Komorbiditäten und operativen Gegebenheiten als Risikofaktoren, wurde durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Odds Ratio (OR) mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Eine Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analyse wurde angewendet um die Vorhersagekraft der verschiedenen Marker für eine POI zu visualisieren. Die Schwellenwerte wurden mit dem J Test nach Youdon bestimmt. Ein zweiseitiger P-Wert kleiner als 0.05 wurde als signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Häufigkeiten der Infektionen

Nach der Operation entwickelten 31 der 240 Patienten eine Infektion. Dies entsprach einer Infektionsrate von 12,9% (95% KI: 8,7-17,1). Von den 31 infektiös erkrankten Patienten wurde bei 14 Patienten eine WI, bei sechs Patienten ein Abszess bzw. Empyem und bei acht Patienten eine Pneumonie diagnostiziert. An einem HWI erkrankten zwei Patienten und ein Patient bekam eine Peritonitis. Bei sechs Patienten entwickelte sich zur primären Infektion eine Sepsis: dies erfolgte bei drei Patienten mit einer WI, bei zwei Patienten nach einer Pneumonie und bei einem Patienten nach einem HWI. 209 der 240 Studienpatienten blieben ohne Infektion im postoperativen Verlauf. Die prozentualen Anteile der verschiedenen primären Infektionen sind in der Abbildung 3 dargestellt.

Die Infektionen traten im Median am neunten postoperativen Tag auf [4 – 13]. Dieser Zeitraum war jedoch für die einzelnen Infektionsarten unterschiedlich. So traten die WI im Mittel am neunten postoperativen Tag (Standardabweichung $\pm 4,6$), die Abszesse am 12. postoperativen Tag [11 – 15] und die Pneumonien am fünften postoperativen Tag (Standardabweichung ± 4) auf. Die HWI wurden am vierten und 11. postoperativen Tag, die Peritonitis am 24. postoperativen Tag diagnostiziert.

4.2 Perioperative Risikofaktoren

4.2.1 Patienten

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten befanden sich durchschnittlich im 66. Lebensjahr. 61% der Teilnehmer waren männlich, 39% weiblich. Zwischen den Patienten mit Infektion und den Patienten ohne Infektion gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die untersuchten Basischarakteristika und Komorbiditäten (Tabelle 1) mit Ausnahme folgender Parameter: Patienten mit POI hatten häufiger einen positiven WHO-5 Fragebogen zum Wohlbefinden ($p=0,03$) und schätzten ihren Gesundheitszustand subjektiv schlechter ein als Patienten ohne POI. (Tabelle 1 auf Seite 34).

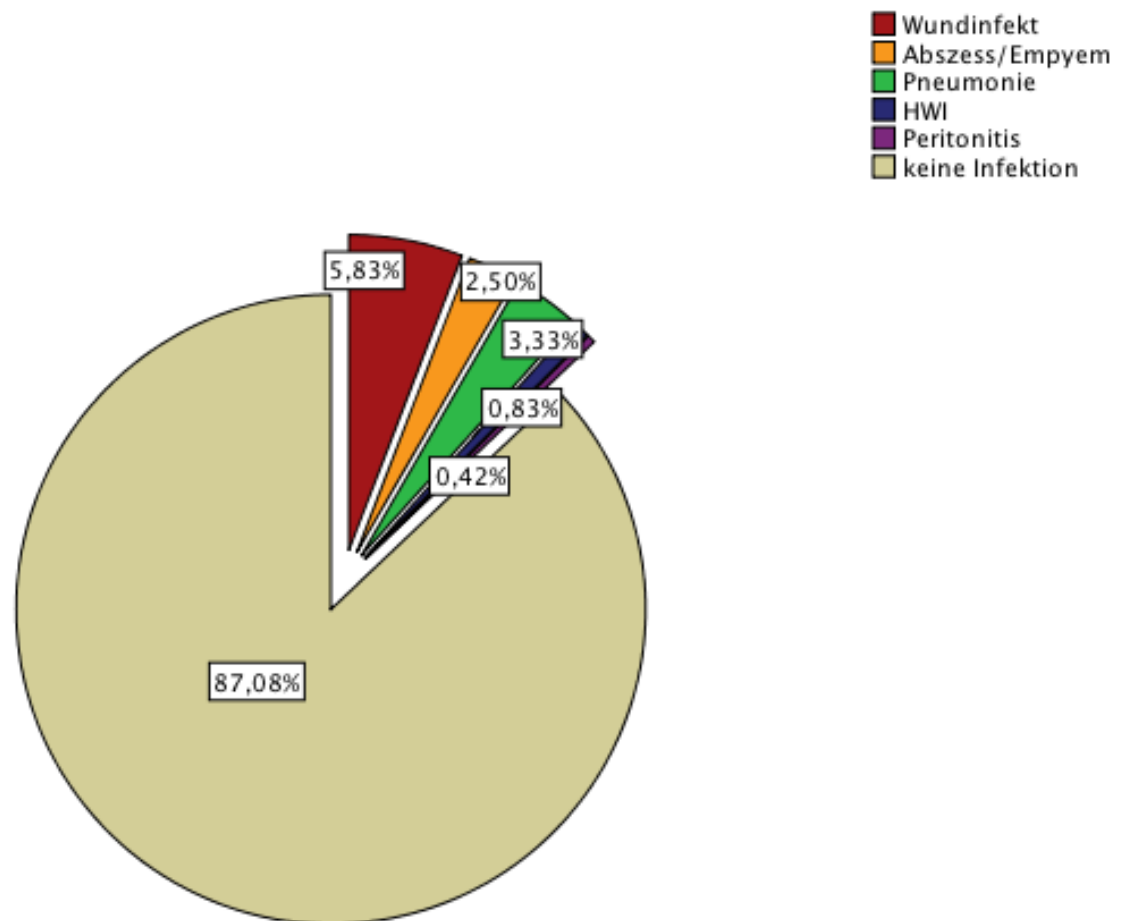


Abbildung 3: Prozentuale Anteile der verschiedenen Infektionen

Tabelle 1: Demographische Daten, Komorbiditäten und Operationsfaktoren

Patientencharakteristika	Patienten ohne Infektion (n=209)	Patienten mit Infektion (n=31)	P-Wert
Alter (Jahre)	65 [57 – 71]	66 [62 – 72]	0,29
Geschlecht (männlich/weiblich)	126/83	20/11	0,81
BMI (kg/m ²)	26,2 [22,4 – 29,7]	25,3 [22,3 – 27,4]	0,39
aktueller Raucher	19,1% (n=40)	12,9% (n=4)	0,55
AUD	3,8% (n=8)	0% (n=0)	
Diabetes	18,7% (n=39)	16,1% (n=5)	0,92
Bluthochdruck	54,5% (n=114)	48,4% (n=15)	0,65
Durchblutungsstörungen	19,6% (n=41)	22,6% (n=7)	0,89
Herzerkrankung	30,1% (n=63)	25,8% (n=8)	0,78
Lebererkrankung	27,3% (n=57)	29% (n=9)	0,84
Krebserkrankung	55% (n=115)	70,9% (n=22)	0,29
WHO-5 Fragebogen (positiv)	41,6% (n=87)	61,3% (n=19)	0,03*
subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes	45,2 (37,5-52,9)	54,3 (51,1-57,5)	0,03*
76-100%	21,0% (n=44)	9,7% (n=3)	
51-75%	34,0% (n=71)	29,0% (n=9)	0,29
26-50%	33,5% (n=70)	48,4% (n=15)	
0-25%	11,5% (n=24)	12,9% (n=4)	
Operationszeit in Minuten	193 [115 – 266]	328 [248 – 388]	<0,01*
0-59 min	7,7% (n=16)	3,2% (n=1)	
60-119 min	19,4% (n=39)	3,2% (n=1)	
>120 min	76,6% (n=154)	93,5% (n=29)	
Art des Eingriffes			0,09
Abdominal	62,7% (n=131)	87% (n=27)	
Orthopädisch	13,9% (n=29)	9,7% (n=3)	
Vaskulär	6,7% (n=14)	0,0% (n=0)	
Intrakraniell	5,7% (n=12)	0,0% (n=0)	
Andere	11,0% (n=23)	3,2% (n=1)	
Regionalanästhesie	28,8% (n=58)	42% (n=13)	0,16
stammnaher OP-Situs	82,1% (n=162)	96,8% (n=30)	0,02*

Die Werte sind als Mittelwert (Standardabweichung oder Anzahl %), oder als Median (Interquartilbereich) angegeben. Signifikante Unterschiede sind mit einem * versehen.

Tabelle 2: Postoperativer Heilverlauf

	<i>Patienten ohne Infektion (n=209)</i>	<i>Patienten mit Infektion (n=31)</i>	<i>P-Wert</i>
Beatmungszeit (h)	8,5 [5,5 – 24,3]	30,0 [1,7 – 357,5]	0,04*
Krankenhausverweildauer	17,4 ±13,8	57,7 ±35,3	<0,01*
ITS Verweildauer	1,0 [0,8 – 2,1]	3,7 [1,3 – 5,0]	<0,01*
Operationsrevisionen	3,8% (n=8)	51,6% (n=16)	<0,01*
Tod des Patienten	1,0% (n=2)	16,1% (n=5)	<0,01*

Die Werte sind als Mittelwert (Standardabweichung oder Anzahl %) oder als Median (Interquartilbereich) angegeben.

4.2.2 Operative Risikofaktoren

Patienten mit POI hatten eine signifikant längere Operationszeit ($p < 0,01$) und signifikant häufiger stammnahe Operationsgebiete ($p = 0,02$) als Patienten ohne POI. Tendenziell hatten Patienten mit POI häufiger Regionalanästhesien ($p = 0,16$; Tabelle 1).

Von den 240 Patienten, die in die Subanalyse eingeschlossen wurden, erhielten 139 größere abdominale Eingriffe, 19 Patienten kleinere abdominale Eingriffe, 25 größere orthopädische Eingriffe, sieben kleinere orthopädische Eingriffe. 14 Patienten unterzogen sich einer vaskulären Operation, 12 einem intrakraniellen Eingriff und 24 Patienten hatten verschiedene kleinere Eingriffe.

4.3 Postoperativer Heilverlauf

Der Postoperative Heilverlauf unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne Infektion. Patienten mit POI hatten eine längere Verweildauer auf der ITS, eine längere Krankenhausverweildauer, mussten länger beatmet werden, brauchten häufiger chirurgische Revisionen und hatten eine höhere Mortalität (Tabelle 2).

4.4 Immunologische Parameter - Unterschiede im perioperativen Verlauf

4.4.1 Zelluläre Immunparameter - weißes Blutbild

Die Anzahl der Leukozyten insgesamt, sowie der relative Anteil der Neutrophilen, der Monozyten und der Basophilen unterschied sich zu keinem Zeitpunkt der Blutentnahme signifikant zwischen Patienten mit und ohne POI. Präoperativ war die relative Zahl der Lymphozyten signifikant geringer bei Patienten mit POI. Zu beiden postoperativen Zeitpunkten war der relative Anteil der Eosinophilen bei Patienten mit POI signifikant geringer (Tabelle 3).

4.4.2 Monozytäre HLA-DR-Expression

Die präoperativen Ausgangswerte für die monozytäre HLA-DR-Expression unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit und ohne POI (Tabelle 3). Jedoch trat ein signifikanter Unterschied im postoperativen Verlauf auf. So war die HLA-DR-Expression auf den Monozyten bei Patienten mit POI sowohl postoperativ ($p < 0,05$), als auch am 1. postoperativen Tag ($p = 0,01$) signifikant tiefer. Patienten mit POI tendierten zu einem steileren Abfall der HLA-DR- Expression als Patienten ohne POI ($p = 0,11$; Abbildung 4).

4.4.3 PCT

Der PCT-Serumspiegel unterschied sich präoperativ nicht in den beiden Gruppen (Tabelle 3). Nach dem operativen Eingriff war er mehr als doppelt so hoch bei Patienten mit POI, sowohl postoperativ (0.19 vs. 0.9 pg/ml, $p = 0,02$) als auch am 1. postoperativen Tag (0.67 vs 0.33 pg/ml, $p = 0,01$). Der Anstieg des PCT-Serumspiegels im postoperativen Verlauf war in beiden Gruppen ähnlich ($p = 0,19$; Abbildung 5).

