

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

DISSERTATION

**Einfluss der intraoperativen Blutglukosekonzentrationen auf
die postoperative Infektionsrate sowie die Monozytenfunktion
bei Risikopatienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Sandra Hagner
aus Heilbronn

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies
 2. Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Hofstetter
 3. Priv.-Doz. Dr. med. D. Pappert

Datum der Promotion: 29.01.2010

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung	1
1.1 Klinische Relevanz	1
1.2 Allgemeines.....	1
1.3 Die Blutglukose und deren Einfluss auf das Immunsystem	1
1.4 Hyperglykämie als perioperativer Risikofaktor	3
1.5 Weitere perioperative Risikofaktoren.....	4
1.6 Die Monozytenfunktion und HLA-DR.....	5
1.7 Einfluss von Operationen auf die Monozytenfunktion.....	6
1.8 Einfluss der Blutglukose auf die Monozytenfunktion	6
1.9 Die Monokine TNFα und IL-10	7
2. Fragestellung.....	9
3. Material und Methoden	10
3.1 Studie.....	10
3.1.1 Studiendesign	10
3.1.1.1 ASA – Klassen.....	10
3.1.2 Computerbefragung.....	11
3.2 Patienten	12
3.2.1 Einschlusskriterien	12
3.2.2 Ausschlusskriterien	12
3.2.3 Resultierendes Patientenkollektiv	12
3.3 Gruppeneinteilung	14
3.3.1 Intraoperative Blutglukosekonzentrationen und Insulingaben	14
3.3.2 Diabetiker.....	14
3.4 Basischarakteristika	14
3.4.1 Allgemeines.....	14
3.4.2 Alkohol- und Nikotinkonsum.....	14
3.4.2.1 AUDIT.....	15
3.4.2.2 Rauchen	16
3.5 Blutabnahmeprotokoll.....	16
3.5.1 Ablauf.....	16
3.6 Laborparameter	16
3.6.1 Erforderliche Materialien	16
3.6.2 Durchführung	18
3.6.2.1 Monozytäre HLA-DR Expression	18
3.6.2.2 LPS-stimulierte Monokine TNF α und IL-10	19
3.7 Definition und Dokumentation des postoperativen Verlaufs.....	20
3.7.1 Allgemeines.....	20
3.7.2 Postoperative Komplikationen	21
3.7.2.1 CDC-Kriterien	21

3.7.2.1.1	Wundinfektionen	21
3.7.2.1.2	Infektionen des unteren Respirationstraktes	22
3.7.2.1.3	Nosokomiale Pneumonie	23
3.7.2.1.4	Sepsis	23
3.7.2.1.5	Nachblutungen	24
3.7.2.1.6	Harnwegsinfektionen	24
3.8	Statistik	25
4.	Ergebnisse	26
4.1	Verteilung der Blutglukosekonzentrationen.....	26
4.2	Basischarakteristika.....	26
4.3	Postoperativer Verlauf (Outcome)	29
4.3.1	Infektionen	29
4.3.2	Infektionsarten	30
4.3.3	Intraoperative Blutglukosekonzentration und postoperative Infektionen in der binär logistischen Regression.....	31
4.3.4	Dauer der stationären Behandlung und Mortalität	32
4.4	Immunologische Parameter	33
4.4.1	HLA-DR Expression der Monozyten	33
4.4.2	Ex vivo Sekretion der Monokine TNF α und IL-10.....	35
5.	Diskussion	41
5.1	Die intraoperative Blutglukose und deren Einfluss auf postoperative Infektionen.....	41
5.2	Monozytenfunktion	45
5.3	Limitationen der Studie.....	50
5.4	Schlussfolgerung.....	51
6.	Zusammenfassung.....	52
	Literaturverzeichnis.....	54
	Anhang	63
	Abbildungsverzeichnis.....	63
	Tabellenverzeichnis.....	64
	Danksagung	65
	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
	Erklärung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

APZ	Antigenpräsentierende Zellen
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BE	Blutentnahme
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center of Disease Control
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
FACS	Durchflusszytometer
FCS	Fetales Kälber Serum
GH	Growth Hormone = Wachstumshormon
HAP	Hospital-Acquired Pneumonia
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA-DR	Humanes Leukozyten Antigen DR
HWI	Harnwegsinfektion
IL-10	Interleukin-10
ITS	Intensivstation
KBE	Koloniebildende Einheiten
KHK	Koronare Herzkrankheit
LPS	Lipopolysaccharid
NF- κ B	Nuklear Faktor kappa B
NO	Stickoxide
OP	Operation
OR	Odds ratio
ProCT	Procalcitonin
SOP	Standard Operating Procedure
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TLR	Toll-like-Rezeptor-4
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1 Klinische Relevanz

Jährlich werden in Deutschland rund 13,3 Millionen Operationen durchgeführt [1]. Nach elektiven operativen Eingriffen tritt als häufigste nosokomiale Infektion in ca. 1-5 % der Fälle eine postoperative Wundinfektion auf. Die Zahl für Deutschland wird auf ca. 225.000 pro Jahr geschätzt [2]. Neben Wundinfektionen sind aber auch andere postoperative infektiöse Komplikationen möglich. Für die betroffenen Patienten bedeutet dies eine Verlängerung ihrer Schmerzen und Funktionseinschränkungen, Nachoperationen oder im schlimmsten Fall den Tod infolge nicht beherrschbarer Infektionen [3]. Durch die Verlängerung der Verweildauer, aber auch durch diagnostische und therapeutische Maßnahmen im Zusammenhang mit den Infektionen kommt es zu einer deutlichen Steigerung der Kosten [4]. Präventive Maßnahmen zur Reduktion und Vermeidung von postoperativen Infektionen haben daher einen hohen Stellenwert.

1.2 Allgemeines

Operationen sind mit einer Stressreaktion für den menschlichen Körper assoziiert [5-8]. Die Aktivierung verschiedener Zellen des Immunsystems sowie von Zytokinen, spielt dabei eine wesentliche Rolle in der Immunantwort gegen Infektionen und Traumen [9]. Das Immunsystem reagiert auf Operationen mit einer veränderten Freisetzung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen, was sowohl zu einer Änderungen in der zellulären als auch in der humoralen Immunantwort führt [10-13]. Das durch das operative Trauma hervorgerufene immunologische Ungleichgewicht kann die Entstehung postoperativer Komplikationen begünstigen [14, 15]. Operative Eingriffe beeinflussen das menschliche Immunsystem vielfältig und stellen somit eine besondere Herausforderung für den Organismus dar.

1.3 Die Blutglukose und deren Einfluss auf das Immunsystem

Perioperativ erhöhte Blutglukosewerte gehen mit einer gesteigerten postoperativen Mortalität sowie einem gehäuften Auftreten postoperativer Infektionen einher [16-23]. Signifikante Veränderungen des Glukosestoffwechsels zeigen sich unter Stress, wie er beispielsweise bei Traumen,

Verbrennungen, Operationen aber auch bei Sepsis auftritt. Eine stressinduzierte Hyperglykämie ist das Resultat einer erhöhten sympathischen Aktivität, der Freisetzung von Hormonen wie Epinephrin, Katecholaminen, Glukagon und Wachstumshormon (GH) sowie der Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen wie $\text{TNF}\alpha$, IL-1 und IL-6 [24]. Sowohl die freigesetzten Hormone als auch die pro-inflammatorischen Zytokine führen zu einer verstärkten Glukoseproduktion, indem sie entweder die Glukoneogenese oder die Glykogenolyse stimulieren. Des Weiteren tragen die pro-inflammatorischen Zytokine durch die Hemmung der Insulinfreisetzung zu einer Insulinresistenz bei [21]. Das Resultat des veränderten physiologischen Stoffwechsels ist eine erhöhte endogene Glukoseproduktion, die zusammen mit der Insulinresistenz zur stressinduzierten Hyperglykämie führt [25-27]. Früher wurde eine stressinduzierte Hyperglykämie als eine Blutglukosekonzentration von über 200 mg/dl definiert [28], die Ergebnisse des *Leuven Intensive Insulin Trial* zeigten jedoch, dass bei kritisch kranken Patienten bereits eine Blutglukosekonzentration von über 110 mg/dl als Stress-Hyperglykämie betrachtet werden sollte [29].

Mittlerweile konnten zahlreiche immunologische Mechanismen beschrieben werden, durch die eine Hyperglykämie den klinischen Verlauf beeinflusst. Als Folge der Hyperglykämie kommt es zu einer Störung in der inflammatorischen Zytokinkaskade mit erhöhten Spiegeln der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und $\text{TNF}\alpha$ [30]. Hohe Blutglukosekonzentrationen sind ebenfalls dafür bekannt, die Reaktionsfähigkeit von Gefäßen auf vasodilatierende Substanzen wie z.B. Stickoxide (NO) zu vermindern [31]. Gleichzeitig kommt es zu einer gestörten Funktion von Neutrophilen und Makrophagen, deren Adhärenz und Sequestration in periphere Gewebe begünstigt wird [32, 33]. Auch die Funktionen des spezifischen Immunsystems, wie die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies oder Phagozytose, werden durch eine akute Hyperglykämie gehemmt [33].

Die hyperglykämische Stoffwechsellage begünstigt die nichtenzymatische Glykosylierung von Immunglobulinen, was zu deren Deaktivierung führt [34]. Neben dem indirekten Einfluss des hyperglykämischen Milieus auf das Immunsystem kann die Virulenz bestimmter Mikroorganismen auch direkt verstärkt werden. Im hyperglykämischen Milieu diabetischer Patienten kommt es beispielsweise zu einer erhöhten Expression eines Proteins von *Candida albicans*, das zu einer kompetitiven Hemmung der Komplement vermittelten Phagozytose führt [35].

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wird der postoperative Verlauf durch eine verstärkte perioperative Blutglukosekontrolle deutlich verbessert [36, 37]. Auch bei kritisch kranken und kardiochirurgischen Patienten konnte dies in der Vergangenheit gezeigt werden. Zahlreiche klinische Studien, in denen der Nutzen einer strikten Blutglukosekontrolle dargestellt werden konnte, beziehen sich lediglich auf die peri- oder postoperative Periode. Bislang existieren nur wenige Untersuchungen, die speziell den Einfluss der intraoperativen Blutglukose im Hinblick auf postoperative Infektionen dokumentiert haben [19]. Eine intraoperative Hyperglykämie konnte jedoch bereits als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Morbidität und Mortalität identifiziert werden [17, 38].

1.4 Hyperglykämie als perioperativer Risikofaktor

Das Auftreten einer Hyperglykämie ist ein bereits bekanntes Problem bei hospitalisierten Patienten und wurde in der Vergangenheit vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie kritisch kranken Patienten untersucht [24].

Bei kardiochirurgischen Patienten zeigen sich unter hyperglykämischen Bedingungen zahlreiche schädliche Effekte auf das Myokard. Die Infarktgröße korreliert stark mit der Blutglukosekonzentration. Ebenso verstärkt eine hohe Blutglukosekonzentration einen durch Reperfusion hervorgerufenen Schaden. Da eine Hyperglykämie eine koronare endotheliale Dysfunktion bewirkt, könnte diese das Auftreten von ischämischen Ereignissen am Myokard erhöhen [19].

Auch bei schwer verletzten Patienten stellt eine stressinduzierte Hyperglykämie ein schwerwiegendes Problem dar [18]. Deren negativer Effekt konnte insbesondere bei Patienten mit Gehirnverletzungen und Verbrennungen gezeigt werden [39]. Die Schwere der Verletzung scheint dabei mit dem Ausmaß der Hyperglykämie zu korrelieren [21].

In den letzten Jahren hat der Nutzen einer strikten Blutglukosekontrolle für alle kritisch kranken Patienten sowohl für Nicht-Diabetiker als auch für Diabetiker stark an Aufmerksamkeit gewonnen [20]. Studien belegen, dass für dieses Patientenkollektiv eine signifikante Verbesserung des Überlebens bei strikter Blutglukosekontrolle erzielt werden kann [40-42]. Des Weiteren können durch die Kontrolle der Hyperglykämie mikro- und makrovaskuläre Komplikationen reduziert

und nosokomiale Infektionen und Wundinfektionen bei kritisch kranken Patienten und Diabetikern vermindert werden [36, 37, 43, 44].

Van den Berghe et al. zeigten 2001 erstmals in einer prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie mit 1548 kritisch kranken chirurgischen Patienten einer Intensivstation (ITS), dass eine strenge Kontrolle der Blutglukose (80 - 110 mg/dl) mit einem Rückgang von Morbidität und Sterblichkeit assoziiert ist [42]. Die Autoren führten diese eindrucksvollen Ergebnisse auf eine deutliche Verminderung von Infektionen, Polyneuropathien, Bluttransfusionen und Episoden eines akuten Nierenversagens zurück.

1.5 Weitere perioperative Risikofaktoren

Neben einer Hyperglykämie existieren weitere Faktoren, die das Risiko für postoperative Infektionen erhöhen können. Das Alter und Geschlecht sind so genannte natürliche Risikofaktoren, da sie zu den nicht änderbaren Risiken zählen. In der Mehrzahl wird das Alter ab 50 bis 65 als Risiko für eine Infektion angesehen. Mit jedem Dezennium steigt das Infektionsrisiko an [45]. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass das weibliche Geschlecht nach Koloneingriffen, das männliche Geschlecht nach Traumen und gefäßchirurgischen Eingriffen ein erhöhtes Infektionsrisiko darstellt [45].

Darüber hinaus zählen Rauchen, Alkohol und Übergewicht zu den häufigsten unabhängigen Risikofaktoren. Patienten mit Alkoholkrankheit haben ein 2- bis 5-fach erhöhtes Risiko für postoperative Morbidität sowie eine erhöhte Rate an intensivmedizinischen Aufenthalten und einer verlängerten Verweildauer im Krankenhaus [46]. Auch für Rauchen konnte eine eindeutige Beziehung mit einem erhöhten Auftreten von postoperativen Infektionen gezeigt werden. Rauchen erhöht das Risiko für Wundinfektionen und die postoperative Mortalität und geht mit einer verlängerten Verweildauer im Krankenhaus einher [47]. Vor allem nach orthopädischen, kardiologischen, traumatologischen und gynäkologischen Operationen stellt extremes Übergewicht einen etablierten Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Morbidität dar [48]. Patel et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein und dem Grad des Übergewichts sowie dem Auftreten von postoperativen Komplikationen bei Patienten mit elektiven Wirbelsäulenoperationen [48].

Das Vorliegen von internistischen Komorbiditäten gilt darüber hinaus als weiterer Risikofaktor für postoperative Komplikationen [49]. Bei Patienten die sich einer Pankreatikoduodenektomie unterzogen und als Komorbidität eine Koronare Herzkrankheit (KHK) oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) aufwiesen, zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität [50].

Auch die Narkoserisikoklassen der American Society of Anesthesiologists (ASA) stellen einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer Infektionen dar. Patienten mit den ASA Klassen III, IV oder höher entwickelten signifikant häufiger postoperative Wundinfektionen als Patienten der ASA Klassen I und II [51].

1.6 Die Monozytenfunktion und HLA-DR

Monozyten sind wichtige Elemente der Immunabwehr, da sie prozessierte Antigene an T-Lymphozyten präsentieren und über die Freisetzung von Zytokinen die humorale und zelluläre Immunantwort einleiten [52]. Das Humane Leukozyten Antigen DR (HLA-DR) spielt dabei eine entscheidende Rolle. Es handelt sich um ein glykosyliertes Membranprotein, welches auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten, aktivierten T-Lymphozyten und Antigen präsentierenden Zellen (APZ), wie zum Beispiel den Monozyten exprimiert wird und essentiell für die Prozessierung und Präsentation von Antigenen ist [53, 54]. Die Funktion von HLA-DR besteht darin, prozessierte Antigene an CD4 positive T-Zellen zu präsentieren, um darüber die spezifische Immunantwort einzuleiten und potentielle Pathogene wirksam zu eliminieren [55].