4.4.4 Interleukin-6

Die Serumwerte von IL-6 unterschieden sich signifikant zu allen Zeitpunkten der Blutentnahme zwischen den Gruppen Infektion und keine Infektion (Tabelle 3). Präoperativ war der IL-6-Spiegel

Tabelle 3: Immunparameter im perioperativen Verlauf

Immunparameter präoperativ	keine Infektion	Infektion	p
Leukozyten, 10 ⁹ /L	5,7 (4,5-7,1)	5,2 (4,4-7,2)	0,31
Neutrophile, %	63,8 (55,8-75)	67,3 (6,8-71,0)	0,13
Lymphozyten, %	21,0 (23,5-31,5)	16,8 (13,8-23,5)	0,02*
Monozyten, %	9,1 (7,0-11,0)	8,5 (7,9-11,1)	0,79
Eosinophile, %	2,1 (1,2-3,6)	2,1 (0,9-4,2)	0,96
Basophile, %	0,4 (0,3-0,7)	0,5(0,2-0,9)	0,48
HLA-DR /Monozyt	34091 (26064-46888)	29538 (24639-42930)	0,36
PCT (pg/ml)	0,08 (0,5-0,12)	0,08 (0,06-0,21)	0,21
IL-6 (pg/ml)	3,1 (2,0-7,6)	6,3 (2,2- 15,6)	0,02*
IL-10 (pg/ml)	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-5,0)	0,41
Immunparameter postoperativ	keine Infektion	Infektion	p
Leukozyten, 10 ⁹ /L	9,0 (6,8-12,4)	12 (6,5-15,2)	0,45
Neutrophile, %	81,9 (74,2-87,2)	82,3 (78,0-86,2)	0,89
Lymphozyten, %	10,8 (6,6-17,1)	8,9 (6,4-15,2)	0,20
Monozyten, %	6,1 (.0,2-8,3)	7,5 (4,7-7,5)	0,10
Eosinophile, %	0,3 (0,1-2,2)	0,0 (0,0-0,2)	<0,01*
Basophile, %	0,1 (0,1-0,3)	0,1 (0,0-0,2)	0,11
HLA-DR /Monozyt	19779 (14312- 27866)	14411 (11945-21820)	0,05*
PCT (pg/ml)	0,09 (0,5-0,18)	0,19 (0,09-0,46)	0,02*
IL-6 (pg/ml)	71,8 (11,4-173,0)	188,5 (108,8-343,5)	<0,01*
IL-10 (pg/ml)	8,7 (5,0-45,1)	19,0 (1,7-72,6)	<0,01*
Immunparameter 1. postoperativer Tag	keine Infektion	Infektion	p
Leukozyten, 10 ⁹ /L	9,8 (8,2-13,0)	9,8 (7,5-11,9)	0,61
Neutrophile, %	81,2 (74,6-86,0)	82,4 (77,9-86,6)	0,28
Lymphozyten, %	9,5 (6,8-14,7)	9,1 (5,1-11,0)	0,13
Monozyten, %	7,5 (6,0-9,8)	8,0 (5,7-9,9)	0,85
Eosinophile, %	0,13 (0,0-0,7)	0,0 (0,0-0,2)	0,03*
Basophile, %	0,12 (0,0-0,2)	0,1 (0,0-0,1)	0,08
HLA-DR /Monozyt	10371 (7477-15253)	7739 (6517-10235)	0,01*
PCT (pg/ml)	0,33 (0,1-0,10)	0,67 (0,32-1,24)	0,01*
IL-6 (pg/ml)	46,6 (21,3-124,0)	164,0 (82,7-356,5)	<0,01*
IL-10 (pg/ml)	5,0 (5,0-8,1)	9,2 (6,2-16,4)	<0,01*

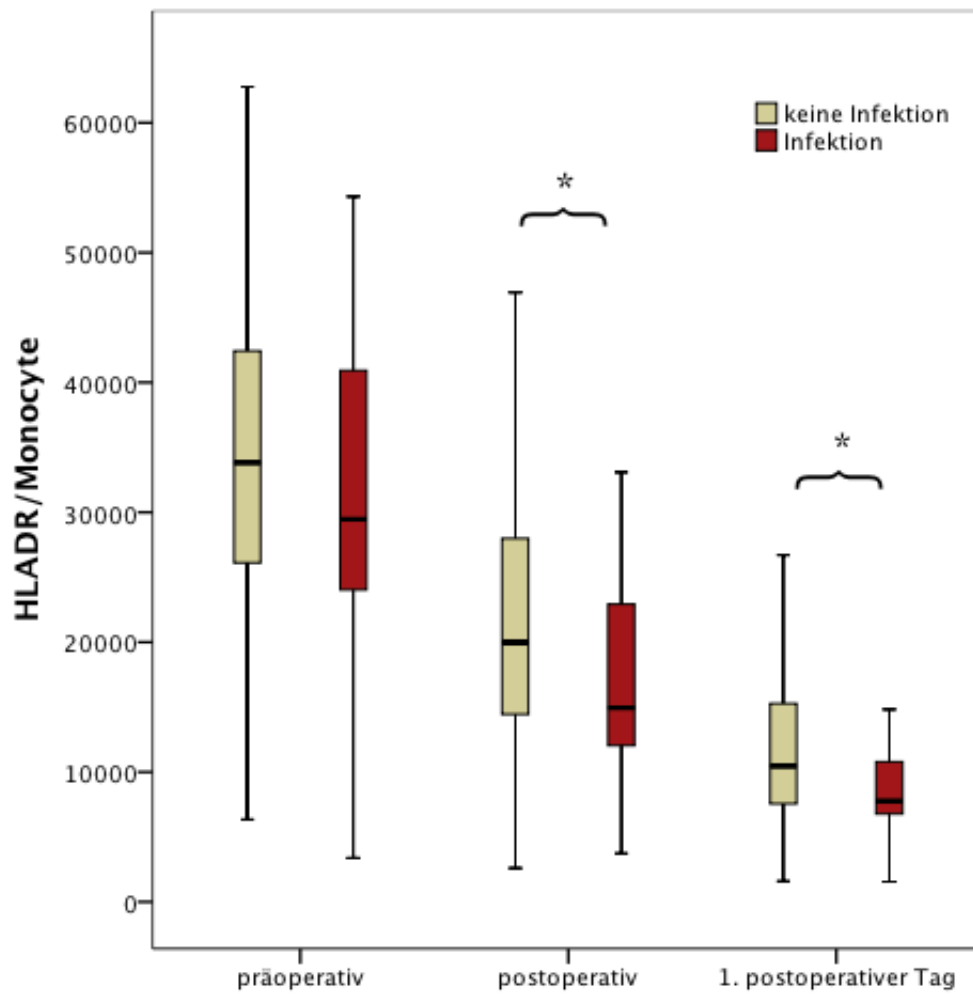


Abbildung 4: Perioperative HLA-DR- Expression auf den Monozyten für Patienten ohne und mit Infektion

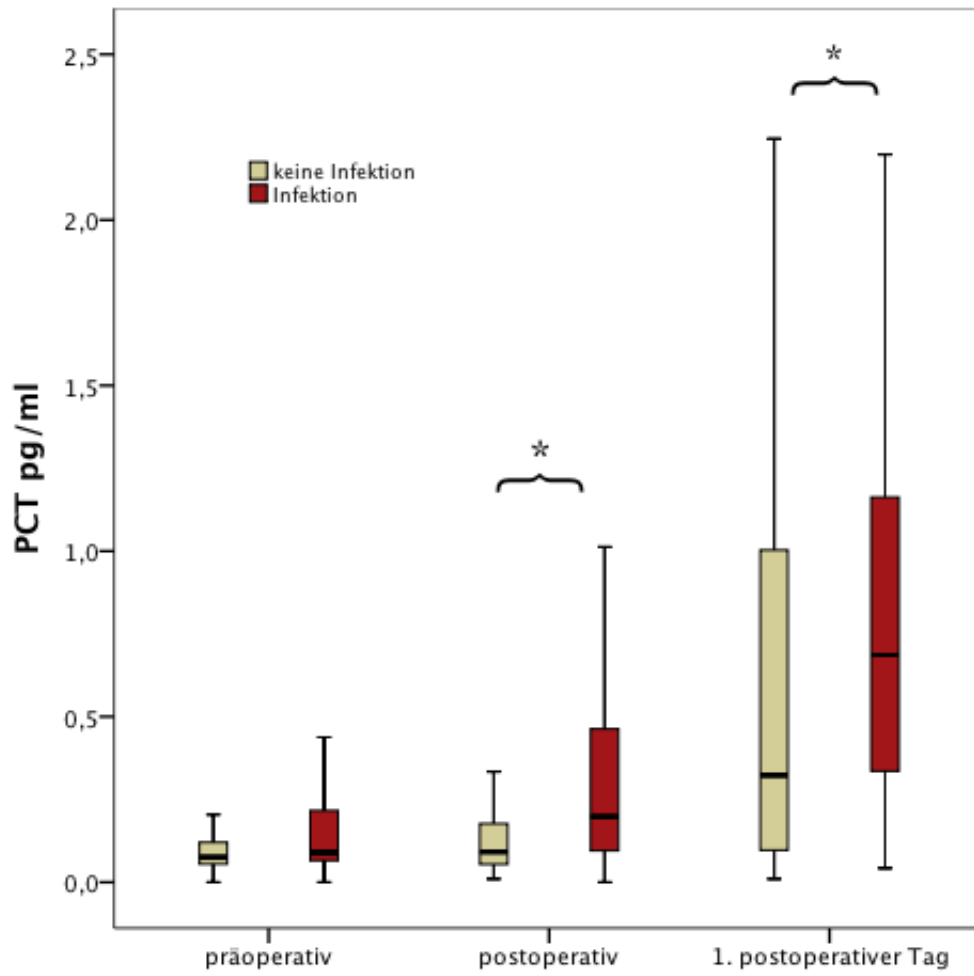


Abbildung 5: Perioperativer PCT-Spiegel für Patienten ohne und mit Infektion

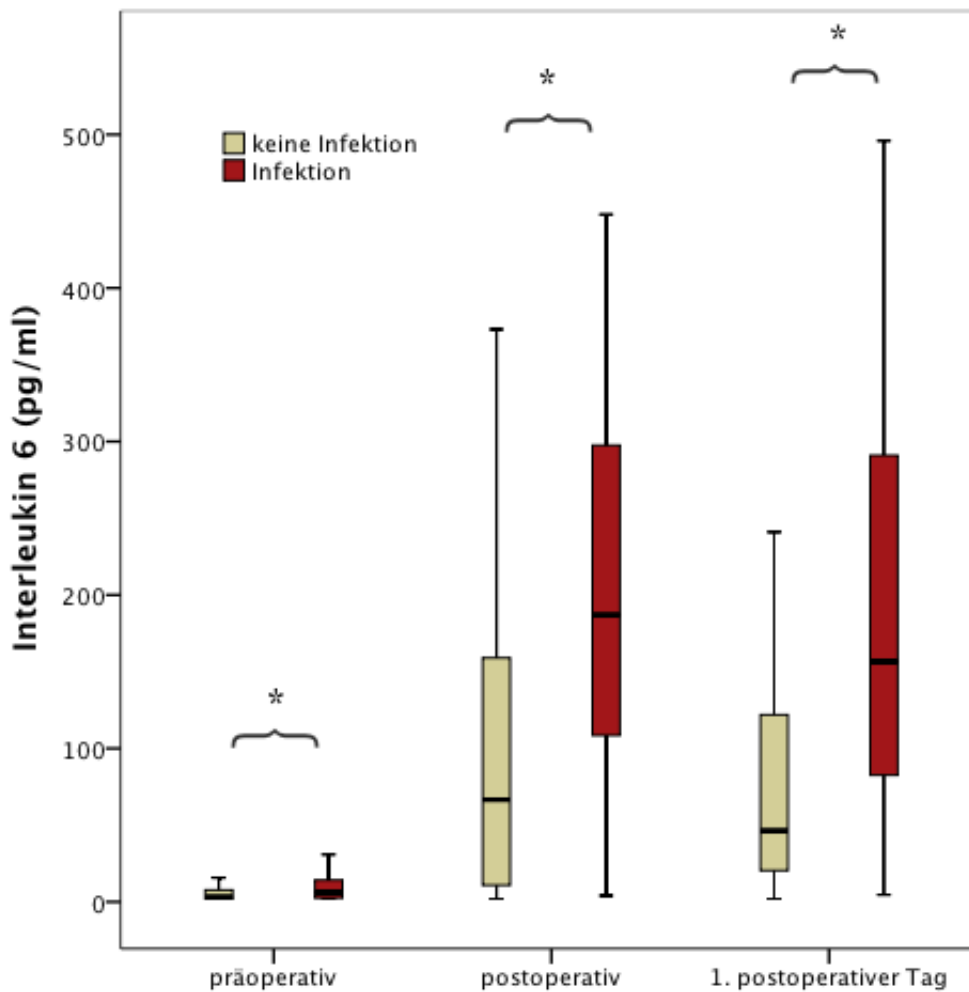


Abbildung 6: Perioperative Serumkonzentration von IL-6 für Patienten ohne und mit Infektion

bei Patienten mit POI doppelt so hoch (6.3 vs. 3.1 pg/ml, $p=0.02$) und blieb sowohl direkt postoperativ (188.5 vs. 71.8 pg/ml, $p<0.01$), als auch am ersten postoperativen Tag (164.0 vs. 64.6 pg/ml, $p<0.01$) signifikant höher. Ebenso zeigte sich ein schnellerer Anstieg von IL-6 bei Patienten mit POI während der perioperativen Messung ($p=0.05$; Abbildung 7).