Die monozytäre HLA-DR Expression korreliert in den unterschiedlichsten klinischen Szenarien stark mit dem Auftreten von Infektionen. Eine niedrige Expression beeinflusst sowohl Morbidität als auch Mortalität negativ. Eine verminderte HLA-DR Expression zeigt sich bei Patienten mit Sepsis [52], Traumen [56] und schweren Verbrennungen [57]. Lekkou et al. konnten in ihrer Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis eine signifikant niedrigere HLA-DR Expression im Gegensatz zur gesunden Vergleichsgruppe zeigen. Patienten mit Sepsis, die überlebten, wiesen eine signifikant höhere monozytäre HLA-DR Expression auf als solche, die nicht überlebten [52]. Die Monozyten bei Patienten mit Sepsis sind durch eine deutlich verminderte HLA-DR Expression, dem Verlust der Antigen präsentierenden Kapazität und einer Verminderung der Lipopolysaccharid (LPS) stimulierten ex vivo Sekretion von TNF α charakterisiert [58, 59].

Auch bei Patienten mit schweren Traumen, die daran verstarben oder im Verlauf eine Infektion oder Sepsis entwickelten, konnte eine verminderte HLA-DR Expression gezeigt werden [56, 60]. Zahlreiche Parameter der Immunabwehr sind sofort nach einem aufgetretenen Trauma reduziert. So kommt es beispielsweise zu einer verzögerten Hypersensitivität und der verminderten Produktion von Immunglobulinen, sowie einer reduzierten Funktionsfähigkeit von Monozyten, Lymphozyten und Neutrophilen [55, 60, 61].

Eine verminderte HLA-DR Expression kann auch bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet werden. Reduzierte Spiegel an HLA-DR finden sich bei Patienten mit Tuberkulose, Psoriasis, Morbus Hodgkin, systemischem Lupus erythematodes und bei kongenitalen oder erworbenen Immundefizienzsyndromen [62, 63].

1.7 Einfluss von Operationen auf die Monozytenfunktion

Operationen werden mehrfach als immunsuppressiv für den menschlichen Körper beschrieben [5, 6, 60, 64]. Die auf das operative Trauma folgende Immunantwort ist sowohl inflammatorisch als auch anti-inflammatorisch und durch eine übermäßige Unterdrückung der zellvermittelten Immunität gekennzeichnet. Veränderungen in der Monozytenfunktion zeigen eine veränderte Antigenpräsentation, welche durch eine verminderte HLA-DR Expression charakterisiert ist [65-67].

Bereits wenige Stunden nach einer Operation kommt es unabhängig von der Art der Operation zum Abfall der monozytären HLA-DR Expression [8]. Bei Patienten mit postoperativen Infektionen stehen sowohl Genesungs- als auch Mortalitätsraten mit der HLA-DR Expression in Zusammenhang [54]. Dabei scheint ebenfalls vor allem eine erniedrigte HLA-DR Expression eine wesentliche Rolle zu spielen, wie diese bereits bei Patienten mit Sepsis, Traumen und schweren Verbrennungen nachgewiesen werden konnte [52].

1.8 Einfluss der Blutglukose auf die Monozytenfunktion

Eine akute Hyperglykämie beeinflusst das angeborene Immunsystem auf vielfältige Art und Weise negativ. Die zellulären Mechanismen, über die eine kurzzeitige Hyperglykämie die gesamte Wirtsabwehr und speziell die Monozytenfunktion beeinträchtigen kann, stehen jedoch erst

am Beginn ihrer Aufklärung und sind derzeit wenig erforscht [20, 68]. Während einer Hyperglykämie ist die monozytäre Expression von HLA-DR reduziert. Da HLA-DR für die spezifische Erkennung, Prozessierung und anschließende Phagozytose von Antigenen essentiell ist, wird diese dadurch folglich beeinträchtigt [20, 69].

1.9 Die Monokine TNF α und IL-10

Zytokine sind essentiell für die Homöostase und Immunantwort und spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infektionen. Die durch ein Trauma in Gang gesetzte Zytokinkaskade besteht aus einem komplexen biochemischen Netzwerk mit vielfältigen Auswirkungen auf das Immunsystem. Es wird angenommen, dass das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischer Immunantwort von großer Bedeutung für eine adäquate Immunantwort ist [70].

Tumornekrosefaktor α (TNF α) ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, welches unter anderem von T-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Neutrophilen, Makrophagen und Monozyten gebildet werden kann. Obwohl diese Zellen alle die Fähigkeit besitzen TNF α zu bilden, stellen Monozyten die Hauptproduzenten gegenüber einer Exposition von LPS dar [71]. Es handelt sich bei diesem Zytokin um eines der potentesten und am frühesten ansteigenden Zytokine im Rahmen einer Inflammation. TNF α spielt eine entscheidende Rolle bei der Initiation, Ausdehnung und Regulation der systemischen Inflammation und ist daher in der Vergangenheit vor allem bei Patienten mit Sepsis vielfältig untersucht worden [72-74].

Die Höhe des im Blut zirkulierenden TNF α wird mit der Schwere der Krankheit assoziiert und korreliert mit der Prognose von Erkrankungen [75]. TNF α ist ein zentraler Vermittler physiologischer Immunfunktionen; die Unfähigkeit TNF α zu produzieren geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionen einher [76].

Vorangegangene Untersuchungen mit orthopädischen Patienten nach operativen Eingriffen haben gezeigt, dass es postoperativ zu einer Unterdrückung der LPS stimulierten ex vivo Sekretion von TNF α kommt [15, 70, 77, 78]. Operationen führen zu einer Desensibilisierung der Monozyten gegenüber LPS und damit zu einer verminderten LPS stimulierten TNF α Sekretion [65].

Auch Patienten mit Sepsis [75] und hypovolämischem Schock [79] zeigen eine verminderte Antwort auf LPS.

Interleukin (IL)-10 ist ein potentes anti-inflammatorisches Zytokin, welches von B-Lymphozyten, aktivierten T-Lymphozyten und nach Aktivierung durch bakterielles LPS auch von Monozyten gebildet werden kann und die pro-inflammatorische Immunantwort herabreguliert [71]. Durch eine Hemmung der monozytären HLA-DR Expression ist IL-10 in der Lage die Aktivierung von Monozyten und Makrophagen sowie die Synthese von TNF α zu vermindern und somit die Kapazität an APZ zu reduzieren [80]. Des Weiteren hat IL-10 durch eine Hemmung der Antigenpräsentation von APZ wie Makrophagen, Monozyten und Dendritischen Zellen einen hemmenden Einfluss auf die Zytokinproduktion und Proliferation von CD4-positiven T-Helferzellen. Bei B-Lymphozyten fördert IL-10 über eine Steigerung der Proliferation ihre Differenzierung und beeinflusst darüber hinaus die Bildung unterschiedlicher Antikörperklassen (Isotypen-Switch) [67].

Erhöhte Spiegel an IL-10 im Serum finden sich bei verschiedenen Arten von intraabdominellem Karzinomleiden [81]. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass Patienten mit Sepsis sehr hohe Konzentrationen von IL-10 im Plasma aufweisen [57]. Eine erhöhte und verlängerte Freisetzung von IL-10 ist sowohl bei internistischen als auch bei chirurgischen Patienten mit dem vermehrten Auftreten von infektiösen Komplikationen assoziiert [14, 82, 83].

2. Fragestellung

Sowohl die intraoperative Blutglukosekonzentration als auch eine Beeinträchtigung der Monozytenfunktion gelten als ernst zu nehmende Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativen Infektionen wie beispielsweise Wundinfektionen und einer damit verbundenen verlängerten Verweildauer im Krankenhaus mit zusätzlichen Kosten [20, 54, 69]. Bislang existieren vor allem Studien, die diesen Aspekt für ein bestimmtes Risikopatientenkollektiv wie Patienten mit Diabetes mellitus oder Patienten auf Intensivstationen untersucht haben oder sich ausschließlich mit bestimmten operativen Eingriffen beschäftigt haben [24, 29, 36, 37]. Der Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie auf das Auftreten von postoperativen Infektionen für ein breiteres Risikopatientenkollektiv und eine Vielzahl an unterschiedlichen Operationen ist bislang noch unklar. ASA III und IV klassifizierte Patienten haben ein signifikant höheres Risiko postoperative Infektionen zu entwickeln [51]. Gerade bei diesen Patienten wäre es daher wichtig, mehr über den Einfluss der intraoperativen Blutglukosekonzentration sowie der Interaktion von Blutglukosekonzentration und Monozytenfunktion zu wissen. Erkenntnisse auf diesem Feld können dazu dienen in Zukunft früher zu intervenieren und postoperative Infektionen zu vermeiden.

Ziel dieser Arbeit war daher die Untersuchung folgender Fragen:

- 1) Ist eine intraoperative Hyperglykämie bei ASA III und IV Patienten häufiger mit der Entwicklung von postoperativen Infektionen assoziiert?
- 2) Inwieweit zeigt die intraoperative Blutglukosekonzentration einen Einfluss auf die Monozytenfunktion (HLA-DR, monozytenstimuliertes TNF α und IL-10) und somit auf das Immunsystem?
- 3) Inwieweit zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer veränderten Monozytenfunktion und der Entwicklung von postoperativen Infektionen?

3. Material und Methoden

3.1 Studie

Diese Studie wurde im Rahmen der „Lebensstilstudie“ in den Prämedikationsambulanzen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Nr. 1/23/2004 vom 07.02.2006) wurde die Durchführung der Studie genehmigt. Sie wurde als prospektive Observationsstudie konzipiert.

3.1.1 Studiendesign

In dieser Studie wurden nur Patienten untersucht, die sich zu einem elektiven operativen Eingriff in stationärer Behandlung befanden und in die Narkoserisikoklassen ASA III oder IV eingestuft worden waren [84]. Nach einer ausführlichen Aufklärung zum Studienablauf erfolgte der Einschluss in die Studie und die Befragung zum Lebensstil am PC (**Abbildung 1**). Alle Patienten wurden ausdrücklich über die Möglichkeit informiert jederzeit ihr Einverständnis widerrufen zu können und die Teilnahme an der Studie zu beenden.

3.1.1.1 ASA – Klassen

Die American Society of Anesthesiologists (ASA)-Klassifikation des körperlichen Zustands ist ein Maß zur Beurteilung des körperlichen Zustands, systemischer Erkrankungen und der physiologischen Stabilität der Patienten vor der Narkose. Die Einteilung erfolgt in sechs Gruppen [85].

ASA I: Normaler, gesunder Patient

ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung

ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung

ASA IV: Patient mit lebensbedrohlicher Allgemeinerkrankung

ASA V: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird

ASA VI: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

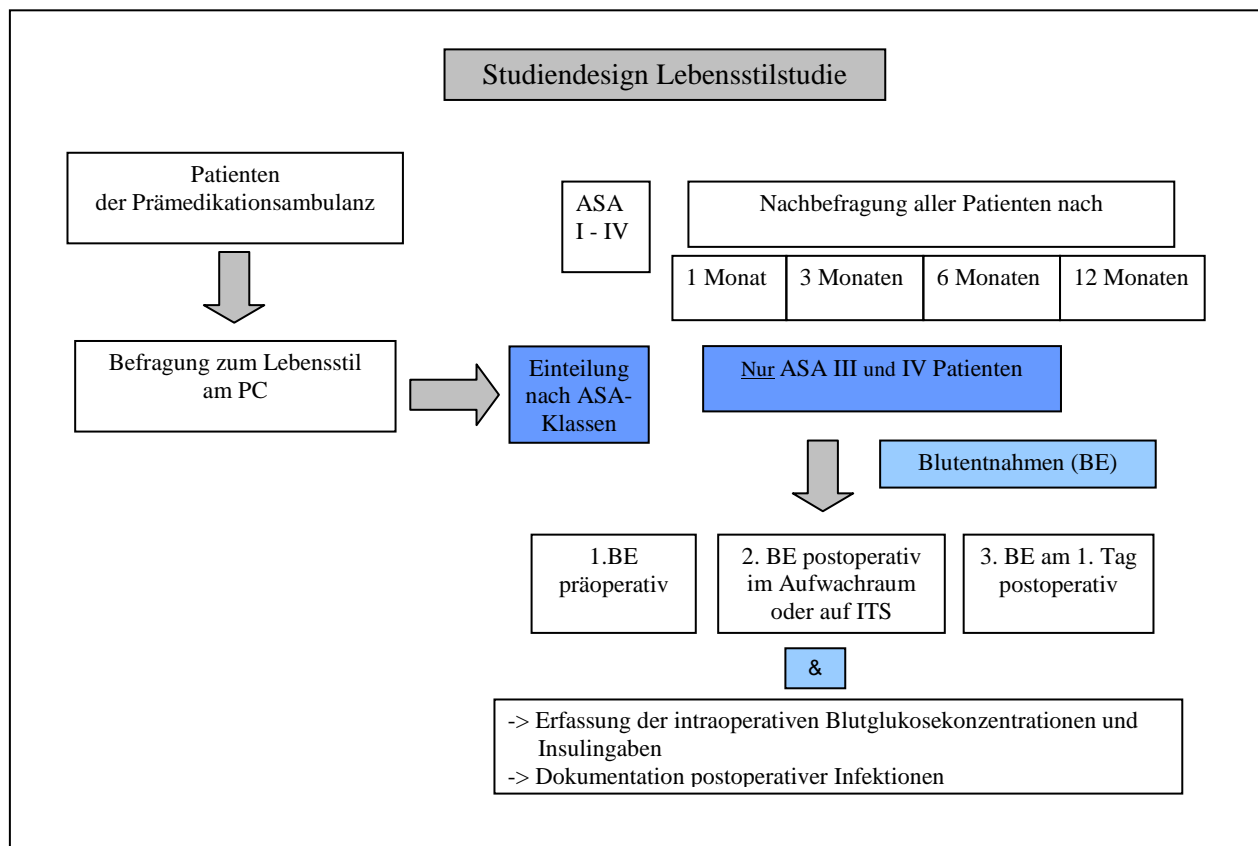


Abbildung 1: Flussschema zum Studiendesign

3.1.2 Computerbefragung

Nach Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte für alle Patienten zunächst eine Befragung zum Lebensstil mittels eines Fragebogens am PC. Im Fragebogen wurden neben Basisangaben zu Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht auch maximal 111 Antworten auf Fragen zum Lebensstil erhoben. Die Fragen zum Lebensstil umfassten unter anderem folgende Themenkomplexe: Rauchgewohnheiten, Alkoholkonsum [86] und Komorbiditäten. Bezüglich der Komorbiditäten konnten die Patienten aus einer Auswahl an Erkrankungen selbst Angaben zu bestehenden Komorbiditäten machen. Hierbei waren Mehrfachangaben möglich. Die Beantwortung der Fragen erfolgte in der Prämedikationsambulanz oder teilweise direkt auf der jeweiligen Station.

3.2 Patienten

3.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahren mit einem elektiven operativen Eingriff, die schriftlich ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben. Des Weiteren wurden nur Patienten für die Blutentnahmen eingeschlossen, die von den Anästhesisten im präoperativen Aufklärungsgespräch in die Narkoserisikoklassen ASA III oder IV eingeteilt worden waren.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten, aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse nicht eingeschlossen werden konnten, anderweitig nicht einwilligungsfähig waren oder wenn die PC Bedienung nicht möglich war. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten, welche die Studienteilnahme ablehnten sowie Mitarbeiter der Charité oder bereits an einer anderen Studie teilnehmende Patienten. Panendoskopische Operationen, Lungen- und Notfalloperationen galten ebenfalls als Ausschlusskriterien. Patienten mit einer Infektion des Humanen Immundefizienz Virus (HIV) oder einer anderen bekannten chronischen Infektion wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Gleiches gilt für Patienten die sich einer immunsuppressiven Therapie unterzogen hatten. Außerdem mussten nachträglich Patienten ausgeschlossen werden, die nicht wie geplant operiert wurden.

3.2.3 Resultierendes Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Mai 2006 bis August 2007 konnten insgesamt 202 Patienten für diese Arbeit eingeschlossen werden. Davon konnten 152 Datensätze verwendet werden, für die übrigen 48 Patienten lagen unvollständige Datensätze vor (**Abbildung 2**).

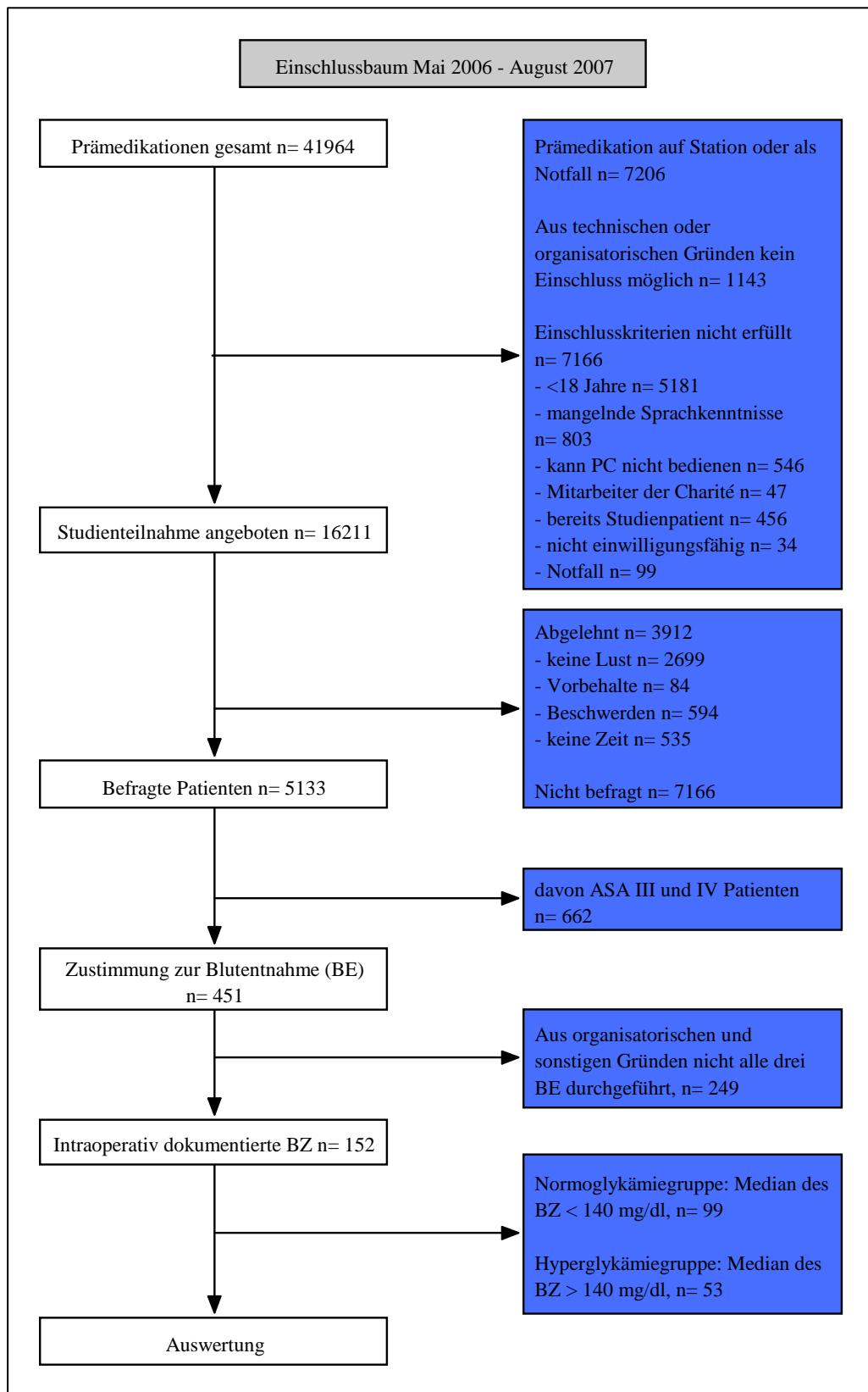


Abbildung 2: Einschlussbaum von Mai 2006 bis August 2007

3.3 Gruppeneinteilung

Die Zuteilung der Patienten zu einer der beiden Gruppen erfolgte retrospektiv für jeden Patienten anhand des ermittelten Median aller auf dem Narkoseprotokoll dokumentierten intraoperativen Blutglukosekonzentrationen. Alle Patienten, deren Median der dokumentierten intraoperativen Blutglukosekonzentrationen kleiner als 140 mg/dl betrug, wurden folglich der Normoglykämiegruppe zugeteilt, während alle Patienten, deren Median der dokumentierten intraoperativen Blutglukosekonzentrationen größer als oder gleich 140 mg/dl betrug, in die Hyperglykämiegruppe eingeteilt wurden.

3.3.1 Intraoperative Blutglukosekonzentrationen und Insulingaben

Zur Erfassung der intraoperativen Blutglukosekonzentrationen und Insulingaben wurde *Medling-Easy-Anästhesie* (Version 4.6) benutzt. Hierbei handelt es sich um eine SQL-Datenbank in der *Medling* Narkoseprotokolle gespeichert vorliegen. Ein solches Narkoseprotokoll besteht aus Prämedikationsbogen, intraoperativer Dokumentation und Aufwachraumdokumentation. Für die Erfassung der intraoperativen Blutglukosekonzentrationen sowie Insulingaben wurde lediglich die gespeicherte intraoperative Dokumentation herangezogen.

3.3.2 Diabetiker

Die Erfassung der Diabetiker erfolgte mittels dem medizinischen Dokumentationssystem *Medvision*. Mit Hilfe dieses Systems wurden alle Patienten, bei denen die Diagnose Diabetes mellitus kodiert war, erfasst und dokumentiert.

3.4 Basischarakteristika

3.4.1 Allgemeines

Die Basischarakteristika Geschlecht (m/w), Alter (Jahre) und der Body-Mass-Index (BMI in kg/m^2) wurden anhand des am PC ausgefüllten Fragebogens von jedem Patienten erfasst.

3.4.2 Alkohol- und Nikotinkonsum

Um umfassende Angaben bezüglich des Alkohol- und Nikotinkonsums der Patienten zu erhalten, lag der Schwerpunkt auf dem aktuellen Konsumverhalten sowie dem selbigen in der Vergangen-

heit. Dazu wurde der Charité-Algorithmus zur Bestimmung alkoholismusrelevanter Parameter verwendet [87]. Der standardisierte Fragebogen Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) diente hierbei der Erfassung des Alkoholkonsums [88], während anamnestische Fragen aus dem Fragebogen zur Erfassung des Nikotinkonsums dienten.

3.4.2.1 AUDIT

Der AUDIT besteht aus 10 Fragen mit je fünf Antwortmöglichkeiten die mit 0 - 4 Punkten bewertet werden, so dass eine maximale Punktzahl von 40 erreicht werden kann. Im Folgenden sind die Fragen des AUDIT aufgelistet [88]:

- 1) Wie oft nehmen Sie ein alkoholisches Getränk zu sich?
- 2) Wenn Sie alkoholische Getränke zu sich nehmen, wie viel trinken Sie dann typischerweise an einem Tag? (Ein alkoholhaltiges Getränk ist z. B. ein kleines Glas oder eine Flasche Bier, ein kleines Glas Wein oder Sekt, ein einfacher Schnaps oder ein Glas Likör)
- 3) Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Gläser Alkohol bei einer Gelegenheit?
- 4) Wie oft haben Sie in den letzten 12 Monaten erlebt, dass Sie nicht mehr mit dem Trinken aufhören konnten, nachdem Sie einmal begonnen hatten?
- 5) Wie oft passierte es in den letzten 12 Monaten, dass Sie wegen des Trinkens Erwartungen, die man an Sie in der Familie, im Freundeskreis und im Berufsleben hat, nicht mehr erfüllen konnten?
- 6) Wie oft brauchten Sie während der letzten 12 Monate am Morgen ein alkoholisches Getränk, um sich nach einem Abend mit viel Alkoholgenuss wieder fit zu fühlen?
- 7) Wie oft hatten Sie während der letzten 12 Monate wegen Ihrer Trinkgewohnheiten Schuldgefühle oder Gewissensbisse?
- 8) Wie oft haben Sie sich während der letzten 12 Monate nicht mehr an den vorangegangenen Abend erinnern können, weil Sie getrunken hatten?
- 9) Haben Sie sich oder eine andere Person unter Alkoholeinfluss schon einmal verletzt?
- 10) Hat ein Verwandter, Freund oder auch ein Arzt schon einmal Bedenken wegen Ihres Trinkverhaltens geäußert oder vorgeschlagen, dass Sie Ihren Alkoholkonsum einschränken?

Eine Punktzahl von 8 oder mehr Punkten bei Männern bzw. 5 oder mehr Punkten bei Frauen, weist auf einen gefährlichen und schädlichen Alkoholkonsum hin. Auch eine Punktzahl von 5

oder mehr bei Männern kann unter Umständen mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Die in den Basischarakteristika unter „Alkohol“ aufgeführten Patienten wiesen somit eine Punktzahl von 8 oder mehr Punkten bei Männern und 5 oder mehr Punkten bei Frauen auf.

3.4.2.2 Rauchen

Die Raucher wurden anhand der Bewertung einer Frage aus dem PC-Fragebogen ermittelt. Patienten die bei den Basischarakteristika unter „Rauchen“ aufgeführt werden, hatten auf die Frage: „Rauchen Sie zur Zeit?“ mit „ja“ geantwortet.

3.5 Blutabnahmeprotokoll

3.5.1 Ablauf

Um die immunologischen Parameter im perioperativen Verlauf bestimmen zu können, wurde den Patienten insgesamt drei Mal zu unterschiedlichen Zeitpunkten ca. 20 ml venöses Blut entnommen. Die erste Blutentnahme (BE) erfolgte präoperativ direkt vor Einleitung der Anästhesie im OP. Die zweite BE erfolgte direkt nach der Operation im Aufwachraum oder auf der Intensivstation, und die dritte BE erfolgte einen Tag nach der Operation zwischen 8.00 und 10.00 Uhr auf Normal- oder Intensivstation.

3.6 Laborparameter

3.6.1 Erforderliche Materialien

Blutentnahme:

<i>Verwendete Materialien</i>	<i>Produktbezeichnung</i>	<i>Firma</i>
Butterfly	Butterfly-21	Venisystems, Irland
Blutentnahme-Röhrchen: EDTA und Heparin	BD-Vacutainer	Becton Dickinson & Company ©2004 Bd, UK
Vakuumsystem	Vacutainer Brand, Direct Draw Adapter	Becton Dickinson Vacutainer Systems, USA

Vakuumverbindungssystem	Vacutainer Luer Adapter	Becton Dickinson & Company ©2004 Bd, UK
-------------------------	-------------------------	--

HLA-DR Expression:

<i>Verwendete Reagenzien und Materialien</i>	<i>Produktbezeichnung</i>	<i>Firma</i>
Dulbecco's PBS, 1 Liter Gebinde		PAA
Fetales Kälber Serum (FCS)		Biochrom KG
BD Lysing Solution (Arbeitslösung 1:10 mit aqua dest. verdünnt)		Becton Dickinson
FACS-Puffer	Gemisch aus Dulbecco's PBS (1x) + 2% FCS + 0,1% NaN ₃	s. o.
Antikörper / Eichbeads	Antikörpergemisch: Quantibrite HLA-DR-PE/Anti-Monocyte PerCP-Cy5.5 - Quantibrite™PE	Becton Dickinson
Mikroliterpipetten	Mikroliterpipetten (5 µl - 1000 µl) mit austauschbarer	
Micronicröhrchen und Micronicröhrchenständer	Kunststoffspitze	
FACS-Gerät	FACS Calibur	Becton Dickinson
Zentrifuge und Vortexer		Eppendorf
Absaugvorrichtung		KNF Neuberger Laboport
Brutschrank, Kühlschrank		

LPS-stimulierte Monokine TNF α und IL-10:

<i>Verwendete Reagenzien und Materialien</i>	<i>Produktbezeichnung</i>	<i>Firma</i>
Lipopolysaccharid	LPS	Milenia
Stimulationslösung	RPMI 1630	PAA Laboratories GmbH
Stimulationslösung	N-Acetyl-L-alanyl-L-Glutamin (200 mMol)	Biochrom
Destilliertes Wasser	Aqua dest.	
Mikroliterpipetten	Mikroliterpipetten (5 -1000 μ l)	
Brutschrank	Brutschrank Jouan IG150	Cotech GmbH Berlin
Zentrifuge	Zentrifuge	Eppendorf
Immulite-Gerät	Immulite TM	DPC Biermann GmbH A Siemens Company

3.6.2 Durchführung

3.6.2.1 Monozytäre HLA-DR Expression

Das Prinzip der Messung der HLA-DR Expression auf Monozyten beruht auf der Generierung einer Eichkurve mittels QuantibriteTM PE-Beads und der Färbung von HLA-DR mit einem anti-HLA-DR Antikörper, der in einem Verhältnis 1:1 mit PE Molekülen konjugiert ist. Die QuantibriteTM PE-Beads sind mit definierten Mengen an PE-Molekülen markiert und werden mit den gleichen Geräteeinstellungen gemessen wie Monozyten. Die Fluoreszenzintensitäten der Beads werden gegen die definierten Mengen an PE-Molekülen/Bead aufgetragen und erlauben so die Übertragung der Fluoreszenzintensitäten der HLA-DR-Messung in PE-Moleküle/Monozyt. Die Monozyten werden mit Hilfe des Monozyten-Differenzierungsantigens CD14 „gegated“.

Zur Durchführung wird eine 2,7ml Monovette mit EDTA-Vollblut des Patienten benötigt. Davon werden 50µl für den Ansatz verwendet. Der Transport des Blutes erfolgt bei Raumtemperatur. Die Bearbeitung der Probe erfolgt innerhalb von 4 Stunden.