4.4.5 Interleukin-10

Die präoperativen Ausgangswerte für IL-10 unterschieden sich nicht bei Patienten mit und ohne POI (Tabelle 3). Patienten mit POI zeigten eine doppelt so starke Erhöhung des IL-10-Spiegels postoperativ (19,0 vs. 8,7 pg/ml, $p<0,01$). Im Gegensatz zu Patienten ohne POI, fiel der IL-10-

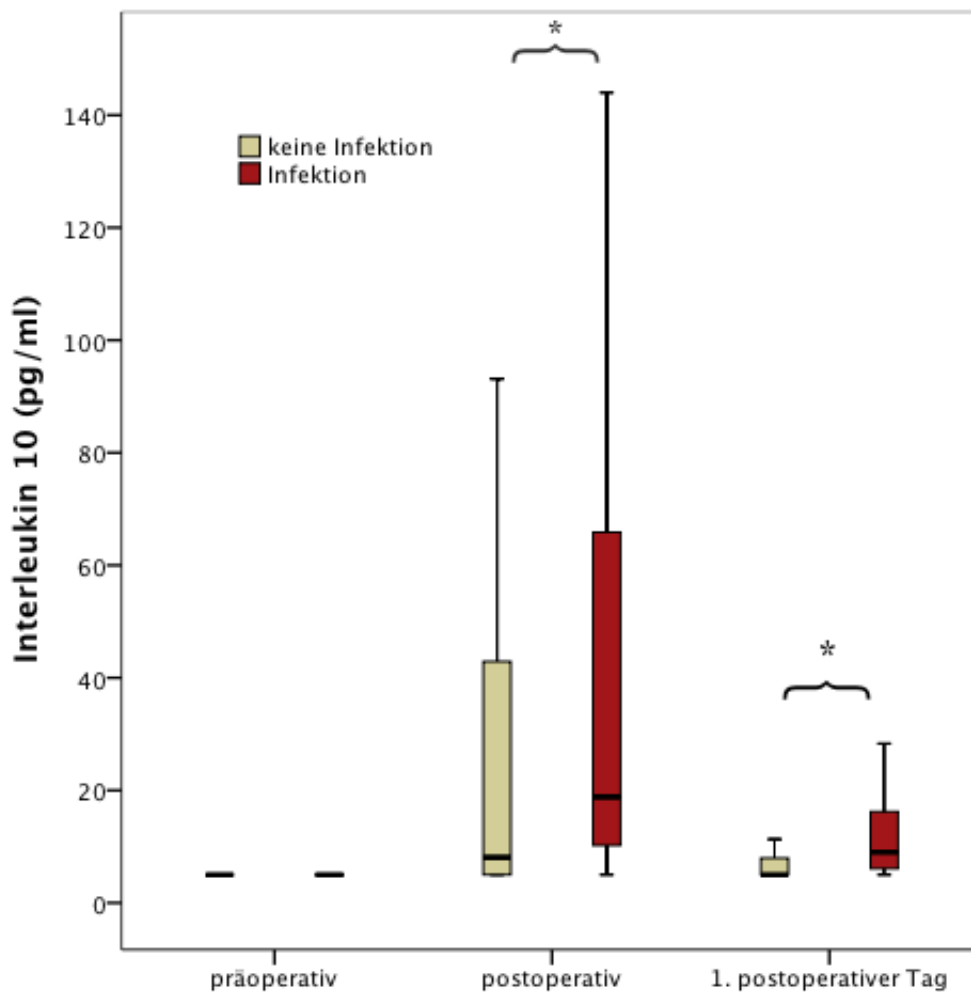


Abbildung 7: Perioperative Serumkonzentration von IL-10 für Patienten ohne und mit Infektion

Spiegel bei Patienten mit POI am ersten postoperativen Tag nicht wieder auf den Ausgangswert (9,2 vs 5,0 pg/ml, $p < 0,01$). Es zeigte sich eine verlängert IL-10 Erhöhung bei Patienten mit POI ($p < 0,01$; Abbildung 7).

4.5 Diagnostischer Wert der Biomarker

Im postoperativen Verlauf waren die untersuchten Biomarker monozytäre HLA-DR-Expression, PCT und die Serumspiegel von IL-6, IL-10 signifikant mit dem Ereignis Infektion assoziiert. Präoperativ zeigte nur IL-6 einen signifikanten Zusammenhang mit dem Ereignis Infektion. (Tabelle 4). Die höchste Sensitivität ergab sich für IL-10 direkt postoperativ mit 96,3% bei einen Schwel-

Tabelle 4: Ergebnisse der ROC-Analyse für die Biomarker

HLA-DR	AUC (95%KI)	Schwellenwert Monozyt ⁻¹	p	Sensitivität	Spezifität
präoperativ	0,55 (0,47-0,62)	<30402	0,36	61,3%	62,7%
postoperativ	0,63 (0,56- 0,7)	<16027	0,04*	60,9%	67,5%
1. postoperativer Tag	0,69 (0,62-0,75)	<8443	<0,01*	65,5%	32,5%
<hr/>					
PCT		Schwellenwert pg/ml			
präoperativ	0,57 (0,50 -0,64)	>0,075	0,19	67,9%	49,2%
postoperativ	0,64 (0,57-0,71)	> 0,11	0,02*	69,2%	61,6%
1. postoperativer Tag	0,66 (0,59- 0,72)	> 0,22	<0,01*	92,9%	43,3%
<hr/>					
IL-6	AUC (95%KI)	Schwellenwert pg/ml	p	Sensitivität	Spezifität
präoperativ	0,63 (0,56-0,69)	> 3,95	0,03*	63,3%	61,2%
postoperativ	0,73 (0,67-0,79)	> 95,0	<0,01*	88,5%	61,6%
1. postoperativer Tag	0,77 (0,71-0,83)	> 82,2	<0,01*	79,3%	65,3%
<hr/>					
IL-10					
präoperativ	0,53 (0,46-0,59)	>5,35	0,46	16,7%	89,3%
postoperativ	0,69 (0,63-0,75)	>7,35	<0,01*	96,3%	44,4%
1. postoperativer Tag	0,73 (0,67-0,79)	>5,95	<0,01*	82,8%	63,5%

lenwert von >7,35 pg/ml. Die höchste Spezifität zeigte HLA-DR direkt postoperativ mit 67,5% bei einem Schwellenwert von <16027/ Monozyt. Die größte Fläche unter der Kurve: Area Under the Curve (AUC) zeigte IL-6 am ersten postoperativen Tag (AUC=0,77, 95%KI=0,71-0,83). Bei einem Schwellenwert von 82,2 pg/ml ergab sich eine Sensitivität von 79,3% und eine Spezifität von 65,3%. Der paarweise Vergleich der AUC belegte keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Biomarker untereinander. Tendenziell hatte IL-6 postoperativ eine größere AUC als HLA-DR (p=0,07; Abbildungen 8 und 9).

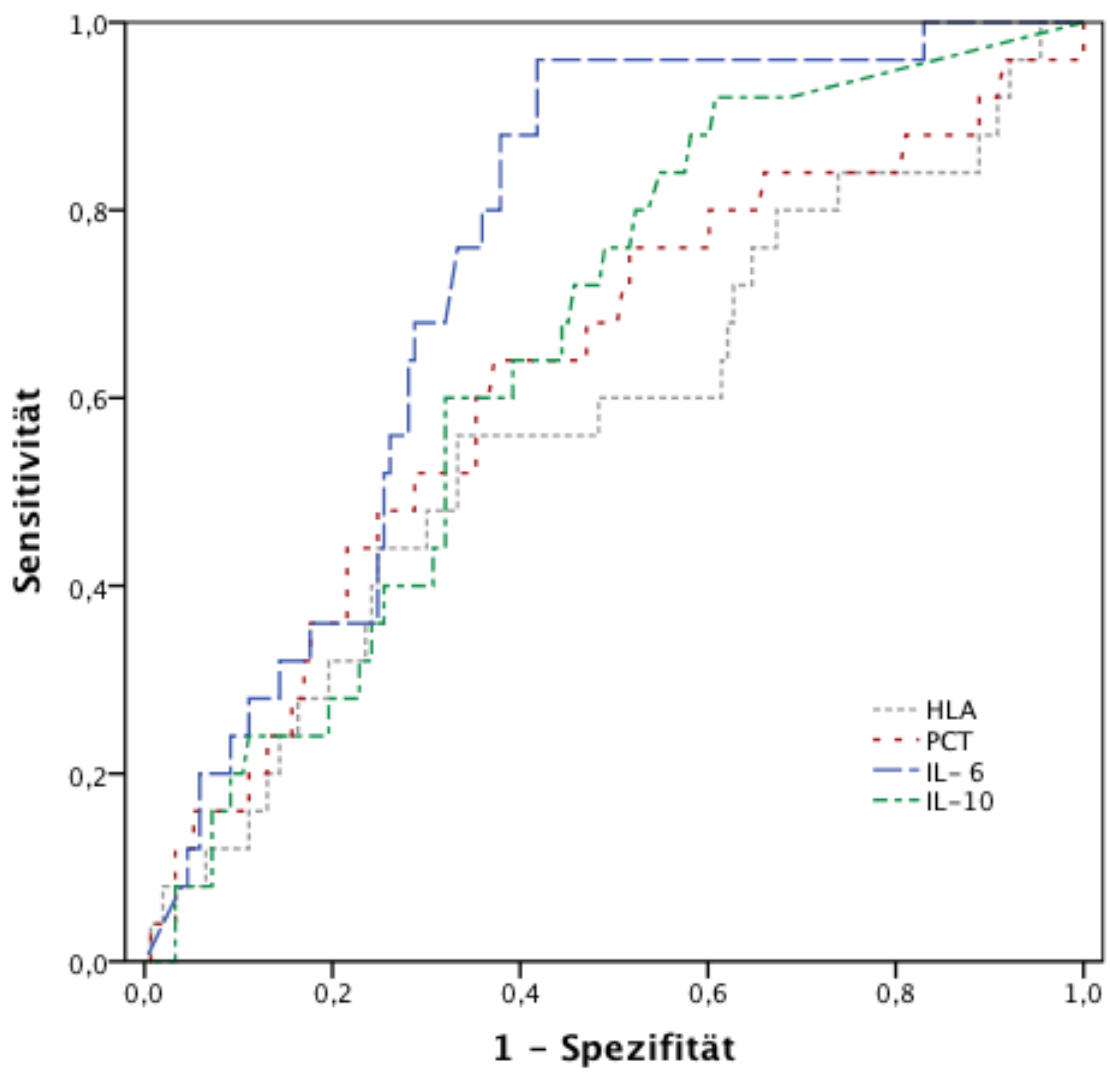


Abbildung 8: ROC-Kurven der verschiedenen Biomarker postoperativ

4.6 Binäre logistische Regressionsanalyse

Bei der Kontrolle für mögliche Störgrößen der untersuchten immunologischen Parameter in Bezug auf Infektionen zeigte sich eine signifikante Beeinflussung aller Biomarker durch die Operationszeit ($p < 0,01$). Die Korrelationskoeffizienten (r) für Operationszeit und monozytäre HLA-DR-Expression betragen postoperativ $-0,321$ und am ersten postoperativen Tag $-0,484$. Für die Operationszeit und PCT ergaben sich r von $0,393$ postoperativ und $0,316$ am ersten postoperativen Tag, für die Operationszeit und IL-6 $0,585$ postoperativ und $0,311$ am ersten postoperativen Tag, und für die Operationszeit und IL-10 $0,510$ postoperativ und $0,345$ am ersten postoperativen Tag. Eine multivariate Analyse für folgende Risikofaktoren: stammnaher OP-Situs, positiver WHO-5 Fragebogen und die Operationszeit, ergab eine OR von $9,83$ ($95\%KI=0,96-101,28$, $p=0,06$) für stammnaher OP-Situs, $0,54$ ($95\%KI=0,24-1,23$; $p=0,14$) für den positiven WHO-5-Fragebogen und $1,007$ ($95\%KI=1,003-1,010$; $p<0,01$) für jede zusätzliche Minute Operationszeit. Dies entspricht einer OR von $1,522$ pro Stunde OP-Dauer oder $2,316$ für zwei zusätzliche Stunden Operationszeit.

4.7 Vorhersagefähigkeit von Operationszeit und Biomarkern

Die Berechnung der ROC-Kurve der Operationszeit in Bezug zum Auftreten von Infektionen ergab eine AUC von $0,77$ ($95\%KI 0,71-0,82$, $p<0,01$). Der berechnete korrespondierende Schwellenwert lag bei 242 Minuten. Bei diesem Schwellenwert ergab sich eine Sensitivität von $80,6\%$ und eine Spezifität von $67,9\%$. Im Vergleich zu denen in der Tabelle 4 dargestellten Ergebnissen der Biomarker, hatte die Operationszeit eine signifikant größere AUC als die HLA-DR-Expression auf den Monozyten ($\Delta AUC=0,10$, $p<0,04$) und als der Serum-PCT-Spiegel ($\Delta AUC=0,14$, $p=0,01$) am ersten postoperativen Tag (Abbildung 9). Keine signifikante Unterschiede der AUC zeigten sich zu den anderen Zeitpunkten und zu der AUC von IL-6 und IL-10. Die Vorhersagewerte für Biomarker und OP-Zeit sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Prävalenz des Ereignisses Infektion lag bei $12,9\%$.