In einem Micronicröhrchen werden 20µl Antikörpermischung vorgelegt und 50µl EDTA-Vollblut dazu pipettiert und gevortext. Das Gemisch wird dann im Dunkeln bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert und anschließend erneut gevortext. Danach werden 500µl der BD-Lyse-Lösung hinzugegeben und das Gemisch nochmals für 15 Minuten inkubiert. Der Probenansatz wird anschließend bei 200 g und Raumtemperatur für 5 Minuten zentrifugiert. Die entstandenen Überstände werden auf ein Restvolumen von 100µl abgesaugt und ebenfalls gevortext. Danach erfolgt die Zugabe von 1 ml der FACS-Puffer-Lösung und Zentrifugation für 5 Minuten. Die Überstände werden auf ein Restvolumen von ca. 100µl abgesaugt und als messbereite Probe verwendet. Falls die Notwendigkeit besteht, können die Proben über Nacht bei 4°C im Kühlschrank bis zur Messung am darauf folgenden Tag asserviert werden. Die Messung der Proben erfolgt mit Hilfe der Quantibrite Beads. Diese werden dazu in 500µl PBS-Lösung aufgelöst und mit der FCS-Lösung ein Gate um die Beads gesetzt. Im Anschluss daran werden die Proben im Durchflusszytometer (FACS) gemessen.

Zur Befundinterpretation werden folgende Normwerte herangezogen [89]:

> 15 000 AK/Zelle	Normalbefund
10 000 - 15 000 AK/Zelle	Immundefizienz
5 000 - 10 000 AK/Zelle	Grenzbereich Immundefizienz
< 5 000 AK/Zelle	Immundefizienz

3.6.2.2 LPS-stimulierte Monokine TNF α und IL-10

Das Untersuchungsprinzip beruht auf der Tatsache, dass das LPS als Bestandteil der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien über CD14 und den Toll-like-Rezeptor-4 (TLR) die Monozyten stimuliert. Nach Inkubation mit LPS in einem Kulturmedium können die Monokine TNF α und IL-10 im Überstand gemessen werden.

Zur Durchführung wird eine 5ml Monovette mit Lithium-Heparin-Vollblut des Patienten benötigt, von der 50µl für die Messung verwendet werden. Der Transport des Blutes erfolgt bei Raumtemperatur. Die Verarbeitung erfolgt innerhalb von 4 Stunden nach Blutentnahme.

Zunächst wird die Stimulationslösung hergestellt. Das lyophilisierte LPS wird im Originalfläschchen mit 1ml Aqua dest. ca. 30 Minuten vor Gebrauch aufgelöst und sorgfältig gemischt. Anschließend werden 49,5ml RPMI + 0,5ml N-Acetyl-L-alanyl-L-Glutamin zusammen pipettiert. Das rekonstruierte LPS wird nun 1:16 mit der RPMI-/N-Acetyl-L-alanyl-L-Glutamin-Lösung verdünnt. Nun werden je 500µl von der verdünnten Lösung in Eppendorf-Gefäße gefüllt und so aliquotiert. Bis zu ihrer weiteren Verwendung kann die Stimulationslösung bei -80°C aufbewahrt werden. Zur Testdurchführung müssen die vorbereiteten Reaktionsgefäße mit 500µl Stimulationslösung auf Raumtemperatur gebracht werden (18 - 28°C). Anschließend gibt man 50µl heparinisieretes Vollblut dazu und mischt den Ansatz, um ihn dann bei 36 - 38°C für vier Stunden (TNF α) bzw. 24 Stunden (IL-10) zu inkubieren. Der Ansatz wird danach erneut gemischt und für 5 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Zum Schluss werden die Überstände abgenommen. Diese können sofort gemessen oder bei - 20 bis - 80°C gelagert werden. Die Spiegel von TNF α und IL-10 werden mit Hilfe des ImmuliteTM gemessen.

Zur Befundinterpretation werden folgende Normwerte herangezogen [90]:

TNF α (Immulite): 300 - 2000 pg/ml

IL-10 (Immulite): 39 - 67 pg/ml

3.7 Definition und Dokumentation des postoperativen Verlaufs

3.7.1 Allgemeines

Der peri- und postoperative Verlauf der Patienten wurde retrospektiv anhand der Patientenakten sowie des Datenverarbeitungsprogramms *Medvision* erfasst und dokumentiert. Neben den Basischarakteristika wie Geschlecht, Alter und BMI wurden auch Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation sowie das Auftreten postoperativer Komplikationen dokumentiert. Die Beurteilung des Zustands des Patienten wurde für jeden postoperativen Tag retrospektiv mit Hilfe der Patientenakte sowie *Medvision* und für den intensivmedizinischen Verlauf zusätzlich mit *Copra* durchgeführt. Hierbei wurde vor allem auf Zeichen einer möglichen Infektion geachtet. Insgesamt wurden interkurrente Komplikationen, Vitalparameter, Diagnosen und Routinelaborparameter erfasst. Als interkurrente Komplikationen wurden die nosokomiale Pneumonie, Infektio-

nen des unteren Respirationstraktes, Harnwegsinfektionen, Wundinfektionen, Nachblutungen und die Sepsis erhoben.

3.7.2 Postoperative Komplikationen

Zur Erfassung postoperativer Wundinfektionen, Harnwegsinfektionen und Infektionen des unteren Respirationstrakts wurden die *Center of Disease Control* (CDC)-Kriterien herangezogen [91]. Die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie erfolgte anhand der *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP)-Kriterien [92]. Eine Sepsis wird nach den Kriterien der *2001 International Sepsis Definitions Conference* erfasst [93].

3.7.2.1 CDC-Kriterien

3.7.2.1.1 Wundinfektionen

- *Oberflächliche postoperative Wundinfektion*

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

- eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision
- kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder einer Gewebekultur an der oberflächlichen Inzision
- eines der folgenden Anzeichen - Dolor, Tumor, Rubor, Calor oder der Chirurg eröffnet die oberflächliche Inzision bewusst - es sei denn, es liegt eine negative Kultur vor
- Diagnose des Chirurgen

- *Tiefe postoperative Wundinfektion*

Hierbei handelt es sich um eine Infektion, welche innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftritt und mit der Operation in Verbindung zu stehen scheint. Sie erfasst die Faszien- und das Muskelgewebe. Außerdem muss eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- eitrige Sekretion aus dem tiefen Einschnitt
- spontan oder vom Chirurgen bewusst eröffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, lokalisierter Schmerz oder Empfindlichkeit, es sei denn es liegt eine negative Kultur vor

- Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion bei der klinischen Untersuchung, während einer erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen
- Diagnose des Chirurgen

- *Infektion von Räumen und Organen im Operationsgebiet*

Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die mit der Operation in Verbindung zu stehen scheint und Organe oder Körperhöhlen erfasst, die während der Operation geöffnet wurden oder an denen manipuliert wurde und die eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- eitrige Sekretion aus der Drainage mit Zugang zu einem tiefen Organ oder Raum
- Isolation eines Mikroorganismus aus steril entnommener Flüssigkeitskultur bzw. Wundabstrich oder Gewebekultur aus einem tiefen Organ oder Raum
- Abszess oder sonstiges Zeichen einer Infektion bei der klinischen Untersuchung, während einer erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen
- Diagnose des Chirurgen

3.7.2.1.2 Infektionen des unteren Respirationstraktes

Zu den Infektionen des unteren Respirationstraktes, mit Ausnahme der Pneumonie, zählen Bronchitis, Tracheobronchitis, Tracheitis, Lungenabszess und Empyem. Der Patient weist keine klinischen oder radiologischen Zeichen einer Pneumonie auf und erfüllt zwei der folgenden Symptome:

- Fieber $>38^{\circ}\text{C}$
- Husten
- neue oder erhöhte Sputumproduktion
- trockene Rasselgeräusche
- Giemen

und eines der folgenden Kriterien:

- Isolierung eines Mikroorganismus aus dem Trachealsekret oder dem bei der bronchioalveolären Lavage gewonnenem Material
- Positiver Antigentest in den Atemwegssekreten

3.7.2.1.3 Nosokomiale Pneumonie

Die klinische Diagnose der nosokomialen Pneumonie erfolgt über den Nachweis eines neuen und persistierenden Infiltrats im Röntgenbild des Thorax, wenn zusätzlich mindestens zwei der folgenden Kriterien zutreffen:

- Fieber $>38^{\circ}\text{C}$ oder Hypothermie $<36^{\circ}\text{C}$
- Leukozytose ($<12 \times 10^9/\text{l}$)
- purulentes Bronchialsekret

3.7.2.1.4 Sepsis

Zur Beurteilung einer Sepsis wurden die Diagnostischen Kriterien nach der *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference 2001* herangezogen:

1. Allgemeine Symptome (SIRS):

- Fieber (Kerntemperatur $>38,3^{\circ}\text{C}$)
- Hypothermie (Kerntemperatur $<36^{\circ}\text{C}$)
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$ oder >2 SD über Altersnorm
- Tachypnoe $> 30/\text{min}$
- akut beeinträchtigter mentaler Status
- Ödeme oder positive Flüssigkeitsbilanz (20ml/kg in 24h)
- Hyperglykämie (BZ $> 110\text{mg}/\text{dl}$) ohne Diabetes

2. Inflammatorische Parameter:

- Leukozytose ($>12000 /\mu\text{l}$)
- Leukopenie ($<4000 /\mu\text{l}$)
- normale Leukozytenzahl mit $> 10\%$ unreifen Formen im Differentialblutbild
- CRP > 2 SD über Normwert
- Procalcitonin (ProCT) > 2 SD über Normwert

3. Häodynamische Parameter:

- arterielle Hypotension: SAP < 90 mmHg oder MAP < 70 mmHg oder
- Druckabfall > 40 mmHg oder >2 SD unter Altersnorm

- gemischt-venöse $SO_2 > 70\%$
- Herzindex $> 3,5 \text{ l/min/m}^2$

4. Organdysfunktionen:

- arterielle Hypoxämie ($PaO_2/FiO_2 < 300$)
- akute Oligurie (Diurese $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ oder $< 45 \text{ ml}$ in 2h), Kreatininanstieg ($0,5 \text{ mg/dl}$)
- Gerinnungsstörungen (INR $> 1,5$ oder aPTT $> 60\text{s}$)
- Thrombopenie ($< 100000/\mu\text{l}$)
- Ileus (fehlende Darmgeräusche)
- Hyperbilirubinämie ($> 4 \text{ mg/dl}$)

5. Parameter der Gewebepfusion:

- Laktatämie ($> 3 \text{ mmol/l}$) oder eine verminderte Kapillarreperfusion oder marmorierte Haut

3.7.2.1.5 Nachblutungen

Um eine Nachblutung handelt es sich, wenn aufgrund einer nachweisbaren Blutung Bluttransfusionen verabreicht werden mussten oder der Patient sich einer operativen Revision des Operationsgebietes unterziehen musste.

3.7.2.1.6 Harnwegsinfektionen

Hierbei handelt es sich um Infektionen, die folgende Kriterien erfüllen:

1. Eines der folgenden Anzeichen ohne andere erkennbare Ursache:

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

2. Zwei der folgenden Symptome:

- Fieber ($> 38^\circ\text{C}$)

- Harndrang
- Miktionsfrequenz
- Dysurie oder suprapubische Missempfindungen und eines der folgenden Anzeichen:
 - Harnteststreifen für Leukozytenesterase und/ oder Nitrat positiv
 - Pyurie (> 10 Leukozyten/ml oder > 3 Leukozyten/Gesichtsfeld bei 1.000facher Vergrößerung im nicht zentrifugierten Urin)
 - Bei Gram-Färbung einer nicht zentrifugierten Urinprobe Nachweis von Mikroorganismen
 - zwei Urinkulturen mit wiederholter Isolierung des gleichen Uropathogens mit $> 10^2$ koloniebildenden Einheiten (KBE)/ml Urin im Katheterurin
 - Urinkultur mit $< 10^5$ KBE/ml Urin einzelner Uropathogene bei Patienten, die mit der entsprechenden antimikrobiellen Therapie behandelt werden
 - Diagnose des Arztes
 - Arzt beginnt entsprechende antimikrobielle Therapie

3.8 Statistik

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie (Dir.: Prof. Dr. rer. nat. P. Martus) der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurden folgende Programme zur Durchführung der statistischen Tests und deren graphischer Darstellung verwendet: SPSS (Version 15.0) und SAS (Version 9.13). Für Vergleiche von metrischen Variablen in unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-Test angewendet. Beim Vergleich von kategorialen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Um den Verlauf der immunologischen Parameter über den gesamten Beobachtungszeitraum in Betracht zu ziehen, wurde zusätzlich die nicht-parametrische, multivariate Analyse für longitudinale Daten nach Brunner durchgeführt [94]. Als zweiseitiges Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Signifikante Ergebnisse zwischen den Gruppen wurden in den Tabellen und Grafiken mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

4. Ergebnisse

99 Patienten hatten im Median eine Blutglukosekonzentration von kleiner 140 mg/dl und 53 Patienten hatten im Median eine Blutglukosekonzentration von größer oder gleich 140 mg/dl.

4.1 Verteilung der Blutglukosekonzentrationen

Innerhalb der Normoglykämiegruppe betrug der Median aller Blutglukosekonzentrationen 116,5 mg/dl, im Vergleich zu 155,5 mg/dl für alle Patienten in der Hyperglykämiegruppe (**Abbildung 3**).

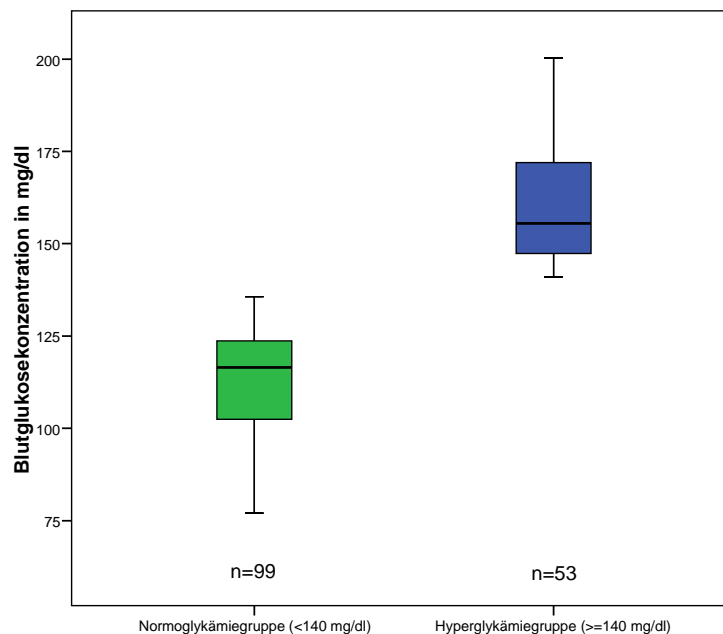


Abbildung 3: Verteilung der Blutglukosekonzentrationen innerhalb der Patientengruppen.

4.2 Basischarakteristika

Die Gruppen unterschieden sich im Hinblick auf ihre Basischarakteristika signifikant hinsichtlich des BMI und der Insulingaben (**Tabelle 1**). Bezüglich der übrigen Basischarakteristika bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Darüber hinaus unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant hinsichtlich der Operationsart und der Operationsdauer (**Tabelle 2**).

Tabelle 1: Allgemeine Basischarakteristika

Parameter	Normoglykämiegruppe (n=99)	Hyperglykämiegruppe (n=53)	p
Geschlecht (m/w)	64/35	34/19	0,951
Alter	64 ± 11	65 ± 11	0,721
BMI	25 ± 4	28 ± 5	0,010*
Diabetiker	25 (25%)	17 (32%)	0,370
Insulingabe für alle Patienten	2 (2%)	25 (47%)	≤ 0,001*
Dosis (IE) bei Insulingabe	6 ± 1	18 ± 14	0,194
Alkohol (AUDIT)	5 (5%)	2 (4%)	0,712
Rauchen	19 (19%)	5 (9%)	0,119

Häufigkeit (%), n=Patientenanzahl, w=weiblich, m=männlich, BMI=body mass index. Alter, BMI, Insulindosis in Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts, Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, *p<0,05 (signifikant).