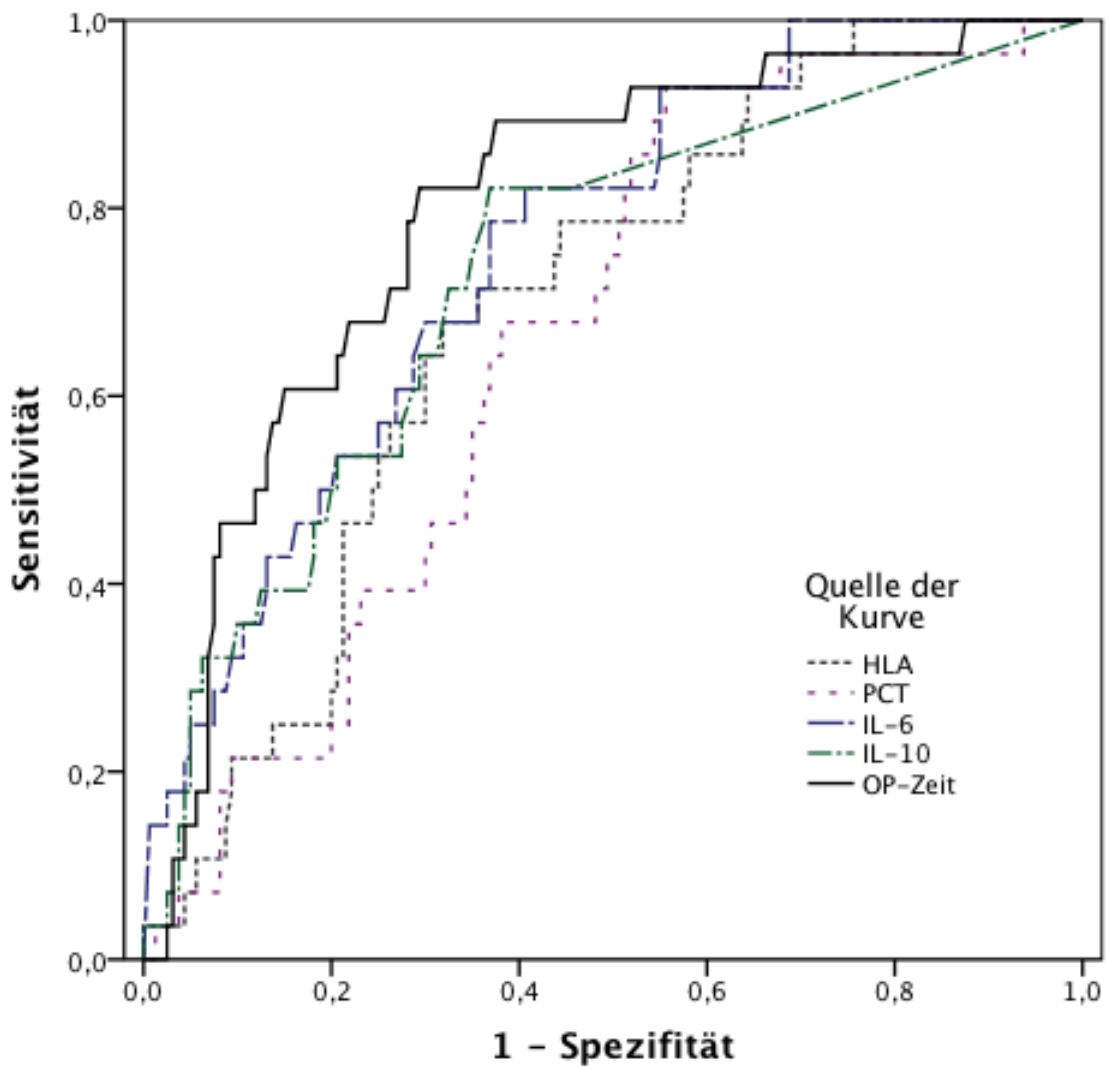


Abbildung 9: ROC-Kurven von OP-Zeit und Biomarkern am 1. postoperativen Tag

Tabelle 5: Vorhersagefähigkeit einer POI für Biomarker und Operationszeit am 1. postoperativen Tag

Marker	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
HLA-DR	<8443/Monozyt	65,5%	32,5%	69%	25%
PCT	>0.22 pg/ml	92,9%	43,4%	70%	30%
IL-6	>82.2 pg/ml	79,3%	65,3%	57%	44%
IL-10	>5.95 pg/ml	82,8%	63,5%	59%	42%
OP-Zeit	242 Minuten	80,6%	67,9%	57%	44%

5 Diskussion

In dieser Studie wurde untersucht, ob die perioperative Ausschüttung der monozytären HLA-DR-Expression, des PCT-Serumpiegels und der Serumkonzentration von IL-6 und IL-10 mit dem Auftreten einer POI korreliert und inwieweit die Messung dieser inflammatorischen Marker eine POI im klinischen Verlauf vorhersagen kann. Alle vier Biomarker waren postoperativ mit dem Auftreten einer Infektion assoziiert und zeigten direkt postoperativ und am ersten postoperativen Tag eine mäßige bis gute Diagnosewahrscheinlichkeit. Die Operationszeit korrelierte stark mit der Höhe der Biomarker und konnte das Auftreten einer Infektion äquivalent vorhersagen. Am 1. postoperativen Tag war dies sogar signifikant besser als für HLA-DR und PCT. Patienten mit einer POI hatten eine längere Verweildauer auf der ITS und im Krankenhaus, mussten länger beatmet werden, hatten häufiger chirurgische Revisionen und eine höhere Mortalität.

5.1 Häufigkeiten für das Auftreten der POI

Die Infektionsrate dieser Studie lag bei 12,9% und liegt damit höher als der, letztmals durch die NIDEP-Studie ermittelte, gesamtdeutsche Durchschnitt nosokomialer Infektionen auf chirurgischen Stationen von 3.8%. Die Verteilung der Häufigkeiten der einzelnen Infektionen entspricht vorangegangenen Untersuchungen [115, 4].

Die höhere Infektionsrate liegt zum einen im Studiendesign begründet, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die auch ein erhöhtes Risiko für eine POI hatten. Zum Anderen gibt es Hinweise, dass die durch Kampf et al. veröffentlichten Daten [4] eventuell eine zu niedrige Infektionsrate widerspiegeln könnten. Die Autoren solch kritisierender Studien bemerkten, dass die ermittelten

epidemiologischen Daten für Wundinfektionen nur während des Krankenhausaufenthaltes erhoben wurden, während ein großer Teil der Infektionen erst nach Entlassung oder bei Wiederaufnahme diagnostiziert wird [116, 117]. In verschiedenen Studien aus anderen Ländern liegen die nosokomialen Infektionsraten insgesamt höher. So zeigen Studien aus den USA, die auch das Risikoprofil der Patienten berücksichtigen, nosokomiale Infektionsraten zwischen 9-30% für chirurgische Intensivstationen [18]. Zudem variiert die Wundinfektionsrate in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation, z.B. von 2%-7% bei Hüftoperationen [118] bis zu 27% in der Gefäßchirurgie [119]. Da in dieser Studie Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine POI, sprich ASA P3 und P4 risikoklassifizierte Patienten, unabhängig von der durchgeführten Operation untersucht werden sollten, wurde eine große Heterogenität der Operationen in Kauf genommen. Leider ließ die niedrige Fallzahl für die einzelnen Operationen keine sinnvolle statistische Untersuchung in Bezug auf Infektionsrate zu. Insgesamt scheint das Ergebnis von 12,9% für diese Patientengruppe dem Durchschnitt zu entsprechen.

5.2 Perioperative Risikofaktoren

Komorbiditäten Typische Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer POI insbesondere einer WI assoziiert sind, wie Diabetes [120, 121], erhöhter BMI [122, 123], Alkoholkonsum [124, 125] und Nikotinkonsum [125, 126], zeigten in dieser Studie keinen signifikanten Zusammenhang. Statt dessen korrelierte ein positives Ergebnis im WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden signifikant mit einer POI im klinischen Verlauf. Ebenso schätzen Patienten mit POI ihren Gesundheitszustand bereits präoperativ subjektiv schlechter ein als Patienten, die keine POI entwickelten.

Prinzipiell spielen Vorerkrankungen insbesondere internistische Komorbiditäten eine wichtige Rolle für den postoperativen Heilverlauf. Je morbider der Patient, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit für postoperative Komplikationen. So sind Diabetes, Adipositas und vaskuläre Erkrankungen signifikant mit dem Auftreten einer WI [24] assoziiert. Weitere Studien zeigen, dass auch andere internistische Erkrankungen, wie Lebererkrankungen [127, 128] und onkologische Erkrankungen [129] mit einem höheren Risiko für POI einhergehen.

Dass in dieser Studie internistische Vorerkrankungen nicht mit dem Auftreten von POI in Zusammenhang standen, könnte mit dem Studiendesign zusammenhängen. Alle Patienten dieser Studie mussten gemäß ASA-Klassifizierung mindestens eine schwere Grunderkrankung als Voraussetzung für die Studienteilnahme aufweisen. Demzufolge wurde das erhöhte Risiko für eine POI einer Komorbidität mit dem erhöhten Risiko für eine Infektion einer anderen Komorbidität verglichen. Patienten ohne Komorbiditäten waren ausgeschlossen. Es lässt sich anmerken, dass keine der von uns untersuchten internistischen Erkrankungen signifikant stärker mit dem Auftreten einer POI in Verbindung gebracht werden kann. Limitierend muss bemerkt werden, dass die Daten zu den Komorbiditäten anamnestisch vom Patienten erhoben worden sind. Eine objektive Verifizierung dieser Aussagen durch eine Arzt hat nicht stattgefunden. Dadurch aufgetretene Fehler, die mit einer Minderung der Datenqualität einhergehen, können daher in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden.

Patienten mit einem positiven Ergebnis im WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden und einer schlechteren subjektiven Einschätzung ihres Gesundheitszustandes auf einer Skala von 0-100 hatten ein signifikant höheres Risiko einer POI. Ein positives Ergebnis in diesem Fragebogen kann ein Hinweis auf eine vorliegende Depression sein. Negative Gedanken und psychischer Stress modellieren die Funktion des Immunsystems [130] und gehen mit einer Immunsuppression einher [131]. Psychologischer Stress kann das Risiko einer Infektion steigern [132]. Es gibt Hinweise darauf, dass der postoperative Verlauf bei Patienten mit Depressionen verlängert ist [133]. Zudem schätzen Patienten mit Depressionen ihren Gesundheitszustand schlechter ein als Patienten ohne Depression [134]. In einer weiteren Studie erkrankten Frauen mit Depressionen häufiger an Infektionen nach einer koronaren Bypass-Operation als Patienten, die keine Depression aufwiesen [135]. Diese Studie liefert nunmehr Hinweise darauf, dass bereits der Hinweis auf eine eventuell vorhandene Depressionen, nämlich ein positiver WHO-5-Fragebogen, bei Patienten mit einer schweren somatischen Grunderkrankung mit einem schlechteren postoperativen Heilverlauf assoziiert ist.

In der Regressionsanalyse konnte weder für den positivem WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden noch für die subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von POI nachgewiesen werden. Am Ehesten ist dies auf die geringe Fallzahl

zurückzuführen. Weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen Depressionen und postoperativem Heilverlauf genauer evaluieren, sollten sich anschließen.

Operative Risikofaktoren Das Risiko für eine POI war signifikant höher für Patienten mit einer stammnahen Operation und einer längeren Operationszeit. Dies steht im Einklang mit der bisher vorhandenen Literatur und ist bereits als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Wundinfektion beschrieben [24]. Tendenziell wurde bei Patienten mit einer POI häufiger eine Regionalanästhesie wie z. B. Epiduralkatheter verwendet. Dies ist überraschend, da gezeigt wurde, dass die intraoperative Anwendung von Epiduralkathetern Stress mindert und die stressinduzierte perioperative Beeinträchtigung proinflammatorischer Entzündungszellen verhindert [32]. Möglicherweise wurde dieser Effekt dadurch verändert, dass Patienten mit ausgedehnten und damit längeren Operationen häufig zusätzlich eine Regionalanästhesie bekamen, während Patienten mit kürzeren und kleineren Eingriffen diese nicht erhielten. Eventuell wäre die Infektionsrate höher gewesen, wenn weniger Epiduralanästhesien verwendet wurden. Die Fallzahl der verschiedenen Operationen war zu gering für eine annehmbare Untergruppenanalyse der verschiedenen Operationsarten.

5.3 Postoperativer Heilverlauf

Patienten mit POI hatten einen signifikant schlechteren postoperativen Heilverlauf als Patienten ohne POI. Sie zeigten eine längere Krankenhausverweildauer, einen längeren Aufenthalt auf der ITS, eine längere Beatmungszeit, brauchten häufiger chirurgische Revisionen und hatten eine höhere Mortalität. Dies entspricht den Erwartungen und ist vorher bereits in der Literatur beschrieben worden [7, 8, 9, 10].

5.4 Biomarker - Unterschiede im postoperativen Heilverlauf

Alle vier von uns erhobenen Biomarker waren im perioperativen Verlauf signifikant mit dem Ereignis einer POI assoziiert und zeigten direkt postoperativ und am ersten postoperativen Tag eine mäßige bis gute Diagnosewahrscheinlichkeit für das Auftreten einer POI. Die Operationszeit korrelierte stark mit der Höhe der Biomarker und konnte das Auftreten einer Infektion äquivalent vorhersagen.

5.4.1 Monozytäre HLA-DR-Expression

Die Anzahl der monozytären HLA-DR-Expression war zu beiden postoperativen Zeitpunkten signifikant niedriger bei Patienten mit POI als bei Patienten ohne POI. Die Expression von HLA-DR auf den Monozyten korreliert mit der Funktion der Monozyten und der Fähigkeit des Immunsystems auf Pathogene zu reagieren [52, 53]. Eine erniedrigte HLA-DR-Expression ist mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert [54, 55, 56]. Der Stress, der durch das operative Trauma ausgelöst wird, sorgt über die hypothalamische-hypophysär-endokrine Achse für einen Kortisolanstieg und führt zu einer Immunsuppression und damit auch zu einer Herunterregulierung der MHC-II-Moleküle auf den Monozyten [48]. Das Ausmaß dieses Herunterregulierens korreliert mit der Größe des operativen Traumas, so zeigen laparoskopische Operationen eine geringere Herunterregulation als offene Operationen [50]. In dieser Studie zeigte sich eine starke Korrelation zur Operationszeit (r postoperativ: -0.321 ; r am ersten postoperativen Tag -0.484), so dass anzunehmen ist, dass die Größenordnung der Herunterregulierung der HLA-DR-Expression am ehesten dadurch hervorgerufen wurde.

5.4.2 PCT

Vor der Operation unterschieden sich die PCT-Serumspiegel nicht zwischen Patienten mit und ohne POI. Postoperativ war der PCT-Serumspiegel bei Patienten mit POI mehr als doppelt so hoch, wie bei Patienten ohne POI und unterschied sich somit signifikant. Da das PCT zu den akute-Phase-Proteinen gehört, ist ein Anstieg nach einem operativen Trauma zu erwarten, jedoch wird die Ausschüttung durch bakterielle Endotoxine zusätzlich stimuliert. Dies führt zu einem stärker-

ren PCT-Anstieg bei Vorhandensein eines bakteriellen Stimulus, wenn die Größenordnung des operativen Traumas etwas gleich ist. Verschiedene andere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhten PCT-Spiegeln und dem Auftreten von POI [136, 137]. Die Heterogenität der in dieser Studie untersuchten Operationen kann die Höhe des PCT-Serumspiegels beeinflussen haben. So zeigte sich eine signifikante Korrelation von PCT-Spiegel und Operationszeit.

5.4.3 IL-6

Die Serumwerte von IL-6 unterschieden sich zu allen Zeitpunkten der Blutentnahme, im Gegensatz zu den anderen Markern also auch präoperativ zwischen Patienten mit und ohne POI. Patienten mit POI hatten einen signifikant höheren IL-6 Spiegel perioperativ.

Die Erhöhung des Zytokinspiegels vor der Operation, lässt sich nicht durch das operative Trauma erklären. Es spiegelt am ehesten die immunologische Ausgangslage des Patienten wieder. Ein erhöhter IL-6-Serumspiegel korreliert mit einer Vielzahl von Erkrankungen, die mit einer chronischen Inflammation einhergehen, wie rheumatoider Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen [138, 139], Herz-Kreislaufkrankungen und Atherosklerose [140, 141] und ist assoziiert mit Nephropathie, Retinopathie und Kardiovaskulären Erkrankungen beim Diabetes [142]. Ebenso findet sich eine Korrelation zu Krebserkrankungen [143, 83]. Auch negative emotionale Gedanken und Stress, z.B. im Sinne einer Depression können zu erhöhten IL-6-Spiegeln führen [144, 30]. Diese Erkrankungen sind mit dem Auftreten von postoperativen Komplikationen assoziiert (siehe 5.2).

In einer Studie von Sander et al. korrelierte der präoperative IL-6 Spiegel signifikant mit dem Auftreten von POI [81], während sich in zwei anderen Studien kein Unterschied zu diesem Zeitpunkt feststellen ließ [83, 80]. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass in den Studien von Mokart et al. [83] und Kimura et al. [80] nur Patienten mit malignen Neoplasien untersucht wurden, deren IL-6-Serumspiegel per se erhöht ist. So zeigte der in der Studie von Mokart et al. durchgeführte Vergleich von Patienten mit gesunden Probanden, eine signifikante Erhöhung des Zytokinspiegels bei den Patienten.

In allen drei eben erwähnten Studien sowie in dieser Studie wurden signifikante Unterschiede zu den postoperativen Zeitpunkten des IL-6-Spiegel bei Patienten mit POI erhoben. Ein höherer

postoperativer IL-6 Spiegel korrelierte in weiteren Studien mit dem Auftreten von WI bei orthopädischen Hüft- oder Knieoperation [145] und bei verschiedenen mittleren bis größeren allgemeinen chirurgischen Eingriffen [76]. In einer anderen Studie, die Patienten mit Pankreaskarzinom und folgender Pankreatoduodenektomie untersuchte, gab es keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration von IL-6 [146] zwischen Patienten mit und ohne POI. In dieser Studie wurde jedoch der peritoneale Interleukinspiegel bestimmt. Da IL-6 hauptsächlich im Gebiet des zerstörten Gewebes produziert wird, könnte der peritoneale Zytokinspiegel zwar auf die Größe der Gewebeszerstörung Rückschlüsse geben, jedoch weniger Einsicht in die systemische Auswirkung bieten. Der postoperative IL-6 Spiegel korreliert einerseits mit dem Ausmaß des Traumas [71, 74, 72], andererseits mit dem Auftreten von Infektionen [68].

5.4.4 IL-10

Bei Patienten mit POI ließ sich postoperativ ein signifikant höherer IL-10-Serumspiegel bestimmen als bei Patienten ohne POI. Zudem blieb der IL-10-Serumspiegel auch am 1. postoperativen Tag erhöht, während er bei Patienten ohne POI wieder auf den Ausgangswert zurückfiel.

Obwohl IL-10 einen protektiven Effekt auf die Phagozyten vor der Lyse durch das Komplementsystem hat [90], geht eine erhöhte oder prolongierte postoperative Ausschüttung von IL-10 mit einer Immunsuppression einher [37, 147, 94]. Dies kann die Barriere für eindringende Mikroorganismen erniedrigen und den Patienten für eine folgende Infektion prädisponieren.

Auch Sander et al. zeigten, dass erhöhte IL-10-Spiegel postoperativ bei Patienten mit operativem Eingriff im oberen Gastrointestinaltrakt und nach bypasschirurgischem Eingriff signifikant mit einer folgenden Infektion korrelierte [148, 28].

5.5 Diagnostische Aussagefähigkeit der erhobenen Biomarker

Die in dieser Studie erhobenen Biomarker boten insgesamt eine mittelmäßige bis gute Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Auftreten einer POI. Die höchste Sensitivität hatte IL-10 direkt postoperativ mit 96,3% für einen Schwellenwert von $>7,35$ pg/ml. Die höchste Spezifität zeigte HLA-DR direkt postoperativ mit 67,5% bei einem Schwellenwert von <16027 / Monozyt. Tenden-

ziell hatte IL-6 eine größere AUC als HLA-DR ($p=0,07$). Die größte AUC ergab sich für IL-6 am ersten postoperativen Tag (AUC=0,77, 95%KI 0,71-0,83). Bei einem Schwellenwert von 82,2 pg/ml resultierte eine Sensitivität von 79,3% und eine Spezifität von 65,3%. Der paarweise Vergleich der AUC der Biomarker untereinander zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Die PCT wurde bereits in anderen Studien als diagnostischer Marker für POI nach einem kardiochirurgischen Eingriff [105] oder anderen Operationen [149] untersucht. Jedoch gibt es keine Untersuchung die eine frühzeitige Vorhersage von POI bei ASA P3 und P4 risikostratifizierten Patienten mit verschiedenen elektiven Eingriffen ermöglichen. Auch für die anderen in dieser Studie untersuchten Biomarker liegen bislang kaum Studien, die diesen Sachverhalt untersucht haben, vor. In einer dieser wenigen Studien [83], konnten Mokart et al. zeigen, dass IL-6 und PCT in Verbindung mit dem Auftreten von SIRS frühzeitig eine Sepsis in Patienten nach größeren onkologischen Operationen vorhersagen kann.

In dieser Studie von Mokart et al. ergab sich für IL-6 am ersten postoperativen Tag eine Sensitivität von 90% und Spezifität von 58%. In Verbindung mit dem Auftreten von SIRS-Symptomen am ersten postoperativen Tag konnte die Sensitivität auf 100% und die Spezifität auf 79% gesteigert werden. Der optimale Schwellenwert wurde mit 310 pg/ml ermittelt. Damit zeigte die Studie von Mokart einen höheren Schwellenwert und die besseren Vorhersagewahrscheinlichkeiten. Die Laborchemischen Messmethoden unterschieden sich nicht zu dieser Studie. In der Studie von Mokart jedoch wurden ausschließlich onkologische Patienten untersucht, die sich einer großen onkologischen Operation unterzogen. Eine Krebserkrankung per se bringt einen erhöhten IL-6-Spiegel mit sich [143, 83]. Zudem war das Ausmaß des operativen Traumas in der Studie von Mokart größer und damit auch die perioperative IL-6-Ausschüttung. Weiterhin wurde in der Studie nur das Auftreten einer Sepsis als Endpunkt untersucht, während in unserer Studie auch lokalisierte Infektionen untersucht wurden. Je stärker die überschießende inflammatorische Reaktion nach einem operativen Trauma ausfällt, desto stärker auch die immunsuppressive Gegenregulation und damit die folgende Immunsuppression. Eine stärkere Immunsuppression geht eher mit einem systemischen Geschehen, sprich einer Sepsis einher, während bei einem besser funktionierenden Immunsystem eher ein lokalisiertes inflammatorisches Geschehen, z. B. ein HWI zu erwarten ist. Aus diesem Grund könnte die Vorhersage und der Schwellenwert höher für den Endpunkt Sepsis sein. In unse-

rer Studie gab es nur sechs Patienten mit einer postoperativen Sepsis, so dass für diese Untergruppe keine gute statistische Auswertung möglich war. Des Weiteren zeigte die Studie von Mokart eine viel höhere Prävalenz: 32% der Patienten entwickelten postoperativ eine Sepsis- während in unserer Studie nur 12,9% eine POI hatten und nur 2,5% eine Sepsis bekamen.

In einer anderen Studie von Strohmeier [101] zeigten sich insbesondere für HLA-DR und IL-10 gute bis sehr gute Ergebnisse für die frühzeitige Vorhersage von Infektionen am ersten postoperativen Tag. Bei einem Schwellenwert von $<5792/\text{Monozyt}$ ergab sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 67% für eine mikrobiologisch bestätigte Infektion bei einer AUC von 0,85 für HLA-DR. Der Schwellenwert in unserer Studie zu diesem Zeitpunkt lag mit $<8443/\text{Monozyt}$ etwas höher. Die Patienten in der Studie von Strohmeyer unterzogen sich einem kardiochirurgischen Eingriff mit Einsatz einer Herzlungenmaschine, zudem waren die Patienten entweder älter als 70 Jahre oder hatten eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion von $<25\%$. Auch hier bleibt zu vermuten, dass die Patienten insgesamt kränker, sprich immunsupprimierter waren und sich einem schwereren Eingriff unterzogen als die Patienten in dieser Studie. Auch hier wurde die Sepsis als Endpunkt gewählt und die Prävalenz lag mit 16% deutlich höher.

Insgesamt scheint eine bessere frühzeitige Vorhersage durch die Biomarker möglich je kränker und somit immunsupprimierter die Patienten sind und je ausgedehnter der operative Eingriff ist. Eine Sepsis scheint besser frühzeitig vorhersagbar als eine lokalisierte Infektion. Dies müsste durch weitere Studien evaluiert werden.

In unserer Studie korrelierten die Biomarker stark mit der Operationszeit. Weder in der Studie von Mokart noch in der Studie von Strohmeyer wurden Angaben zur Operationszeit als mögliche Störgrößen für die Biomarker gemacht.

5.5.1 Größte Unterschiede am ersten postoperativen Tag

Insgesamt zeigten sich die größten Flächen unter der Kurve und damit die beste Diskriminierungsfähigkeit der untersuchten Biomarker am ersten postoperativen Tag. Um exakter zwischen einem physiologisch auftretenden Postaggressionsstoffwechsel mit komplikationslosem Verlauf und einer infektionsbedingten Immunmodulation unterscheiden zu können, scheint eine spätere Messung sinnvoll. In unserer Studie traten Infektionen im Median am 9. postoperativen Tag auf. In anderen

Studien wird deutlich, dass sich noch größere Unterschiede der Biomarker zwischen Patienten mit und ohne POI zu einem späteren Zeitpunkt als der erste postoperative Tag herausstellen [81, 82]. Hier wurden die größten Unterschiede am 3. postoperativen Tag für IL-10 bzw. am 6. postoperativen Tag für IL-6 gemessen. Da es jedoch Ziel dieser Studie war, die Vorhersagefähigkeit der Biomarker zu einem frühestmöglichen Zeitpunkt zu evaluieren, und auch in anderen Studien zu diesen Zeitpunkten bereits signifikante Unterschiede beobachtet wurden, haben wir uns auf drei Blutentnahmen beschränkt. Es ist anzunehmen, dass eine Messung am 2. oder 3. postoperativen Tag eine noch höhere Diskriminationsfähigkeit hätte aufzeigen können.

5.5.2 Operationszeit im Vergleich zu den Biomarkern

Die Bestimmung der Biomarker kann die Diagnosestellung von postoperativen Infektionen unterstützen. Jedoch zeigte sich in dieser Studie, dass die Operationszeit eine ähnliche Aussagefähigkeit hat und sogar gegenüber der HLA-DR-Messung und der PCT signifikant besser zwischen Patienten mit POI und ohne POI diskriminieren kann. Die hohen Kosten für die Messung der Biomarker können durch die Operationszeit eingespart werden, da die Schnitt-Naht-Zeit ohnehin dokumentiert wird.

5.6 Limitationen

Wie in jeder Observationsstudie können unbekannte Störgrößen in der Probandenauswahl zu statistischen Fehlern geführt haben.