Tabelle 2: Operationsarten

Parameter	Normoglykämiegruppe (n=99)	Hyperglykämiegruppe (n=53)	p
Operationsarten			0,017*
Leber Operation (OP)	11 (11%)	18 (34%)	
Pankreas OP	11 (11%)	4 (8%)	
Gastrointestinal OP	18 (18%)	12 (23%)	
Kopf-Hals OP	8 (8%)	4 (8%)	
Uro-Genital OP	11 (11%)	4 (8%)	
Traumatologische OP	9 (9%)	1 (2%)	
Kleinere OP	14 (14%)	2 (4%)	
Sonstige OP	17 (17%)	8 (15%)	
OP-Dauer (in Minuten)	211 ± 105	267 ± 113	0,002*

Häufigkeit (%), OP-Dauer in Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts, Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, *p<0,05 (signifikant).

Hinsichtlich des Vorliegens von Komorbiditäten bestanden für Bluthochdruck (Hypertonie) sowie Lebererkrankung signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (**Tabelle 3**). Sowohl eine Hypertonie als auch Lebererkrankungen lagen signifikant häufiger in der Hyperglykämiegruppe vor als in der Normoglykämiegruppe. Für die übrigen Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3: Komorbiditäten

Parameter	Normoglykämiegruppe (n=99)	Hyperglykämiegruppe (n=53)	p
Bluthochdruck	36 (36%)	30 (57%)	0,001*
Fettstoffwechsel	15 (15%)	6 (11%)	0,671
Magen	11 (11%)	7 (13%)	0,532
Ulcus	7 (7%)	3 (6%)	0,859
Darm	19 (19%)	13 (25%)	0,255
Schilddrüse	12 (12%)	7 (13%)	0,662
Nerven	6 (6%)	3 (6%)	0,957
Migräne	3 (3%)	1 (2%)	0,744
Depression	7 (7%)	2 (4%)	0,493
Skelett	32 (32%)	16 (30%)	0,878
Rücken	26 (26%)	10 (19%)	0,470
Gelenke	18 (18%)	7 (13%)	0,589
Allergie	16 (16%)	7 (13%)	0,813
Lebererkrankung	13 (13%)	17 (32%)	0,001*
Leberzirrhose	2 (2%)	1 (2%)	0,976
Krebs	49 (49%)	24 (45%)	0,919

Häufigkeit (%) (Mehrfachantworten waren möglich), n=Patientenanzahl, Chi-Quadrat-Test,, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, *p<0,05 (signifikant).

4.3 Postoperativer Verlauf (Outcome)

4.3.1 Infektionen

Patienten der Hyperglykämiegruppe entwickelten signifikant häufiger postoperative Infektionen als Patienten der Normoglykämiegruppe (Chi-Quadrat-Test, $p=0,009$) (**Abbildung 4**). Bei 11 von 99 (11%) Patienten der Normoglykämiegruppe traten postoperative Infektionen auf, während 14 von 53 (26%) Patienten in Hyperglykämiegruppe postoperative Infektionen entwickelten.

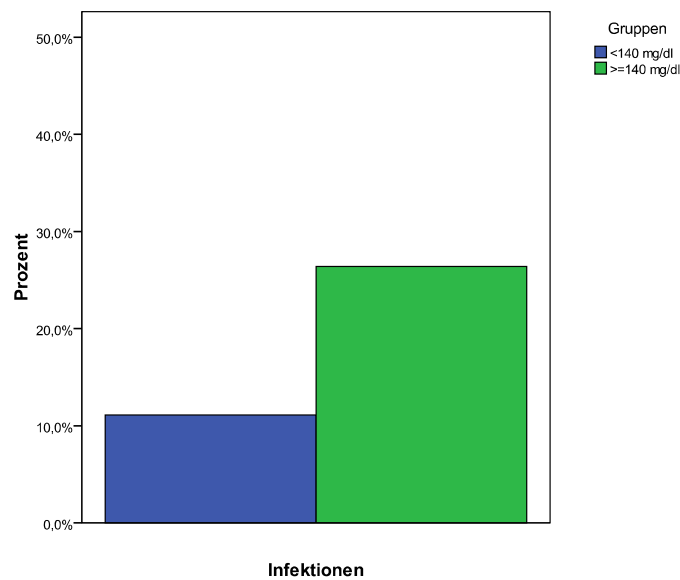


Abbildung 4: Postoperative Infektionen (%) in den beiden Patientengruppen.

4.3.2 Infektionsarten

Im Hinblick auf die Infektionsarten entwickelten in der Normoglykämiegruppe 6 Patienten (6%) eine Wundinfektion, 4 Patienten (4%) eine Pneumonie und 1 Patient (1%) eine Harnwegsinfektion (HWI). Insgesamt 88 Patienten (89%) entwickelten in der Normoglykämiegruppe keine postoperative Infektion. Im Gegensatz dazu entwickelten Patienten der Hyperglykämiegruppe mit 7 erkrankten Patienten (13%) am häufigsten eine Pneumonie. Bei jeweils 2 Patienten (4%) traten Wund- und Harnwegsinfektionen sowie eine Sepsis auf. 1 Patient (2%) entwickelte eine Infektion im OP-Gebiet, und 39 Patienten (73%) entwickelten in dieser Gruppe keine postoperative Infektion. **Abbildung 5** zeigt die Infektionsarten innerhalb der Patientengruppen.

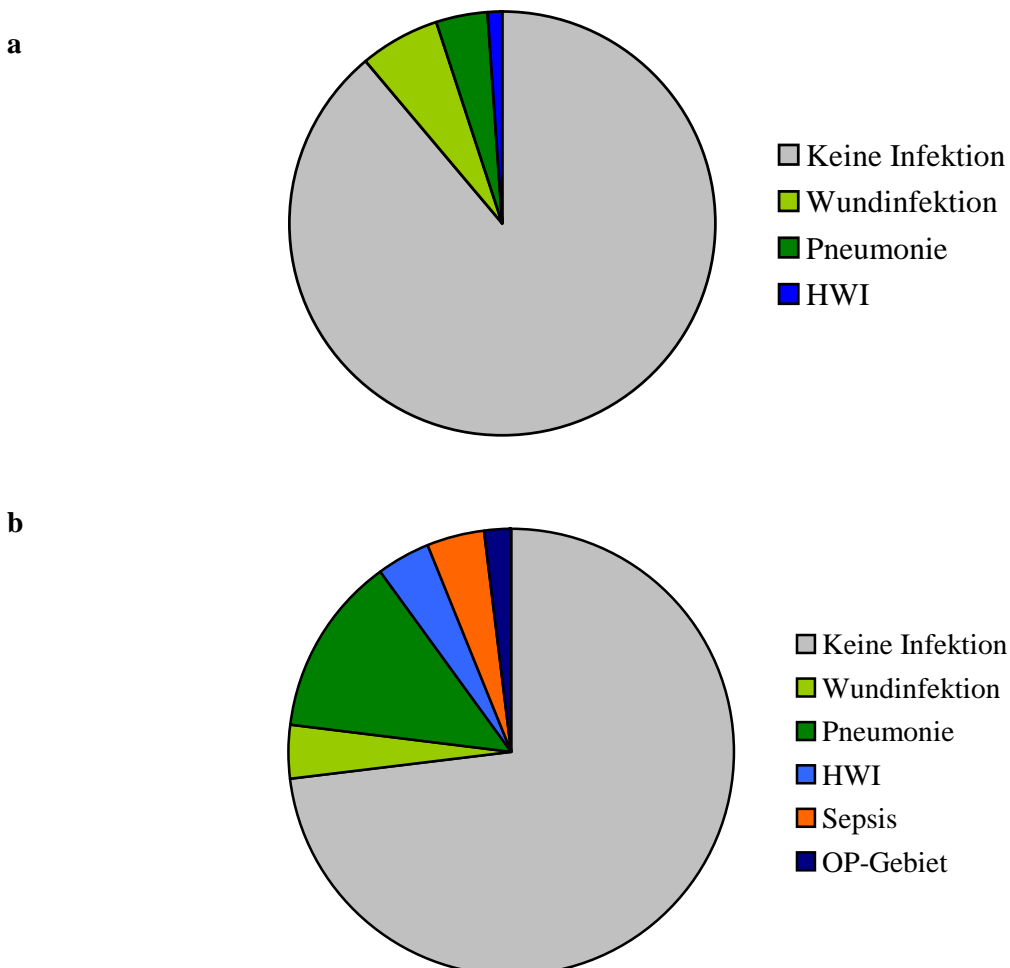


Abbildung 5: Prozentuale Anteile der Infektionsarten innerhalb der Patientengruppen. Normoglykämiegruppe (a) und Hyperglykämiegruppe (b).

4.3.3 Intraoperative Blutglukosekonzentration und postoperative Infektionen in der binär logistischen Regression

Die Beeinflussung des Risikos postoperative Infektionen zu entwickeln, wurde in einer binär logistischen Regression neben der Blutglukosekonzentration nun auch für weitere Faktoren untersucht (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Binäre logistische Regression (n=152)

Variable	p	Odds ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall (CI) für OR
Alter	0,224	1,028	0,983 - 1,074
Geschlecht	0,897	0,941	0,376 - 2,357
Median BZ	0,020*	2,848	1,181 - 6,866

Referenzkategorie Median BZ < 140 mg/dl und Geschlecht = Männer, n = Fallzahl

In der binär logistischen Regression zeigte sich, dass eine Blutglukosekonzentration von größer oder gleich 140 mg/dl verglichen mit einer Blutglukosekonzentration von kleiner 140 mg/dl unabhängig von anderen Faktoren ein Risiko beinhaltete, postoperative Infektionen zu entwickeln. Patienten der Hyperglykämiegruppe hatten somit, verglichen mit Patienten der Normoglykämiegruppe, zunächst ein 2,8-fach erhöhtes Risiko (OR 2,8; **95%** CI 1,2 - 6,9), an postoperativen Infektionen zu erkranken. Dieses Risiko änderte sich durch die zusätzliche Adjustierung für BMI, Alkohol und Rauchen (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Binäre logistische Regression (n = 83)

Variable	p	Odds ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall (CI) für OR
Alter	0,164	1,058	0,977 - 1,146
Geschlecht	0,605	1,523	0,310 - 7,474
Median BZ	0,049*	3,882	1,007 - 14,970
BMI	0,177	0,877	0,725 - 1,061
Rauchen	0,378	0,296	0,020 - 4,450
Alkohol	0,017*	13,260	1,590 - 110,604

Referenzkategorie Median BZ < 140 mg/dl, Geschlecht = Männer, Nichtraucher und keinen Alkoholkonsum, n=Fallzahl

Die zusätzliche Adjustierung für BMI, Alkohol und Rauchen ergab für Patienten der Hyperglykämiegruppe, verglichen mit solchen aus der Normoglykämiegruppe, ein 3,9-fach (OR 3,9; 95% CI 1,0 - 15,0) erhöhtes Risiko eine postoperative Infektion zu entwickeln. Das größte Risiko eine postoperative Infektion zu entwickeln, zeigten hier jedoch Patienten mit einem gefährlichen oder schädlichen Alkoholkonsum. Dieser stellte ein 13,2-fach (OR 13,2; 95% CI 1,6 - 110,6) erhöhtes Risiko eine postoperative Infektion zu entwickeln dar.

4.3.4 Dauer der stationären Behandlung und Mortalität

Sowohl die mittlere stationäre Behandlung als auch die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation waren in der Hyperglykämiegruppe signifikant länger als in der Normoglykämiegruppe ($p \leq 0,05$) (**Tabelle 6**).

Für die Mortalität zeigten sich ebenfalls signifikant mehr Todesfälle in der Hyperglykämiegruppe verglichen mit der Normoglykämiegruppe ($p \leq 0,05$) (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Gesamtdauer der Krankenhausbehandlung und Dauer der Behandlung auf der ITS

Parameter	Normoglykämiegruppe (n=99)	Hyperglykämiegruppe (n=53)	p
Krankenhausverweildauer (Tage)	19±14	28±23	0,009*
ITS - Behandlung (Tage)	2±11	6±11	0,008*
Todesfälle	1	4	0,033*

Krankenhausverweildauer und IST - Behandlung als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts. Todesfälle als absoluter Wert. Mann-Whitney-U-Test, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, * $p < 0,05$ (signifikant).

4.4 Immunologische Parameter

4.4.1 HLA-DR Expression der Monozyten

Zum Nachweis möglicher Unterschiede in der HLA-DR Expression der Monozyten zwischen den beiden Gruppen wurde diese für jeden Blutentnahmezeitpunkt untersucht. **Abbildung 6** zeigt die HLA-DR Expression für beide Patientengruppen.

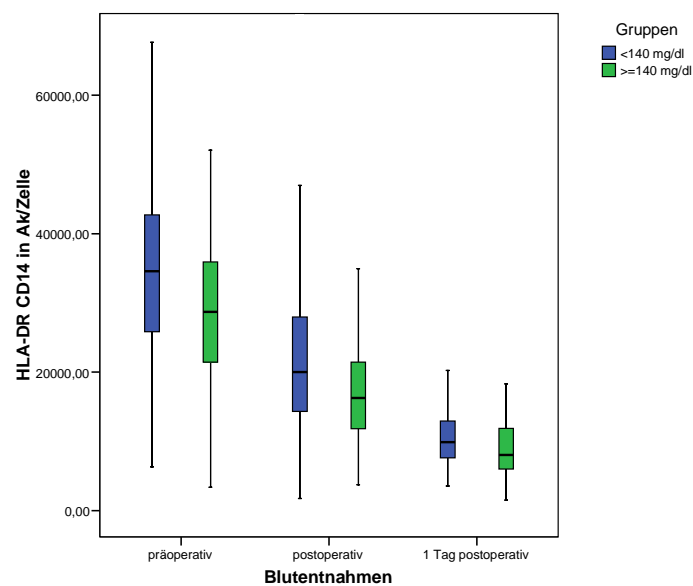


Abbildung 6: Monozytäre HLA-DR Expression im Blut in Abhängigkeit vom Blutentnahmezeitpunkt für beide Gruppen separat dargestellt.

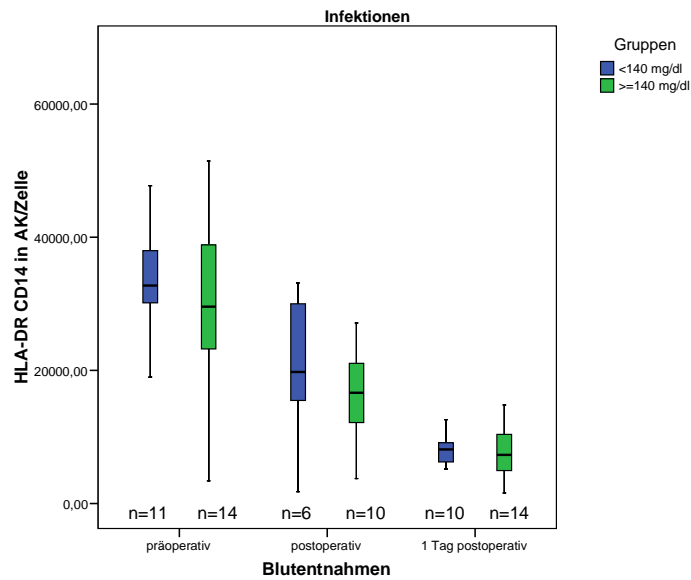
Brunner Analyse:	pG = 0,01*	pT = 0,001*	pGT = 0,79
------------------	-------------------	--------------------	------------

pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz im zeitlichen Verlauf, pGT = Signifikanz zwischen Zeit versus Gruppe, *:p < 0,05 (Signifikant)

Die HLA-DR Expression im Blut zeigte signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ($p \leq 0,01$). Die Hyperglykämiegruppe zeigte im Gegensatz zur Normoglykämiegruppe eine signifikant niedrigere HLA-DR Expression. Hinsichtlich des perioperativen Zeitverlaufs ergaben sich für jede der Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Blutentnahmezeitpunkten ($p \leq 0,01$). Der zeitliche Verlauf wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Für beide Gruppen zeigte sich im perioperativen Verlauf eine nicht signifikante Abnahme der HLA-DR Expression.