Die ASA-Klassifizierung der Patienten wurde durch die diensthabenden Anästhesisten in der Universitätsklinik durchgeführt. Der unterschiedliche Ausbildungsstand und Einschätzungsvermögen der Anästhesisten kann zu Unterschieden bei der Risikoklassifizierung geführt haben.

Die Eingabe der Daten zu den Komorbiditäten erfolgte durch die Patienten selbst. Eine objektive Verifizierung durch den behandelnden Arzt oder anschließende Diagnostik war nicht Inhalt dieser Studie.

Ziel der Studie war es die Vorhersagefähigkeit der Biomarker für Hochrisikopatienten zu untersuchen - ungeachtet der Art der Operation. Die hohe Variabilität der durchgeführten Operationen

kann dazu beigetragen haben, dass sehr viel umfangreichere Eingriffe mit kleinen Eingriffen verglichen wurden. Eine aussagekräftige Subgruppenanalyse war aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich. Um eine Beeinflussung der Daten durch diesen Verhalt auszuschließen, sollten sich weitere Studien mit einer größeren Studienpopulation anschließen.

5.7 Schlussfolgerungen

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die perioperative Serumkonzentration der Biomarker signifikant mit dem Auftreten von POI bei ASA P3 und P4 klassifizierten Patienten in Zusammenhang stehen. Die am 1. postoperativen Tag erhobenen inflammatorischen Marker monozytäre HLA-DR-Expression, PCT, IL-6 und IL-10 haben eine mittelmäßige bis gute Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Auftreten einer POI im späteren klinischen Verlauf. Äquivalent zu den Biomarkern und signifikant besser als HLA-DR und PCT am ersten postoperativen Tag eignet sich die Operationszeit für eine Vorhersage einer POI. Ein perioperatives Monitoring dieser Hochrisikopatienten kann helfen postoperative Infektionen bereits frühzeitig zu entdecken und eine schnellstmögliche Behandlung einzuleiten. Zusätzlich könnten stresspräventive Maßnahmen während und vor der Operation dazu führen, das intraoperative immunologische Ungleichgewicht positiv zu beeinflussen.

6 Zusammenfassung

Nosokomiale Infektionen gehören zu den relevanten postoperativen Komplikationen. Sie erhöhen nicht nur die Morbidität und Mortalität der Patienten, sondern steigern auch die Behandlungs- und sozialen Folgekosten um ein Vielfaches. Eine frühzeitige Diagnosestellung und infolgedessen adäquate Einleitung einer Therapie kann den Heilverlauf verbessern, ist jedoch schwierig, da die üblicherweise verwendeten Infektionsparameter wie erhöhte Leukozytenzahl und Temperatur im postoperativen Verlauf häufig physiologisch erhöht sind. Immunologische Marker, die das inflammatorische Geschehen nach einer Operation exakter widerspiegeln, scheinen aktuellen Studien zufolge bei der frühzeitigen Diagnose von POI eine Hilfestellung bieten zu können.

Zielsetzung dieser Studie war es zu untersuchen, ob Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine POI aufweisen und postoperativ eine Infektion entwickeln, Unterschiede in ihrer perioperativen Immunreaktion zu den Patienten zeigen, die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine POI haben, jedoch nach der Operation nicht an einer Infektion erkranken. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob die erhobenen inflammatorischen Marker im Verlauf frühzeitig eine POI vorhersagen können.

240 ASA P3 und P4 klassifizierte Patienten, die sich einem elektiven, nicht-kardiochirurgischen Eingriff an einer Universitätsklinik unterzogen, wurden in diese prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die Messungen der monozytären HLA-DR-Expression und serösen Konzentration von PCT, IL-6 und IL-10 erfolgte präoperativ, direkt postoperativ und am 1. postoperativen Tag. Eine POI wurde nach den CDC-Kriterien diagnostiziert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS und SAS. Der Vorhersagewert der Biomarker wurde mit Hilfe einer ROC-Analyse bestimmt. Ein zweiseitiger P-Wert $<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

12,9% der Patienten entwickelten eine POI. Patienten mit einer POI unterschieden sich signifikant in ihrer perioperativen Immunreaktion von Patienten, die keine POI bekamen. Die an einer Infektion erkrankten Patienten zeigten eine erniedrigte monozytäre HLA-DR-Expression sowohl postoperativ ($p<0,05$) als auch am 1. postoperativen Tag ($p<0,01$), eine erhöhte PCT-Serumkonzentration postoperativ ($p<0,05$) und am ersten postoperativen Tag ($p<0,01$), eine erhöhte IL-6-Konzentration präoperativ ($p<0,05$), postoperativ ($p<0,01$) und am ersten postoperativen Tag ($p<0,05$), sowie eine erhöhte IL-10-Serumkonzentration postoperativ ($p<0,01$) und am ersten postoperativen Tag

($p < 0,01$). Die untersuchten Biomarker boten mäßige bis gute Vorhersagewahrscheinlichkeiten am ersten postoperativen Tag für das Auftreten einer POI. Der Vergleich der ROC-Kurven ergab keine signifikanten Unterschiede für die Biomarker untereinander. Die Operationszeit wies äquivalente Vorhersagewahrscheinlichkeiten wie IL-6 und IL-10 und eine bessere Diskriminationsfähigkeit als HLA-DR ($p > 0,05$) und PCT ($p < 0,05$) für den ersten postoperativen Tag auf. Signifikante patienteneigene Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Infektion beinhalteten einen positiven WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden ($p = 0,03$) und eine schlechtere präoperative subjektive Einschätzung des Gesundheitszustandes ($p < 0,03$). Patienten mit stammnahen Operationen hatten häufiger eine POI ($p = 0,02$). Eine Verlängerung der Operationszeit erhöhte das Risiko für eine POI ($OR_{1h}: 1,5; OR_{2h}: 2,3; p < 0,01$). Patienten mit POI hatten eine verlängerte Beatmungszeit ($p = 0,04$), Krankenhausverweildauer, ($p < 0,01$), ITS-Verweildauer ($p < 0,01$), häufiger chirurgische Revisionen ($p < 0,01$) und eine erhöhte Mortalität ($p < 0,01$).

Postoperative Infektionen gehen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität für Patienten einher. Die Messung der perioperativen Immunreaktion mit Hilfe der monozytären HLA-DR-Expression, des PCT-Serumspiegels, des IL-6- und des IL-10-Serumspiegels kann das Auftreten einer Infektion bei ASA P3 und P4 risikoklassifizierten Patienten mit nicht-kardiochirurgischem operativen Eingriff mäßig bis gut vorhersagen. Ebenso eignet sich die Operationszeit als Vorhersageparameter.

Literaturverzeichnis

- [1] “Homepage Statistisches Bundesamt (last accessed July 31, 2012, at: <http://www.gbe-bund.de>)” .
- [2] Weiser, T. G., Regenbogen, S. E., Thompson, K. D. et al., “An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data,” *Lancet*, Vol. 372, No. 9633, Jul 2008, pp. 139–44.
- [3] Gastmeier, P. and Geffers, C., “[Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?],” *Dtsch Med Wochenschr*, Vol. 133, No. 21, May 2008, pp. 1111–5.
- [4] Kampf, G., Gastmeier, P., Wischniewski, N. et al., “[Nosocomial infections in Germany—assessment and prevention. NIDEP Study, 1: On prevalence in surgery],” *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, Vol. 67, No. 6, Jun 1996, pp. 637–42.
- [5] García-Martín, M., Lardelli-Claret, P., Jiménez-Moleón, J. J. et al., “Proportion of hospital deaths potentially attributable to nosocomial infection,” *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, Vol. 22, No. 11, Nov 2001, pp. 708–14.
- [6] Delgado-Rodríguez, M., Gómez-Ortega, A., Llorca, J. et al., “Nosocomial infection, indices of intrinsic infection risk, and in-hospital mortality in general surgery,” *J Hosp Infect*, Vol. 41, No. 3, Mar 1999, pp. 203–11.
- [7] Herwaldt, L. A., Cullen, J. J., Scholz, D. et al., “A prospective study of outcomes, healthcare resource utilization, and costs associated with postoperative nosocomial infections,” *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, Vol. 27, No. 12, Dec 2006, pp. 1291–8.
- [8] Thompson, D. A., Makary, M. A., Dorman, T. et al., “Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients,” *Ann Surg*, Vol. 243, No. 4, Apr 2006, pp. 547–52.

- [9] Eagye, K. J. and Nicolau, D. P., “Deep and organ/space infections in patients undergoing elective colorectal surgery: incidence and impact on hospital length of stay and costs,” *Am J Surg*, Vol. 198, No. 3, Sep 2009, pp. 359–67.
- [10] Reilly, J., Twaddle, S., McIntosh, J. et al., “An economic analysis of surgical wound infection,” *J Hosp Infect*, Vol. 49, No. 4, Dec 2001, pp. 245–9.
- [11] Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S. et al., “Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock,” *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 19, Nov 2001, pp. 1368–77.
- [12] Pearse, R. M., Harrison, D. A., James, P. et al., “Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom,” *Critical care (London, England)*, Vol. 10, No. 3, Jan 2006, pp. R81.
- [13] Jhanji, S. and Pearse, R. M., “The use of early intervention to prevent postoperative complications,” *Current opinion in critical care*, Vol. 15, No. 4, Aug 2009, pp. 349–54.
- [14] Jhanji, S., Thomas, B., Ely, A. et al., “Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust,” *Anaesthesia*, Vol. 63, No. 7, Jul 2008, pp. 695–700.
- [15] “ASA. New classification of physical status.” *Anesthesiology*, Vol. 24, No. 111, 1963.
- [16] Cullen, D. J., Apolone, G., Greenfield, S. et al., “ASA Physical Status and age predict morbidity after three surgical procedures,” *Ann Surg*, Vol. 220, No. 1, Jul 1994, pp. 3–9.
- [17] Culver, D. H., Horan, T. C., Gaynes, R. P. et al., “Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System,” *Am J Med*, Vol. 91, No. 3B, Sep 1991, pp. 152S–157S.
- [18] System, N. N. I. S., “National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004,” *American journal of infection control*, Vol. 32, No. 8, Dec 2004, pp. 470–85.
- [19] Woodfield, J. C., Beshay, N. M. Y., Pettigrew, R. A. et al., “American Society of Anesthesiologists classification of physical status as a predictor of wound infection,” *ANZ J Surg*, Vol. 77, No. 9, Sep 2007, pp. 738–41.
- [20] Polanczyk, C. A., Marcantonio, E., Goldman, L. et al., “Impact of age on perioperative

- complications and length of stay in patients undergoing noncardiac surgery,” *Ann Intern Med*, Vol. 134, No. 8, Apr 2001, pp. 637–43.
- [21] Sperry, J. L., Friese, R. S., Frankel, H. L. et al., “Male gender is associated with excessive IL-6 expression following severe injury,” *The Journal of trauma*, Vol. 64, No. 3, Mar 2008, pp. 572–8; discussion 578–9.
- [22] Tang, R., Chen, H. H., Wang, Y. L. et al., “Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients,” *Ann Surg*, Vol. 234, No. 2, Aug 2001, pp. 181–9.
- [23] Howard, L. and Ashley, C., “Nutrition in the perioperative patient,” *Annu Rev Nutr*, Vol. 23, Jan 2003, pp. 263–82.
- [24] Cheadle, W. G., “Risk factors for surgical site infection,” *Surgical infections*, Vol. 7 Suppl 1, Jan 2006, pp. S7–11.
- [25] Dossett, L. A., Dageforde, L. A., Swenson, B. R. et al., “Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit,” *Surgical infections*, Vol. 10, No. 2, Apr 2009, pp. 137–42.
- [26] de Oliveira, A. C., Ciosak, S. I., Ferraz, E. M. et al., “Surgical site infection in patients submitted to digestive surgery: risk prediction and the NNIS risk index,” *American journal of infection control*, Vol. 34, No. 4, May 2006, pp. 201–7.
- [27] Lau, A., Dossow, V. V., Sander, M. et al., “Alcohol use disorder and perioperative immune dysfunction,” *Anesth Analg*, Vol. 108, No. 3, Mar 2009, pp. 916–20.
- [28] Sander, M., Heymann, C. V., Neumann, T. et al., “Increased Interleukin-10 and Cortisol in Long-term Alcoholics after Cardiopulmonary Bypass: A Hint to the Increased Postoperative Infection Rate?” *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, Vol. 29, No. 9, Sep 2005, pp. 1677–1684.
- [29] Theadom, A. and Cropley, M., “Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review,” *Tob Control*, Vol. 15, No. 5, Oct 2006, pp. 352–8.
- [30] Kiecolt-Glaser, J. K., McGuire, L., Robles, T. F. et al., “Emotions, morbidity, and mortality:

- new perspectives from psychoneuroimmunology,” *Annu Rev Psychol*, Vol. 53, Jan 2002, pp. 83–107.
- [31] Brümmer, S., Sohr, D., Rüden, H. et al., “[Surgical site infection rates using a laparoscopic approach: results of the German national nosocomial infections surveillance system],” *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, Vol. 78, No. 10, Oct 2007, pp. 910–4.
- [32] Ahlers, O., Nachtigall, I., Lenze, J. et al., “Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery,” *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 101, No. 6, Dec 2008, pp. 781–7.
- [33] Kumar, V., Fausto, N., Abbas, A. K. et al., *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Saunders, 1600 John F. Kennedy Blvd., Philadelphia, PA, USA, 8th ed., 2010: p183 ff.
- [34] Davies, M. G. and Hagen, P. O., “Systemic inflammatory response syndrome,” *The British journal of surgery*, Vol. 84, No. 7, Jul 1997, pp. 920–35.
- [35] Choileain, N. N. and Redmond, H. P., “Cell response to surgery,” *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*, Vol. 141, No. 11, Nov 2006, pp. 1132–40.
- [36] Delves, P. J. and Roitt, I. M., “The immune system. First of two parts,” *N Engl J Med*, Vol. 343, No. 1, Jul 2000, pp. 37–49.
- [37] Angele, M. K. and Faist, E., “Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection,” *Critical care (London, England)*, Vol. 6, No. 4, Aug 2002, pp. 298–305.
- [38] Pittet, D., Rangel-Frausto, S., Li, N. et al., “Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients,” *Intensive Care Medicine*, Vol. 21, No. 4, Apr 1995, pp. 302–9.
- [39] Brun-Buisson, C., “The epidemiology of the systemic inflammatory response,” *Intensive Care Medicine*, Vol. 26 Suppl 1, Jan 2000, pp. S64–74, Artikel auf Französisch nur käuflich.
- [40] Hatherill, M., Tibby, S. M., Sykes, K. et al., “Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count,” *Arch Dis Child*, Vol. 81, No. 5, Nov 1999, pp. 417–21.