Zur näheren Charakterisierung der perioperativen HLA-DR Expression bei Patienten mit (**Abbildung 7a**) und ohne (**Abbildung 7b**) postoperative Infektionen wurden diese ebenfalls für jeden Blutentnahmezeitpunkt untersucht.

a



b

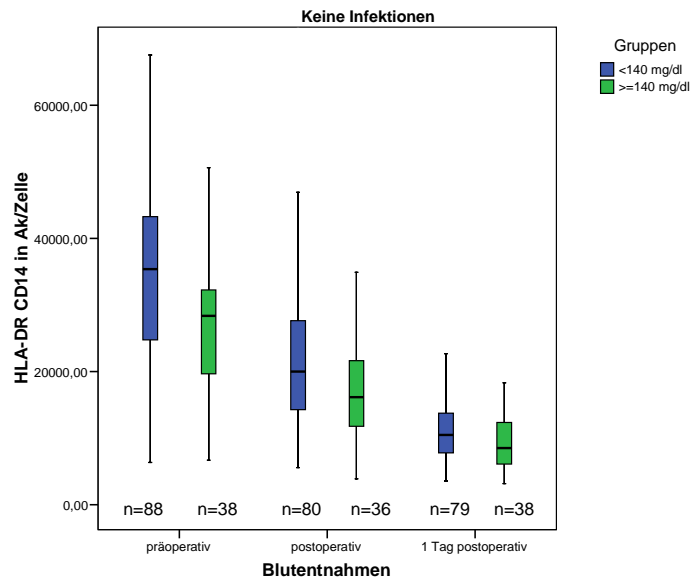


Abbildung 7: Perioperativer Verlauf der monozytären HLA-DR Expression im Blut, für Patienten mit (a) und ohne (b) postoperative Infektionen für beide Gruppen separat dargestellt

Brunner Analyse mit Infektionen :	pG = 0,30	pT = 0,001*	pGT = 0,78
Brunner Analyse ohne Infektionen :	pG = 0,03*	pT = 0,001*	pGT = 0,77

pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz im zeitlichen Verlauf, pGT = Signifikanz zwischen Zeit versus Gruppe, *:p < 0,05 (signifikant)

Die HLA-DR Expression wies im perioperativen Verlauf lediglich bei Patienten ohne postoperative Infektionen signifikante Unterschiede auf ($p < 0,05$), mit einer signifikant niedrigeren HLA-DR Expression in der Hyperglykämiegruppe. Für Patienten mit postoperativen Infektionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auffällig war lediglich eine tendenziell niedrigere HLA-DR Expression in der Hyperglykämiegruppe verglichen mit der Normoglykämiegruppe, welche zu allen Zeitpunkten der Blutentnahme bestand. Der perioperative Zeitverlauf war für Patienten mit und ohne Infektionen bei Betrachtung der einzelnen Blutentnahmezeitpunkte innerhalb einer Gruppe signifikant unterschiedlich ($p \leq 0,01$). Zwischen der Hyperglykämiegruppe und der Normoglykämiegruppe konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des perioperativen Zeitverlaufs für Patienten mit und ohne Infektionen nachgewiesen werden.

4.4.2 Ex vivo Sekretion der Monokine TNF α und IL-10

Um mögliche Unterschiede in der *ex vivo* Sekretion der Monokine TNF α und IL-10 zwischen der Normoglykämiegruppe und der Hyperglykämiegruppe nachzuweisen, wurde deren Sekretion zunächst für beide Gruppen zu allen drei Blutentnahmezeitpunkten bestimmt. **Abbildung 8** zeigt die monozytäre *ex vivo* Sekretion für IL-10 und **Abbildung 9** die für TNF α . Des Weiteren wurde die *ex vivo* Sekretion beider Monokine ebenfalls für die Patientengruppen mit (**Abbildung 10a und 11a**) und ohne (**Abbildung 10b und 11b**) postoperativen Infektionen untersucht.

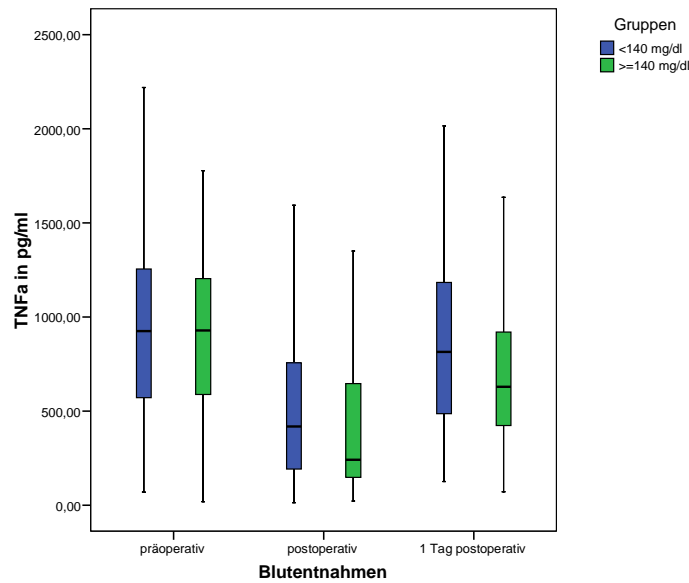


Abbildung 8: LPS stimulierte ex vivo Sekretion von TNF α der beiden Patientengruppen, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme für beide Gruppen separat dargestellt.

Brunner Analyse:	pG = 0,16	pT = 0,001*	pGT = 0,31
------------------	-----------	--------------------	------------

pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz im zeitlichen Verlauf, pGT = Signifikanz zwischen Zeit versus Gruppe, *:p < 0,05 (signifikant)

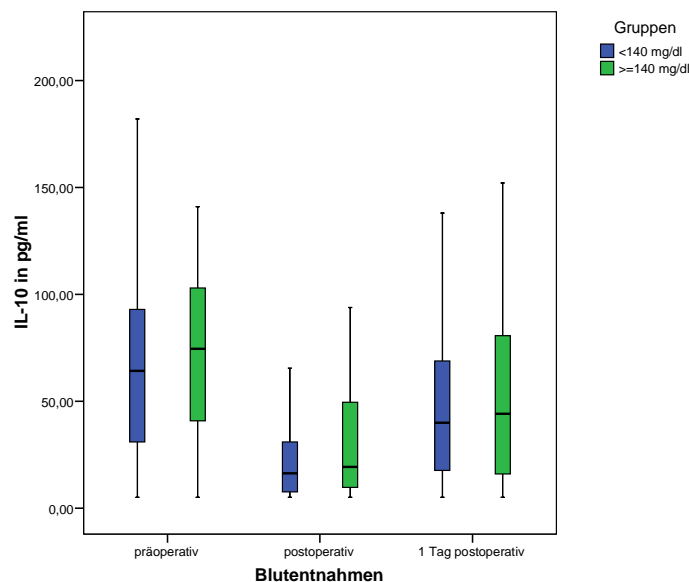


Abbildung 9: LPS stimulierten ex vivo Sekretion von IL-10 in Abhängigkeit vom Blutentnahme-Zeitpunkt für beide Gruppen separat dargestellt.

Brunner Analyse:	pG = 0,42	pT = 0,001*	pGT = 0,74
------------------	-----------	--------------------	------------

pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz im zeitlichen Verlauf, pGT = Signifikanz zwischen Zeit versus Gruppe, *:p < 0,05 (signifikant)

Beide Gruppen zeigten im perioperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der *ex vivo* Sekretion von TNF α und IL-10. Für beide Monokine ergaben sich innerhalb der Gruppe signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Blutentnahmezeitpunkten ($p \leq 0,01$). Der perioperative zeitliche Verlauf zwischen der Normoglykämiegruppe und der Hyperglykämiegruppe wies keine signifikanten Unterschiede auf. Bezüglich TNF α zeigten beide Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert tendenziell eine Abnahme der Sekretion, welche in der Hyperglykämiegruppe stärker war als in der Normoglykämiegruppe (**Abbildung 8**). Auch für IL-10 zeigte sich in beiden Gruppen tendenziell eine Abnahme, welche allerdings in der Normoglykämiegruppe stärker war als in der Hyperglykämiegruppe (**Abbildung 9**).

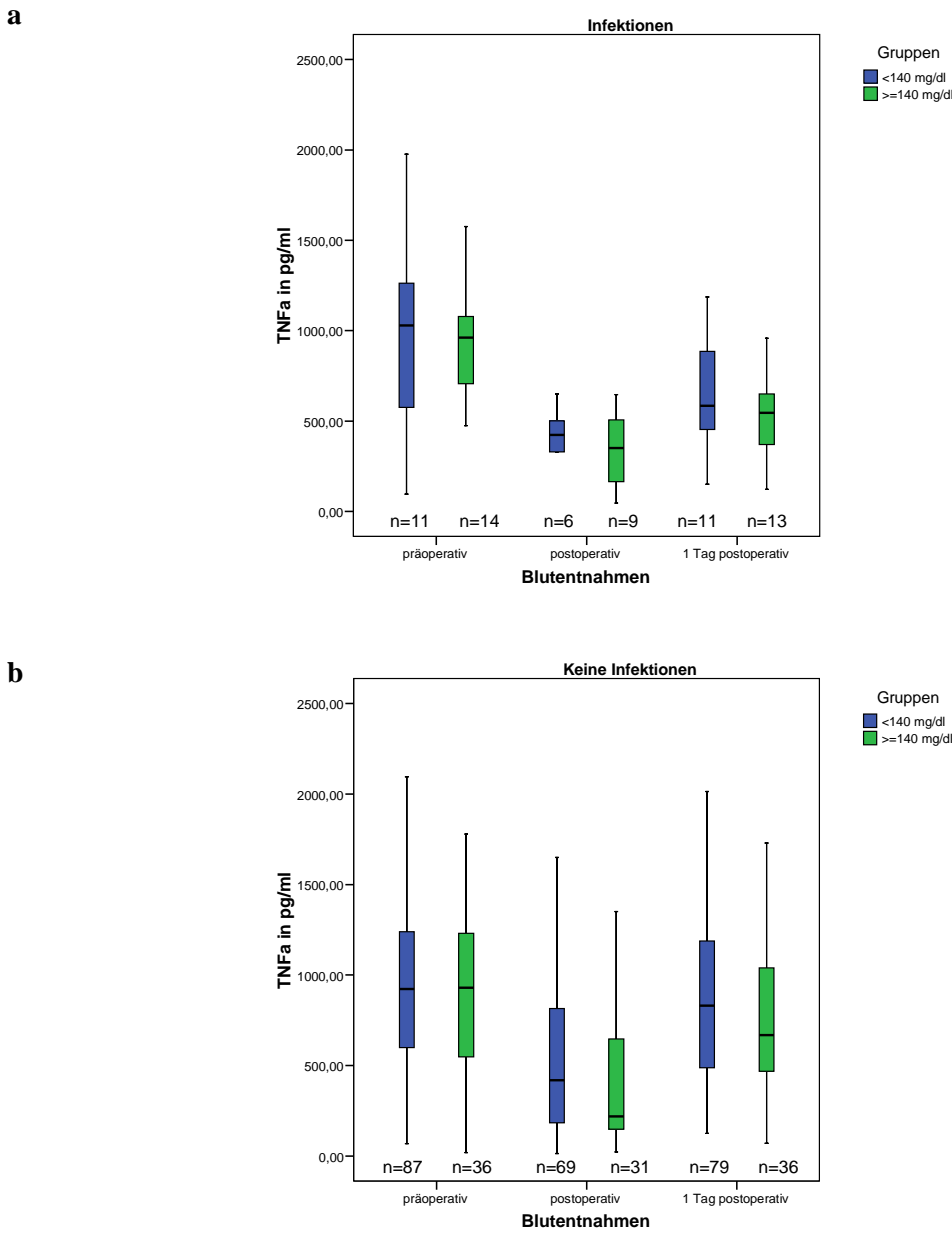


Abbildung 10: Monozytäre ex vivo Sekretion von TNF α , für Patienten mit (a) und ohne (b) postoperative Infektionen für beide Gruppen separat dargestellt.

Brunner Analyse mit Infektionen :	pG = 0,88	pT = 0,001*	pGT = 0,66
Brunner Analyse ohne Infektionen :	pG = 0,24	pT = 0,001*	pGT = 0,53

pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz im zeitlichen Verlauf, pGT = Signifikanz zwischen Zeit versus Gruppe, *:p < 0,05 (signifikant)

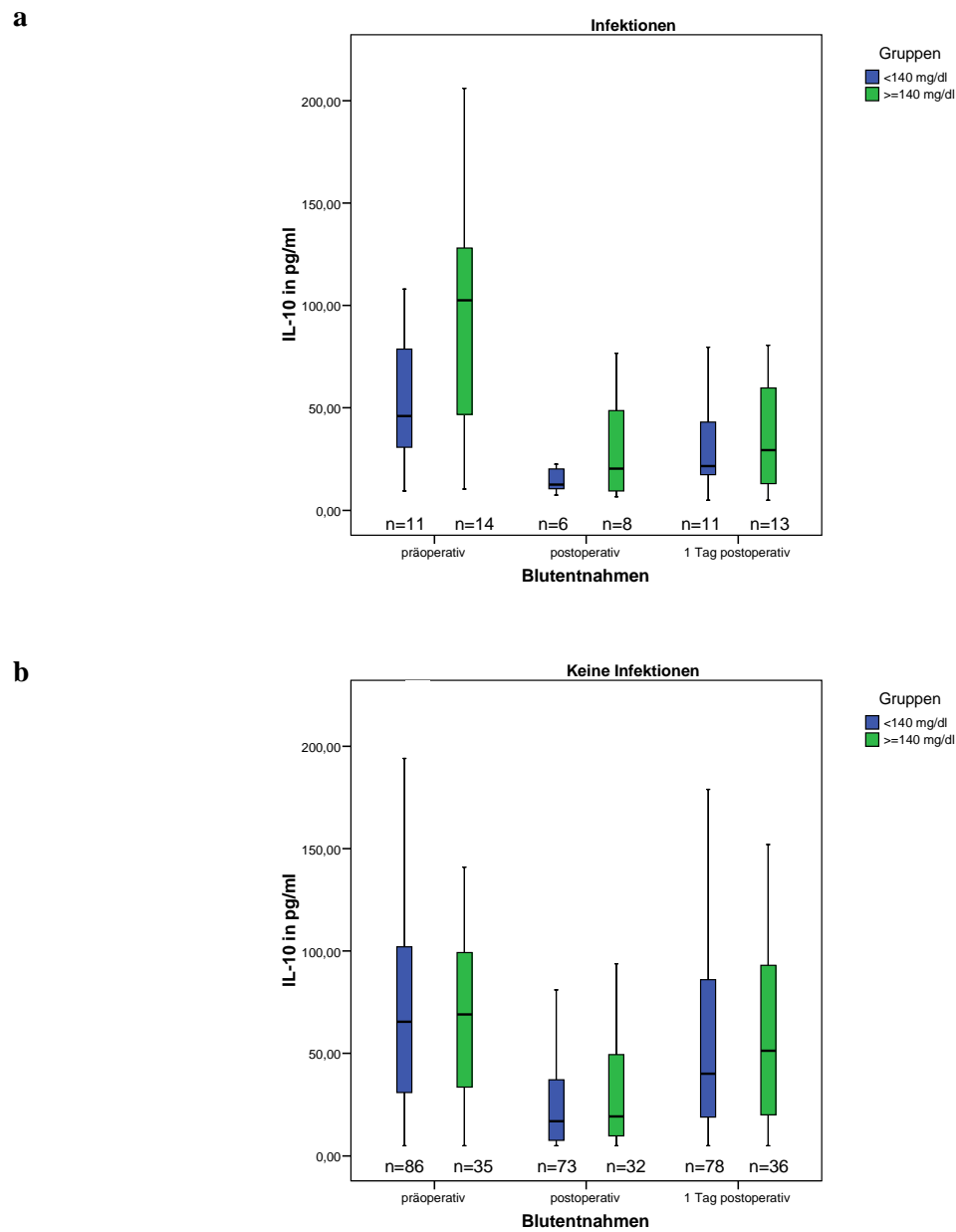


Abbildung 11: Monozytäre ex vivo Sekretion von IL-10 für Patienten mit (a) und ohne (b) postoperative Infektionen für beide Gruppen separat dargestellt.

Brunner Analyse mit Infektionen :	pG = 0,22	pT = 0,001*	pGT = 0,49
Brunner Analyse ohne Infektionen :	pG = 0,66	pT = 0,001*	pGT = 0,76

pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz im zeitlichen Verlauf, pGT = Signifikanz zwischen Zeit versus Gruppe, *:p < 0,05 (signifikant)

Die Untersuchung der perioperativen LPS stimulierten *ex vivo* Sekretion von TNF α und IL-10 wies zwischen den beiden Patientengruppen weder für Patienten mit, noch für Patienten ohne postoperative Infektionen signifikante Unterschiede auf. Innerhalb einer Gruppe war der perioperative Zeitverlauf bei Betrachtung der einzelnen Blutentnahmezeitpunkte für TNF α bei Patienten mit und ohne Infektionen signifikant unterschiedlich ($p \leq 0,01$). Für IL-10 war der perioperative Zeitverlauf innerhalb einer Gruppe ebenfalls für Patienten mit als auch ohne Infektionen signifikant unterschiedlich ($p < 0,01$). Zwischen den beiden Patientengruppen konnten für beide Monokine weder für Patienten mit, noch für Patienten ohne Infektionen signifikante Unterschiede bezüglich des perioperativen Zeitverlaufs nachgewiesen werden. Beide Gruppen zeigten eine tendenzielle Abnahme der TNF α Sekretion, wobei diese im postoperativen Verlauf in der Hyperglykämiegruppe stärker war als in der Normoglykämiegruppe. Auch für IL-10 zeigte sich eine tendenzielle Abnahme der Sekretion in beiden Gruppen, welche in der Normoglykämiegruppe stärker war als in der Hyperglykämiegruppe.

5. Diskussion

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass Patienten der Hyperglykämiegruppe signifikant häufiger postoperative Infektionen entwickelten als Patienten in der Normoglykämiegruppe. Des Weiteren wiesen Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie eine signifikant längere Krankenhausverweildauer sowie eine längere Behandlung auf der Intensivstation auf. Darüber hinaus zeigten diese Patienten auch eine signifikant höhere Mortalität als Patienten der Vergleichsgruppe.

Eine Beeinflussung des Immunsystems durch eine intraoperative Hyperglykämie im Sinne einer veränderten Monozytenfunktion konnte in dieser Arbeit nicht signifikant nachgewiesen werden.

5.1 Die intraoperative Blutglukose und deren Einfluss auf postoperative Infektionen

In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass ASA III und IV klassifizierte Risikopatienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie signifikant häufiger postoperative Infektionen entwickeln als solche mit einer intraoperativen Normoglykämie. Bisher existieren keine klinischen Studien, die den Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie im Hinblick auf postoperative Infektionen bei ASA III und IV Patienten mit heterogenen elektiven Operationen untersucht haben.

Der Grenzwert der Blutglukosekonzentration, der für eine strikte Blutglukosekontrolle angestrebt werden sollte, wird kontrovers diskutiert [37, 95]. In dieser Arbeit wurde der Median aller intraoperativ dokumentierten Blutglukosekonzentrationen von 140 mg/dl als Grenzwert gewählt. Dies steht im Einklang mit der von Gale et al. durchgeführten Untersuchung. Gale et al. fanden in ihrer Untersuchung von traumatologischen Intensivpatienten unter Anwendung eines Blutglukoseprotokolls mit standardisierten Insulingaben eine Verminderung der Morbidität und gleichzeitig eine Reduktion für das Auftreten von Hypoglykämien, verglichen mit einer Blutglukosekonzentration von über 140 mg/dl [18]. Aufgrund dieser unserer Arbeit vorausgegangenen Interventionsuntersuchung erschien uns die Wahl des Grenzwertes der Blutglukosekonzentration von 140 mg/dl als sinnvoll. Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen [17, 19] erfolgte die Einteilung

der Gruppen in dieser Arbeit erst retrospektiv und ohne jegliche therapeutische Intervention. Auch die Dokumentation der Insulingaben sowie der Insulinmenge erfolgte demnach rein deskriptiv. Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich der Insulingaben signifikant voneinander, wobei Patienten der Hyperglykämiegruppe signifikant häufiger Insulin bekamen als Patienten der Normoglykämiegruppe. Hinsichtlich der Insulinmenge bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Bekannte Risikofaktoren für eine Verschlechterung des postoperativen Verlaufs sind neben einer erhöhten intraoperativen Blutglukosekonzentration unter anderem auch Diabetes mellitus, Rauchen, Alkohol, ein hoher BMI sowie ein hohes Alter und das Geschlecht [45, 47, 48]. Darüber hinaus spielt auch die Operationsart eine Rolle [45, 96]. Die in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppen unterschieden sich hinsichtlich dieser Risikofaktoren signifikant im BMI, der Operationsart und -dauer. Patienten aus der Normoglykämiegruppe wiesen einen Mittelwert des BMI von $25,1 \text{ kg/m}^2$ im Gegensatz zu einem Mittelwert des BMI von $27,6 \text{ kg/m}^2$ in der Hyperglykämiegruppe. Laut der Klassifikation der World Health Organisation (WHO), wird bei einem BMI von größer 25 bis kleiner oder gleich 30 kg/m^2 von Übergewicht gesprochen und ab einem BMI von über 30 kg/m^2 von Fettleibigkeit [97]. Im Durchschnitt können die Patienten beider Gruppen demnach als übergewichtig eingestuft werden. Bei Patienten der Hyperglykämiegruppe überschritt der BMI jedoch durchschnittlich häufiger 30 kg/m^2 als bei Patienten der Vergleichsgruppe. Da vor allem ein BMI über 30 kg/m^2 als wichtiger Risikofaktor für postoperative Infektionen gilt [98, 99], ist eine zusätzliche Beeinflussung der postoperativen Infektionsrate durch den BMI in dieser Arbeit nicht auszuschließen.

Auch für die Operationsart und Operationsdauer konnten negative Einflüsse für das Auftreten postoperativer Infektionen nachgewiesen werden [100-102]. Die in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppen unterschieden sich sowohl hinsichtlich der Operationsart als auch der Operationsdauer signifikant voneinander ($p \leq 0,05$). Eine negative Beeinflussung der postoperativen Infektionsrate durch die Art und Dauer der Operation kann daher in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden.

Um mögliche Confounder für den Risikofaktor Blutglukose auszuschließen, wurden diese für die vorliegende Arbeit in einem binären Regressionsmodell untersucht. Zunächst wurde eine Reg-

ression lediglich für Blutglukose sowie Alter und Geschlecht durchgeführt. Hierbei zeigten Alter und Geschlecht keine wesentliche Erhöhung des Infektionsrisikos. Die Blutglukose zeigte mit einer OR von 2,8 (95% CI (1,2 - 6,9)) ein deutlich erhöhtes Risiko, postoperative Infektionen zu entwickeln. Nach Adjustierung auf alle Risikofaktoren stellte Alkohol mit einer OR von 13,3 (95% CI(1,6 - 110,6)) das größte Risiko für das Auftreten postoperativer Infektionen dar, während das Infektionsrisiko für den Risikofaktor Blutglukose mit einer OR von 3,9 (95% CI(1,0 - 15,0)) nicht wesentlich anstieg. Die Adjustierung auf alle Risikofaktoren umfasste mit 83 Patienten insgesamt eine kleinere Stichprobe als die vorangegangene Regression mit 152 Patienten, die neben Blutglukose lediglich Alter und Geschlecht beinhaltete. In der Regression mit mehreren Risikofaktoren könnte ein stärkerer Einfluss des Alkohols gegenüber der Blutglukose neben einer Beeinflussung der Variablen untereinander daher auch in der Größe der Stichprobe begründet sein. Insgesamt ist jedoch auch zu beachten, dass in dieser Arbeit nur wenige Patienten AUDIT positiv und damit schädlich Alkohol konsumierend waren ($n = 7$). Eine zusätzliche Beeinflussung der postoperativen Infektionsrate durch schädlichen Alkoholkonsum kann in dieser Arbeit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dennoch ist das Ergebnis der binär logistischen Regression insgesamt dahingehend zu interpretieren, dass die Blutglukose trotz des Vorliegens weiterer bekannter Risikofaktoren und dem Confounder Alkohol einen ernstzunehmenden Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Infektionen darstellt.

Das Vorliegen von internistischen Komorbiditäten gilt als weiterer Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen [49]. In dieser Arbeit wiesen Patienten der Hyperglykämiegruppe signifikant häufiger eine Lebererkrankung als Komorbidität auf, verglichen mit Patienten Normoglykämiegruppe. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass bei Patienten, bei denen als Komorbidität eine Lebererkrankung vorliegt, beispielsweise eine kurzfristige oder dauerhafte postoperative Leberinsuffizienz auftreten kann, die mit einer Infektion und anderen postoperativen Komplikationen assoziiert ist und lebensbedrohlich sein kann [49]. Das signifikant häufigere Auftreten postoperativer Infektionen in der Hyperglykämiegruppe könnte demnach auch auf das signifikant häufigere Vorliegen einer Lebererkrankung als Komorbidität zurückgeführt werden. Der Einfluss des Vorliegens einer Komorbidität als möglichen weiteren Risikofaktor ist für diese Arbeit jedoch kritisch zu bewerten, da diese vom Patienten selbst angegeben wurden und somit rein subjektiv sind. Darüber hinaus wurde nur allgemein nach dem Vorliegen von Lebererkrankungen gefragt und nicht genau nach deren Art. Es ist zudem anzumer-

ken, dass aus der Angabe des Patienten nicht hervor ging, ob es sich um eine akute oder chronische Erkrankung handelt. Chronische, klinisch stabile sowie gut therapierbare Krankheiten stellen in der Regel keinen besonderen Risikofaktor dar [49]. Da es sich in beiden Gruppen, unabhängig von den Komorbiditäten, um ASA III und IV klassifizierte Risikopatienten handelt, spielen Unterschiede in der zugrunde liegenden Komorbidität vermutlich eher eine untergeordnete Rolle.

Perioperativ erhöhte Blutglukosewerte gehen mit einer gesteigerten postoperativen Mortalität sowie einem gehäuften Auftreten postoperativer Infektionen einher [16-23]. Untersuchungen an kardiochirurgischen Patienten sowie an Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen hatten, lieferten bereits Hinweise darauf, dass eine schlecht kontrollierte intraoperative Hyperglykämie ebenfalls mit einem schlechteren postoperativen Verlauf assoziiert ist [19]. Ouattara et al. fanden eine signifikant höhere Morbidität bei Patienten mit einem kardiochirurgischen Eingriff und einer schlecht kontrollierten intraoperativen Blutglukosekonzentration [19]. Diese Einschätzung wird unterstützt von der Arbeitsgruppe um Gandhi et al., die zusätzlich eine Beziehung zwischen der intraoperativen Blutglukosekonzentration und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen zeigen konnten [38]. Von dem in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektiv entwickelten 26% von insgesamt 53 Patienten in der Hyperglykämiegruppe postoperative Infektionen, im Gegensatz zu 11% von insgesamt 99 Patienten in der Normoglykämiegruppe. Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie entwickelten somit signifikant häufiger postoperative Infektionen als Patienten ihrer Vergleichsgruppe ($p \leq 0,05$). Darüber hinaus konnte in dieser Arbeit, wie auch in denen anderer Arbeitsgruppen, ein Zusammenhang zwischen einer intraoperativen Hyperglykämie und einer signifikant längeren Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation sowie eine signifikant höhere Mortalität gezeigt werden [20, 54, 69].

Kritisch anzumerken ist jedoch, dass das Vorliegen einer intraoperativen Hyperglykämie auch Zeichen eines höheren intraoperativen Stressmetabolismus bzw. Ausdruck eines schwereren Krankheitsbildes sein kann [28]. Diese beiden Aspekte können mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von postoperativen Infektionen einhergehen, z. B. durch eine reduzierte monozytäre HLA-DR Expression [66]. In dieser Arbeit wiesen Patienten der Hyperglykämiegruppe eine signifikant längere Operationsdauer sowie ein signifikant häufigeres Vorliegen einer Hypertonie und Lebererkrankung im Gegensatz zu Patienten der Vergleichsgruppe auf. Dieser Sachverhalt

könnte für einen höheren intraoperativen Stress in dieser Gruppe sprechen. Es lässt sich jedoch festhalten, dass Patienten beider Gruppen, die im postoperativen Verlauf Infektionen entwickelten, keine signifikanten Unterschiede bezüglich der HLA-DR Expression aufwiesen. Daraus lässt sich ableiten, dass durch höheren intraoperativen Stress bedingte, postoperative Infektionen in dieser Arbeit vermutlich eher eine untergeordnete Rolle gespielt haben.

5.2 Monozytenfunktion

Verminderte Werte der HLA-DR Expression auf Monozyten sind mit einem erhöhten Auftreten von Infektionen und einer Zunahme der Mortalität bei kritisch kranken Patienten assoziiert [52, 56, 58, 67]. Die HLA-DR Expression als Ausdruck der Monozytenfunktion könnte daher einen potentiellen Angriffspunkt für eine intraoperative Hyperglykämie darstellen und somit eine negative Beeinflussung des Immunsystems durch hohe Blutglukosekonzentrationen widerspiegeln [20]. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit, die möglichen zellulären Mechanismen einer intraoperativen Hyperglykämie anhand der Untersuchung der Monozytenfunktion näher zu untersuchen.

Operative Traumen beeinflussen die Monozytenfunktion negativ und führen zu einer Verminderung ihrer Reaktionsfähigkeit. Eine adäquate prä- und postoperative Monozytenfunktion ist mit einem komplikationslosen postoperativen Verlauf korreliert. Haupt et al. fanden nach operativen Traumen eine verminderte monozytäre HLA-DR Expression [65]. Auch Kawasaki et al. konnten eine Verminderung der HLA-DR Expression von Monozyten bereits zwei Stunden nach Beginn der Operation dokumentieren [8]. In dieser Arbeit konnte ebenfalls ein postoperativer Abfall der HLA-DR Expression in beiden Patientengruppen nachgewiesen werden, wobei sich eine signifikant niedrigere HLA-DR Expression in der Hyperglykämiegruppe im Gegensatz zur Vergleichsgruppe zeigte. Eine intraoperative Blutglukosekonzentration von größer oder gleich 140 mg/dl war somit signifikant mit einem Abfall der HLA-DR Expression assoziiert.