- [41] Pierrakos, C. and Vincent, J.-L., "Sepsis biomarkers: a review," *Critical care (London, England)*, Vol. 14, No. 1, Jan 2010, pp. R15.
- [42] Marshall, J. C., Reinhart, K., and Forum, I. S., "Biomarkers of sepsis," *Critical Care Medicine*, Vol. 37, No. 7, Jul 2009, pp. 2290–8.
- [43] Uzzan, B., Cohen, R., Nicolas, P. et al., "Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis," *Critical Care Medicine*, Vol. 34, No. 7, Jul 2006, pp. 1996–2003.
- [44] Simon, L., Gauvin, F., Amre, D. K. et al., "Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis," *Clin Infect Dis*, Vol. 39, No. 2, Jul 2004, pp. 206–17.
- [45] McDevitt, H. O., "Regulation of the immune response by the major histocompatibility system," *N Engl J Med*, Vol. 303, No. 26, Dec 1980, pp. 1514–7.
- [46] Cheadle, W. G., "The human leukocyte antigens and their relationship to infection," *Am J Surg*, Vol. 165, No. 2A Suppl, Feb 1993, pp. 75S–81S.
- [47] Hensler, T., Hecker, H., Heeg, K. et al., "Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery," *Infect Immun*, Vol. 65, No. 6, Jun 1997, pp. 2283–91.
- [48] Kawasaki, T., Ogata, M., Kawasaki, C. et al., "Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery," *Anesth Analg*, Vol. 92, No. 5, May 2001, pp. 1322–6.
- [49] Faist, E., Mewes, A., Strasser, T. et al., "Alteration of monocyte function following major injury," *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*, Vol. 123, No. 3, Mar 1988, pp. 287–92.
- [50] Brune, I. B., Wilke, W., Hensler, T. 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*, Vol. 177, No. 1, Jan 1999, pp. 55–60.
- [51] Klava, A., Windsor, A., Boylston, A. W. et al., "Monocyte activation after open and laparoscopic surgery," *The British journal of surgery*, Vol. 84, No. 8, Aug 1997, pp. 1152–6.
- [52] Volk, H. D., Thieme, M., Heym, S. et al., "Alterations in function and phenotype of mo-

- nocytes from patients with septic disease—predictive value and new therapeutic strategies,” *Behring Inst Mitt*, , No. 88, Feb 1991, pp. 208–15.
- [53] Döcke, W. D., Randow, F., Syrbe, U. et al., “Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment,” *Nat Med*, Vol. 3, No. 6, Jun 1997, pp. 678–81.
- [54] Cheadle, W. G., Hershman, M. J., Wellhausen, S. R. et al., “HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection,” *Am J Surg*, Vol. 161, No. 6, Jun 1991, pp. 639–45.
- [55] Wakefield, C. H., Carey, P. D., Foulds, S. et al., “Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery,” *The British journal of surgery*, Vol. 80, No. 2, Feb 1993, pp. 205–9.
- [56] Ditschkowski, M., Kreuzfelder, E., Rebmann, V. et al., “HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma,” *Ann Surg*, Vol. 229, No. 2, Feb 1999, pp. 246–54.
- [57] Hershman, M. J., Cheadle, W. G., Wellhausen, S. R. et al., “Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient,” *The British journal of surgery*, Vol. 77, No. 2, Feb 1990, pp. 204–7.
- [58] Ho, Y.-P., Sheen, I.-S., Chiu, C.-T. et al., “A strong association between down-regulation of HLA-DR expression and the late mortality in patients with severe acute pancreatitis,” *Am J Gastroenterol*, Vol. 101, No. 5, May 2006, pp. 1117–24.
- [59] Heidecke, C. D., Weighardt, H., Hensler, T. et al., “[Immune paralysis of T-lymphocytes and monocytes in postoperative abdominal sepsis. Correlation of immune function with survival],” *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*, Vol. 71, No. 2, Feb 2000, pp. 159–65.
- [60] Becker, K. L., Nylén, E. S., White, J. C. et al., “Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors,” *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 89, No. 4, Apr 2004, pp. 1512–25.
- [61] Linscheid, P., Seboek, D., Nylen, E. S. et al., “In vitro and in vivo calcitonin I gene ex-

- pression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue,” *Endocrinology*, Vol. 144, No. 12, Dec 2003, pp. 5578–84.
- [62] Dandona, P., Nix, D., Wilson, M. F. et al., “Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects,” *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 79, No. 6, Dec 1994, pp. 1605–8.
- [63] Assicot, M., Gendrel, D., Carsin, H. et al., “High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection,” *Lancet*, Vol. 341, No. 8844, Feb 1993, pp. 515–8.
- [64] Reinhart, K., Karzai, W., and Meisner, M., “Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection,” *Intensive Care Medicine*, Vol. 26, No. 9, Sep 2000, pp. 1193–200.
- [65] Meisner, M., Tschaikowsky, K., Hutzler, A. et al., “Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery,” *Intensive Care Medicine*, Vol. 24, No. 7, Jul 1998, pp. 680–4.
- [66] Giamarellos-Bourboulis, E. J., Tsangaris, I., Kanni, T. et al., “Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: a prospective observational study,” *J Hosp Infect*, Vol. 77, No. 1, Jan 2011, pp. 58–63.
- [67] Liew, Y. X., Chlebicki, M. P., Lee, W. et al., “Use of procalcitonin (PCT) to guide discontinuation of antibiotic use in an unspecified sepsis is an antimicrobial stewardship program (ASP),” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, Vol. 30, No. 7, Jul 2011, pp. 853–5.
- [68] Biffi, W. L., Moore, E. E., Moore, F. A. et al., “Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation?” *Ann Surg*, Vol. 224, No. 5, Nov 1996, pp. 647–64, REview: Steckbrief IL-6.
- [69] Chrousos, G. P., “The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation,” *N Engl J Med*, Vol. 332, No. 20, May 1995, pp. 1351–62.
- [70] Ueo, H., Inoue, H., Honda, M. et al., “Production of interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients,” *J Am Coll Surg*, Vol. 179, No. 3, Sep 1994, pp. 326–32.
- [71] Baigrie, R. J., Lamont, P. M., Kwiatkowski, D. et al., “Systemic cytokine response after major surgery,” *The British journal of surgery*, Vol. 79, No. 8, Aug 1992, pp. 757–60.
- [72] Cruickshank, A. M., Fraser, W. D., Burns, H. J. et al., “Response of serum interleukin-6 in

- patients undergoing elective surgery of varying severity,” *Clin Sci*, Vol. 79, No. 2, Aug 1990, pp. 161–5.
- [73] Shenkin, A., Fraser, W. D., Series, J. et al., “The serum interleukin 6 response to elective surgery,” *Lymphokine Res*, Vol. 8, No. 2, Jan 1989, pp. 123–7.
- [74] Kragstjerg, P., Holmberg, H., and Vikerfors, T., “Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations,” *The European journal of surgery = Acta chirurgica*, Vol. 161, No. 1, Jan 1995, pp. 17–22.
- [75] Glaser, F., Sannwald, G. A., Buhr, H. J. et al., “General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy,” *Ann Surg*, Vol. 221, No. 4, Apr 1995, pp. 372–80.
- [76] Kristiansson, M., Soop, M., Saraste, L. et al., “Post-operative circulating cytokine patterns—the influence of infection,” *Intensive Care Medicine*, Vol. 19, No. 7, Jan 1993, pp. 395–400.
- [77] Küster, H., Weiss, M., Willeitner, A. E. et al., “Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation,” *Lancet*, Vol. 352, No. 9136, Oct 1998, pp. 1271–7.
- [78] Damas, P., Ledoux, D., Nys, M. et al., “Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity,” *Ann Surg*, Vol. 215, No. 4, Apr 1992, pp. 356–62.
- [79] Kimura, F., Miyazaki, M., Suwa, T. et al., “Plasma concentration of cytokine antagonists in patients with infection following liver resection,” *The British journal of surgery*, Vol. 85, No. 12, Dec 1998, pp. 1631–5.
- [80] Kimura, F., Shimizu, H., Yoshidome, H. et al., “Increased plasma levels of IL-6 and IL-8 are associated with surgical site infection after pancreaticoduodenectomy,” *Pancreas*, Vol. 32, No. 2, Mar 2006, pp. 178–85.
- [81] Sander, M., Heymann, C. V., Dossow, V. V. et al., “Increased Interleukin-6 After Cardiac Surgery Predicts Infection,” *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 102, No. 6, Jun 2006, pp. 1623–1629.
- [82] Fassbender, K., Pargger, H., Müller, W. et al., “Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection,” *Critical Care Medicine*, Vol. 21, No. 8, Aug 1993, pp. 1175–80.

- [83] Mokart, D., “Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery,” *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 94, No. 6, Mar 2005, pp. 767–773.
- [84] Sautner, T., Függer, R., Götzinger, P. et al., “Tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6: early indicators of bacterial infection after human orthotopic liver transplantation,” *The European journal of surgery = Acta chirurgica*, Vol. 161, No. 2, Feb 1995, pp. 97–101.
- [85] Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L. et al., “Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor,” *Annu Rev Immunol*, Vol. 19, Jan 2001, pp. 683–765.
- [86] Fiorentino, D. F., Zlotnik, A., Vieira, P. et al., “IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells,” *J Immunol*, Vol. 146, No. 10, May 1991, pp. 3444–51.
- [87] de Waal Malefyt, R., Haanen, J., Spits, H. et al., “Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression,” *J Exp Med*, Vol. 174, No. 4, Oct 1991, pp. 915–24.
- [88] Rousset, F., Garcia, E., Defrance, T. et al., “Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes,” *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 89, No. 5, Mar 1992, pp. 1890–3.
- [89] de Waal Malefyt, R., Yssel, H., Roncarolo, M. G. et al., “Interleukin-10,” *Curr Opin Immunol*, Vol. 4, No. 3, Jun 1992, pp. 314–20.
- [90] Koch, N., Jung, M., Sabat, R. et al., “IL-10 protects monocytes and macrophages from complement-mediated lysis,” *J Leukoc Biol*, Vol. 86, No. 1, Jul 2009, pp. 155–66.
- [91] Oberholzer, A., Oberholzer, C., and Moldawer, L. L., “Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug,” *Critical Care Medicine*, Vol. 30, No. 1 Suppl, Jan 2002, pp. S58–63.
- [92] Volk, H. D., Reinke, P., Krausch, D. et al., “Monocyte deactivation—rationale for a new therapeutic strategy in sepsis,” *Intensive Care Medicine*, Vol. 22 Suppl 4, Oct 1996, pp. S474–81.
- [93] Volk, H.-D., “Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to in-

- fection,” *Critical care (London, England)*, Vol. 6, No. 4, Aug 2002, pp. 279–81.
- [94] Ogata, M., Okamoto, K., Kohriyama, K. et al., “Role of interleukin-10 on hyporesponsiveness of endotoxin during surgery,” *Critical Care Medicine*, Vol. 28, No. 9, Sep 2000, pp. 3166–70.
- [95] Kato, M., Honda, I., Suzuki, H. et al., “Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery,” *Journal of clinical anesthesia*, Vol. 10, No. 3, May 1998, pp. 184–8.
- [96] Spies, C. D., Kern, H., Schröder, T. et al., “Myocardial ischemia and cytokine response are associated with subsequent onset of infections after noncardiac surgery,” *Anesth Analg*, Vol. 95, No. 1, Jul 2002, pp. 9–18, table of contents.
- [97] Galizia, G., Lieto, E., Vita, F. D. et al., “Circulating levels of interleukin-10 and interleukin-6 in gastric and colon cancer patients before and after surgery: relationship with radicality and outcome,” *J Interferon Cytokine Res*, Vol. 22, No. 4, Apr 2002, pp. 473–82.
- [98] Marchant, A., Devière, J., Byl, B. et al., “Interleukin-10 production during septicemia,” *Lancet*, Vol. 343, No. 8899, Mar 1994, pp. 707–8.
- [99] Gómez-Jiménez, J., Martín, M. C., Sauri, R. et al., “Interleukin-10 and the monocyte/macrophage-induced inflammatory response in septic shock,” *J Infect Dis*, Vol. 171, No. 2, Feb 1995, pp. 472–5.
- [100] Sherry, R. M., Cue, J. I., Goddard, J. K. et al., “Interleukin-10 is associated with the development of sepsis in trauma patients,” *The Journal of trauma*, Vol. 40, No. 4, Apr 1996, pp. 613–6; discussion 616–7.
- [101] Strohmeyer, J.-C., Blume, C., Meisel, C. et al., “Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients,” *Cytometry Part B, Clinical cytometry*, Vol. 53, No. 1, May 2003, pp. 54–62.
- [102] van Dissel, J. T., van Langevelde, P., Westendorp, R. G. et al., “Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients,” *Lancet*, Vol. 351, No. 9107, Mar 1998, pp. 950–3.
- [103] Smetana, G. W., Lawrence, V. A., Cornell, J. E. et al., “Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians,” *Ann Intern Med*, Vol. 144, No. 8, Apr 2006, pp. 581–95.

- [104] Ata, A., Valerian, B. T., Lee, E. C. et al., “The effect of diabetes mellitus on surgical site infections after colorectal and noncolorectal general surgical operations,” *Am Surg*, Vol. 76, No. 7, Jul 2010, pp. 697–702.
- [105] Sponholz, C., Sakr, Y., Reinhart, K. et al., “Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature,” *Critical care (London, England)*, Vol. 10, No. 5, Jan 2006, pp. R145.
- [106] Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C. et al., “The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire,” *Br J Addict*, Vol. 86, No. 9, Sep 1991, pp. 1119–27.
- [107] Kip, M. J., Neumann, T., Jugel, C. et al., “New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a German university hospital,” *Anesthesiology*, Vol. 109, No. 2, Aug 2008, pp. 171–9.
- [108] Schmidt, A., Barry, K. L., and Fleming, M. F., “Detection of problem drinkers: the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT),” *South Med J*, Vol. 88, No. 1, Jan 1995, pp. 52–9.
- [109] Saipanish, R., Lotrakul, M., and Sumrithe, S., “Reliability and validity of the Thai version of the WHO-Five Well-Being Index in primary care patients,” *Psychiatry Clin Neurosci*, Vol. 63, No. 2, Apr 2009, pp. 141–6.
- [110] “Homepage BRAHMS PCT (last accessed September 2011 at <http://www.procalcitonin.com>),” .
- [111] Garner, J. S., Jarvis, W. R., Emori, T. G. et al., “CDC definitions for nosocomial infections, 1988,” *American journal of infection control*, Vol. 16, No. 3, Jun 1988, pp. 128–40.
- [112] Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L. et al., “Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee,” *American journal of infection control*, Vol. 27, No. 2, Apr 1999, pp. 97–132; quiz 133–4; discussion 96.
- [113] Society, A. T. and of America, I. D. S., “Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia,” *American*

- Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 171, No. 4, Feb 2005, pp. 388–416.
- [114] Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C. et al., “2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference,” *Critical Care Medicine*, Vol. 31, No. 4, Apr 2003, pp. 1250–1256, Sepsis und SIRS Definition.
- [115] Gastmeier, P., Kampf, G., Wischnewski, N. et al., “Prevalence of nosocomial infections in representative German hospitals,” *J Hosp Infect*, Vol. 38, No. 1, Jan 1998, pp. 37–49.
- [116] Kobayashi, M., Mohri, Y., Inoue, Y. et al., “Continuous follow-up of surgical site infections for 30 days after colorectal surgery,” *World J. Surg.*, Vol. 32, No. 6, Jun 2008, pp. 1142–6.
- [117] Moro, M. L., Morsillo, F., Tangenti, M. et al., “Rates of surgical-site infection: an international comparison,” *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America*, Vol. 26, No. 5, May 2005, pp. 442–8.
- [118] Wójkowska-Mach, J., Bulanda, M., Jaje, E. et al., “The risk related to surgical site infections after hip endoarthroplasty—surveillance outcome analysis in two Polish orthopaedic centres,” *Ortop Traumatol Rehabil*, Vol. 11, No. 3, Jan 2009, pp. 253–63.
- [119] Turtiainen, J., Saimanen, E., Partio, T. et al., “Surgical wound infections after vascular surgery: prospective multicenter observational study,” *Scand J Surg*, Vol. 99, No. 3, Jan 2010, pp. 167–72.
- [120] Wukich, D. K., McMillen, R. L., Lowery, N. J. et al., “Surgical Site Infections After Foot and Ankle Surgery: A Comparison of Patients With and Without Diabetes,” *Diabetes care*, Aug 2011.
- [121] Mraovic, B., Suh, D., Jacovides, C. et al., “Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty,” *J Diabetes Sci Technol*, Vol. 5, No. 2, Jan 2011, pp. 412–8.
- [122] Giles, K. A., Hamdan, A. D., Pomposelli, F. B. et al., “Body mass index: surgical site infections and mortality after lower extremity bypass from the National Surgical Quality Improvement Program 2005-2007,” *Ann Vasc Surg*, Vol. 24, No. 1, Jan 2010, pp. 48–56.
- [123] Waisbren, E., Rosen, H., Bader, A. M. et al., “Percent body fat and prediction of surgical

- site infection,” *J Am Coll Surg*, Vol. 210, No. 4, Apr 2010, pp. 381–9.
- [124] Delgado-Rodríguez, M., Mariscal-Ortiz, M., Gómez-Ortega, A. et al., “Alcohol consumption and the risk of nosocomial infection in general surgery,” *The British journal of surgery*, Vol. 90, No. 10, Oct 2003, pp. 1287–93.
- [125] Tønnesen, H., Nielsen, P. R., Lauritzen, J. B. et al., “Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice,” *British Journal of Anaesthesia*, Vol. 102, No. 3, Mar 2009, pp. 297–306.
- [126] Whiteford, L., “Nicotine, CO and HCN: the detrimental effects of smoking on wound healing,” *Br J Community Nurs*, Vol. 8, No. 12, Dec 2003, pp. S22–6.
- [127] O’Leary, J. G., Yachimski, P. S., and Friedman, L. S., “Surgery in the patient with liver disease,” *Clin Liver Dis*, Vol. 13, No. 2, May 2009, pp. 211–31.
- [128] Friedman, L. S. and Maddrey, W. C., “Surgery in the patient with liver disease,” *Med Clin North Am*, Vol. 71, No. 3, May 1987, pp. 453–76.
- [129] Sørensen, L. T., Malaki, A., Wille-Jørgensen, P. et al., “Risk factors for mortality and post-operative complications after gastrointestinal surgery,” *J Gastrointest Surg*, Vol. 11, No. 7, Jul 2007, pp. 903–10.
- [130] Kiecolt-Glaser, J. K., McGuire, L., Robles, T. F. et al., “Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health,” *J Consult Clin Psychol*, Vol. 70, No. 3, Jun 2002, pp. 537–47.
- [131] Keller, S. E., Weiss, J. M., Schleifer, S. J. et al., “Suppression of immunity by stress: effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat,” *Science*, Vol. 213, No. 4514, Sep 1981, pp. 1397–400.
- [132] Cohen, S., Tyrrell, D. A., and Smith, A. P., “Psychological stress and susceptibility to the common cold,” *N Engl J Med*, Vol. 325, No. 9, Aug 1991, pp. 606–12.
- [133] Linnen, H., Krampe, H., Neumann, T. et al., “Depression and essential health risk factors in surgical patients in the preoperative anaesthesiological assessment clinic,” *European journal of anaesthesiology*, May 2011.

- [134] Ruo, B., Rumsfeld, J. S., Hlatky, M. A. et al., “Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study,” *JAMA*, Vol. 290, No. 2, Jul 2003, pp. 215–21.
- [135] Doering, L. V., Martínez-Maza, O., Vredevoe, D. L. et al., “Relation of depression, natural killer cell function, and infections after coronary artery bypass in women,” *Eur J Cardiovasc Nurs*, Vol. 7, No. 1, Mar 2008, pp. 52–8.
- [136] Coelho, M. C. M., Tannuri, U., Tannuri, A. C. A. et al., “Is procalcitonin useful to differentiate rejection from bacterial infection in the early post-operative period of liver transplantation in children?” *Pediatr Transplant*, Vol. 13, No. 8, Dec 2009, pp. 1004–6.
- [137] Maruna, P., Gürlich, R., Frasko, R. et al., “[Procalcitonin in the diagnosis of postoperative complications],” *Sb Lek*, Vol. 103, No. 2, Jan 2002, pp. 283–95.
- [138] Yoshizaki, K., “[New therapeutic strategy for autoimmune and chronic inflammatory disease based on clinical results using IL-6 blocking therapy with a humanized anti-IL-6 receptor antibody],” *Yakugaku Zasshi*, Vol. 129, No. 6, Jun 2009, pp. 667–74.
- [139] Kishimoto, T., “Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology,” *Annu Rev Immunol*, Vol. 23, Jan 2005, pp. 1–21.
- [140] von Haehling, S., Schefold, J. C., Lainscak, M. et al., “Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders,” *Heart failure clinics*, Vol. 5, No. 4, Oct 2009, pp. 549–60.
- [141] Schuett, H., Luchtefeld, M., Grothusen, C. et al., “How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis,” *Thromb Haemost*, Vol. 102, No. 2, Aug 2009, pp. 215–22.
- [142] Goldberg, R. B., “Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications,” *J Clin Endocrinol Metab*, Vol. 94, No. 9, Sep 2009, pp. 3171–82.
- [143] Aggarwal, B. B. and Gehlot, P., “Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients?” *Current opinion in pharmacology*, Vol. 9, No. 4, Aug 2009, pp. 351–69.
- [144] Dentino, A. N., Pieper, C. F., Rao, M. K. et al., “Association of interleukin-6 and other

- biologic variables with depression in older people living in the community,” *J Am Geriatr Soc*, Vol. 47, No. 1, Jan 1999, pp. 6–11.
- [145] Shah, K., Mohammed, A., Patil, S. et al., “Circulating cytokines after hip and knee arthroplasty: a preliminary study,” *Clin Orthop Relat Res*, Vol. 467, No. 4, Apr 2009, pp. 946–51.
- [146] van Berge Henegouwen, M. I., van der Poll, T., van Deventer, S. J. et al., “Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications,” *Am J Surg*, Vol. 175, No. 4, Apr 1998, pp. 311–6.
- [147] Munford, R. S. and Pugin, J., “Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 163, No. 2, Feb 2001, pp. 316–21.
- [148] Sander, M., Irwin, M., Sinha, P. et al., “Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections,” *Intensive Care Medicine*, Vol. 28, No. 3, Mar 2002, pp. 285–292.
- [149] Perrakis, A., Yedibela, S., Schellerer, V. et al., “Procalcitonin in the setting of complicated postoperative course after liver transplantation,” *Transplant Proc*, Vol. 42, No. 10, Dec 2010, pp. 4187–90.

Anhang

Tabellenverzeichnis

1	Demographische Daten, Komorbiditäten und Operationsfaktoren	34
2	Postoperativer Heilverlauf	35
3	Immunparameter im perioperativen Verlauf	37
4	Ergebnisse der ROC-Analyse für die Biomarker	42
5	Vorhersagefähigkeit einer POI für Biomarker und Operationszeit am 1. postoperativen Tag	46

Abbildungsverzeichnis

1	Einschlussbaum	21
2	Schematische Darstellung des Messprinzips des KRYPTORs® [110]	28
3	Prozentuale Anteile der verschiedenen Infektionen	33
4	Perioperative HLA-DR- Expression auf den Monozyten für Patienten ohne und mit Infektion	38
5	Perioperativer PCT-Spiegel für Patienten ohne und mit Infektion	39
6	Perioperative Serumkonzentration von IL-6 für Patienten ohne und mit Infektion	40
7	Perioperative Serumkonzentration von IL-10 für Patienten ohne und mit Infektion	41
8	ROC-Kurven der verschiedenen Biomarker postoperativ	43
9	ROC-Kurven von OP-Zeit und Biomarkern am 1. postoperativen Tag	45

Erklärung

„Ich, Kristin Schilling, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Der prädiktive Wert inflammatorischer Marker für postoperative Infektionen bei Risikopatienten mit nicht-kardiochirurgischem Eingriff* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 08.08.2012

Danksagung

Zu allererst möchte ich Frau Professor Dr. med Claudia Spies, Direktorin der Kliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, für die Ermöglichung und Überlassung des Dissertationsthemas danken.

Weiterhin danke ich meinen Betreuern Herrn Robin Kleinwächter und insbesondere Herrn Dr. med. Felix Kork, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum für die ausdauernde Unterstützung und umfassende Betreuung bei der Umsetzung dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich dem Team des Instituts für Immunologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Volk, Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, vor allem den medizinisch-technischen Assistenten im Labor, für ihre Hinweise und tatkräftige Hilfe beim Bestimmen der immunologischen Parameter danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Wernecke, Sostana GmbH, und den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Biometrie, insbesondere Frau Ernert, Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte, für Ihre statistische Beratung und Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Des Weiteren gilt mein Dank den Doktoranden des Lebensstil-Projektes für die gute Zusammenarbeit und die fruchtbaren Diskussionen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Daniela, meiner Familie und meinen Freunden, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit fortwährend unterstützt und bestärkt haben.

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