Diese Ergebnisse führten zu der Annahme, dass eine verminderte postoperative HLA-DR Expression der Monozyten, hervorgerufen durch eine intraoperative Hyperglykämie, mit einem schlechteren postoperativen Verlauf assoziiert ist [20, 103]. Turina et al. setzten in ihrer experimentellen Studie 20 Blutproben gesunder Probanden unterschiedlichen Blutglukose- und Insulinkonzentrationen aus. Um die klinische Relevanz dieses experimentellen Ansatzes weiter zu

untersuchen wurde zusätzlich eine prospektive klinische Studie mit 5285 chirurgischen Patienten in Kentucky durchgeführt. Das Ergebnis zeigte eine signifikante Verminderung der HLA-DR Expression sowohl 24 Stunden nach einer Exposition gegenüber hohen Blutglukosekonzentrationen (400 mg/dl) als auch gegenüber hohen Insulinkonzentrationen (100 μ U/ml). In insgesamt 21% der kardialen Patienten und in 31% der diabetischen Patienten mit einem großen operativen Eingriff überstieg die Blutglukosekonzentration 200 mg/dl, was mit einer signifikant höheren Mortalitäts- und postoperativen Komplikationsrate assoziiert war [20]. Auch Wasmuth et al. konnten einen Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie bei Einweisung auf eine Intensivstation und einer erhöhten Mortalität dieser Patienten aufzeigen [103].

Im Unterschied zu den Ergebnissen von Turina et al. konnte die Vermutung einer negativen Beeinflussung der HLA-DR Expression durch eine intraoperative Hyperglykämie mit anschließendem Anstieg postoperativer Infektionen in dieser Arbeit nicht ausreichend bestätigt werden. Obwohl die isolierte Untersuchung des Einfluss der intraoperativen Blutglukosekonzentration auf die HLA-DR Expression eine signifikant niedrigere HLA-DR Expression bei Patienten mit einer Hyperglykämie zeigte, ergab die Untersuchung der HLA-DR Expression der beiden Patientengruppen im Hinblick auf das Auftreten oder Nichtauftreten postoperativer Infektionen lediglich für Patienten ohne postoperative Infektionen signifikante Unterschiede in der HLA-DR Expression. Bezüglich des Auftretens postoperativer Infektionen zeigten beide Patientengruppen eine nicht signifikante Abnahme der HLA-DR Expression. Möglicherweise können die von Turina et al. aus der experimentellen Untersuchung gewonnenen Ergebnisse aber nicht ohne weiteres auf die gleichzeitig von ihnen durchgeführte klinische Studie mit chirurgischen Patienten übertragen werden. Der experimentelle Teil der Studie zur Untersuchung der HLA-DR Expression wurde lediglich an Blutproben durchgeführt, wohingegen der Einfluss einer Hyperglykämie auf das Auftreten von postoperativen Infektionen im Rahmen einer klinischen Studie an chirurgischen Patienten untersucht wurde. Die Ergebnisse beider Untersuchungen führten bei Turina et al. zu der Schlussfolgerung, dass eine Hyperglykämie mit einer signifikanten Verminderung der HLA-DR Expression assoziiert ist und diese wiederum mit einer erhöhten Rate an Komplikationen und Mortalität bei kritisch kranken Patienten korreliert [20].

Unterschiede bezüglich der Ergebnisse von Turina et al. und dieser Arbeit könnten neben dem experimentellen Ansatz der Untersuchung der HLA-DR Expression auch in der Auswahl des

Patientenkollektives begründet liegen. So untersuchten Turina et al. die Blutproben von lediglich 20 gesunden, nicht diabetischen Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 28,7 Jahren hinsichtlich ihrer HLA-DR Expression bei Blutglukosekonzentrationen von 100 oder 400 mg/dl hinsichtlich ihrer HLA-DR Expression. Dahingegen handelte es sich bei den untersuchten Patienten dieser Arbeit vor allem um Risikopatienten mit einem höheren durchschnittlichen Alter (63,9 in der Normoglykämiegruppe und 64,7 in der Hyperglykämiegruppe) und einer beurteilten Blutglukosekonzentration von kleiner oder größer 140 mg/dl. Weiterhin wurde in dieser Arbeit der gesamte perioperative Verlauf der HLA-DR Expression nach LPS Stimulation untersucht, um so mögliche Rückschlüsse auf eine Beeinflussung durch die intraoperative Blutglukosekonzentration ziehen zu können.

Zu bedenken ist jedoch, dass die niedrigere HLA-DR Expression auch in dieser Arbeit durch Confounder beeinflusst worden sein könnte. Eine tendenziell niedrigere HLA-DR Expression in der Hyperglykämiegruppe könnte somit auch durch eine signifikant häufigere Insulingabe in dieser Gruppe verursacht worden sein. Gesunde, nichtdiabetische Männer zeigten als Antwort auf ein zweistündiges normoglykämisches, hyperinsulinämes Milieu eine verminderte HLA-DR Expression [104]. Über die Hemmung des pro-inflammatorischen intrazellulären Nuklear Faktor kappa B (NF- κ B), welcher essentiell für die HLA-DR vermittelte Antwort auf LPS ist, kann Insulin noch zusätzlich zu einer Verminderung der HLA-DR Expression beitragen [105]. Die in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppen unterschieden sich signifikant bezüglich der intraoperativen Insulingabe. Patienten der Hyperglykämiegruppe erhielten signifikant häufiger Insulin als Patienten der Normoglykämiegruppe. Eine tendenziell niedrigere HLA-DR Expression in der Hyperglykämiegruppe könnte somit auch durch die intraoperative Insulingabe beeinflusst worden sein. Hinsichtlich der Insulindosis zeigten die Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede.

Des Weiteren ist die Intensität des Abfalls der HLA-DR Expression auch von der Art der Operation abhängig [106]. Unabhängig von der Operationsart kommt es bereits wenige Stunden nach einer Operation zum Abfall der HLA-DR Expression [8], dennoch unterscheiden sich die in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppen bezüglich der Operationsart signifikant voneinander. Eine zusätzliche negative Beeinflussung der HLA-DR Expression in der Gruppe mit einer intraoperativen Hyperglykämie und einem daraus resultierenden stärkeren Abfall der HLA-DR Ex-

pression könnte demzufolge auch durch Unterschiede in der Operationsart hervorgerufen worden sein.

Letztendlich könnte die Größe des untersuchten Patientenkollektives (n=152) einen weiteren Grund für Unterschiede in der HLA-DR Expression darstellen. In der Gruppe mit einer intraoperativen Hyperglykämie konnte eine signifikant niedrigere HLA-DR Expression gefunden werden. Bei zusätzlicher Untersuchung von Patienten mit und ohne postoperative Infektionen konnten demgegenüber jedoch keine signifikanten Unterschiede in der HLA-DR Expression mehr gezeigt werden. Dieser Sachverhalt sollte daher erneut an einer größeren Patientenfallzahl prospektiv validiert werden.

Neben einer verringerten HLA-DR Expression gilt auch eine veränderte LPS stimulierte *ex vivo* Sekretion der Monokine, TNF α und IL-10 als Zeichen einer verminderten Monozytenfunktion [107]. Daher war es ein weiteres Ziel dieser Arbeit die *ex vivo* Sekretion dieser Monokine zu beurteilen und somit die Monozytenfunktion weiter zu evaluieren.

Die Ansprechbarkeit des Blutes auf eine *ex vivo* Stimulation mit LPS ist ein wichtiger Indikator für die Leukozytenfunktion. Die Bestimmung der Zytokinproduktion von LPS stimulierten Blutproben stellt somit den Versuch dar, den Immunstatus von Patienten besser einzuschätzen [108]. Deshalb wurde in dieser Arbeit die LPS stimulierte *ex vivo* Ansprechbarkeit von Monozyten als standardisiertes Verfahren genutzt, um den immunologischen Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie näher zu untersuchen.

Eine verminderte Fähigkeit der Monozyten TNF α als Antwort auf eine Stimulation mit LPS zu bilden, konnte bislang vor allem bei Patienten mit Sepsis oder nach großen operativen Eingriffen gezeigt werden [75, 109]. In dieser Arbeit zeigte die Untersuchung der LPS stimulierten *ex vivo* Sekretion von TNF α und IL-10 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen. Hinsichtlich der Blutglukosekonzentration zeigte sich für Patienten der Hyperglykämiegruppe eine tendenziell niedrigere *ex vivo* Sekretion von TNF α und eine tendenziell höhere *ex vivo* Sekretion von IL-10 im Gegensatz zur Vergleichsgruppe. Diese Tendenz steht im Einklang mit den Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen. Reikeras et al. zeigten eine verminderte Fähigkeit der LPS stimulierten *ex vivo* Sekretion von TNF α bei Patienten nach großen orthopädi-

schen Operationen [70]. Wasmuth et al. konnten eine verminderte *ex vivo* Sekretion von TNF α bei Patienten mit Hyperglykämie bei Aufnahme auf die Intensivstation nachweisen [103]. Obwohl TNF α eine entscheidende Rolle für die Aufrechterhaltung einer normalen Funktion des Immunsystems spielt und eine Unfähigkeit TNF α zu produzieren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Infektionen assoziiert ist [76], konnten in dieser Arbeit diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Patienten hinsichtlich postoperativer Infektionen zeigte keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit und ohne Infektionen. Auffällig war lediglich, dass Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie und postoperativen Infektionen die tendenziell niedrigste *ex vivo* Sekretion von TNF α am ersten postoperativen Tag zeigten.

Untersuchungen der *ex vivo* Stimulation von Monozyten von schwer verletzten Patienten haben eine Verminderung der Fähigkeit zur Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie zum Beispiel TNF α gezeigt [78, 110]. Hohe Spiegel des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 könnten noch zusätzlich zu dieser Verminderung als eine Art kompensatorischer Mechanismus beitragen, um eine überschießende initiale Immunantwort zu verhindern [75]. Es wird jedoch auch angenommen, dass IL-10 potentiell für die Entstehung eines anti-inflammatorischen Response Syndroms verantwortlich sein könnte, da es die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen sowohl *in vivo* als auch *in vitro* stark hemmt [111, 112]. IL-10 hemmt dabei unter anderem die Phagozytose, welche essentiell für eine adäquate Immunantwort auf eindringende Mikroorganismen ist. Vorangegangene Studien zeigten eine Assoziation zwischen der IL-10 Sekretion und einer verminderten HLA-DR Expression auf Monozyten bei Patienten nach Operationen sowie kritisch kranken Patienten [113, 114]. Erhöhte Spiegel von IL-10 im Plasma 10 Tage nach einem Trauma waren mit dem Auftreten von Sepsis assoziiert [113].

Die in dieser Arbeit untersuchte LPS stimulierte *ex vivo* Sekretion von IL-10 zeigte hinsichtlich postoperativer Infektionen keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit und ohne Infektionen. Für Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie, die postoperative Infektionen entwickelten, zeigte sich eine tendenziell niedrigere *ex vivo* Sekretion von IL-10 als für solche Patienten, die zwar ebenfalls eine intraoperative Hyperglykämie hatten, im postoperativen Verlauf jedoch keine Infektionen entwickelten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Untersuchung von Reikeras et al. die bei Patienten nach großen orthopädischen Operationen ebenfalls

keine signifikanten Veränderungen in der LPS stimulierten *ex vivo* Sekretion von IL-10 am ersten postoperativen Tag nachweisen konnten. Im Gegensatz zu dieser Arbeit untersuchten Reikeras et al. noch zusätzlich die *ex vivo* Sekretion am sechsten postoperativen Tag und stellten einerseits eine signifikant niedrigere *ex vivo* Sekretion von TNF α und IL-10 andererseits auch eine signifikant höhere Monozytenzahl im Blut der Patienten fest. Daraus schlossen sie, eine erhöhte *ex vivo* Sekretion von IL-10 stelle eine der Hauptursachen für eine verminderte Monozytenfunktion nach muskuloskeletalen Verletzungen dar [115]. Unterschiede in der untersuchten *ex vivo* Sekretion von IL-10 zwischen dieser Arbeit und der Untersuchung von Reikeras et al. könnten der Größe des untersuchten Patientenkollektivs zugrunde liegen. Reikeras et al. untersuchten insgesamt lediglich 7 Patienten mit den ASA Klassen I und II. Neben Unterschieden bezüglich der patientenspezifischen Risikofaktoren könnte für beide Monokine eine zu geringe Patientenzahl oder ein zu kurzer Untersuchungszeitraum des postoperativen Verlaufs ursächlich für eine mangelnde Nachweisbarkeit der Beeinflussung der *ex vivo* Sekretion von TNF α und IL-10 durch eine intraoperative Hyperglykämie sein.

5.3 Limitationen der Studie

Für die Erfassung der intraoperativen Blutglukosekonzentrationen wurden retrospektiv Narkoseprotokolle der Patienten ausgewertet. Die Qualität der dabei erhobenen Blutglukosekonzentrationen war daher abhängig von der Genauigkeit der intraoperativen Dokumentation durch den Anästhesisten. Für die einzelnen Patienten lagen unterschiedlich viele intraoperativ dokumentierte Blutglukosekonzentrationen vor.

In dieser Arbeit haben wir uns für die Beurteilung der HLA-DR Expression sowie der Monokine TNF α und IL-10 auf die frühe postoperative Phase beschränkt. Da die Erfassung dieser immunologischen Parameter am ersten postoperativen Tag für alle Patienten abgeschlossen war, konnten mögliche Veränderungen in der Expression von HLA-DR und IL-10 über den ersten postoperativen Tag hinaus nicht mehr erfasst werden.

Darüber hinaus muss genannt werden, dass die einzelnen Komorbiditäten die mittels eines Fragebogens erfasst wurden, vom Patienten selbst ausgefüllt wurden. Die ausgefüllten Fragebögen wurden von den behandelnden Ärzten nicht auf die Richtigkeit der angegebenen Komorbiditäten

überprüft. Fehler bezüglich der Angabe von Komorbiditäten können in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten darüber hinaus auch durch die Größe des Patientenkollektivs beeinflusst worden sein. Um die Ergebnisse dieser Arbeit weiter evaluieren zu können, sind in Zukunft zusätzliche klinische Studien mit einer größeren Fallzahl notwendig.

5.4 Schlussfolgerung

Diese Arbeit hat gezeigt, dass eine intraoperative Hyperglykämie mit einer signifikant höheren postoperativen Infektionsrate in Zusammenhang steht. Die intraoperative Blutglukosekonzentration stellte hierbei einen wichtigen Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Infektionen bei Risikopatienten dar. Eine gleichzeitige Veränderung der Monozytenfunktion konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden. Die Untersuchung der HLA-DR Expression ergab zwar Unterschiede bezüglich der beiden Patientengruppen mit einer signifikant niedrigeren HLA-DR Expression für Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie, die gleichzeitige Assoziation mit postoperativen Infektionen konnte jedoch nicht belegt werden.

Die zusätzliche Untersuchung der Monokine TNF α und IL-10 ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, sondern zeigte lediglich Tendenzen an. Ein prognostischer Einfluss dieser Parameter kann daher unter Umständen nur in größeren Studien mit einer längerfristigen Untersuchung des postoperativen Verlaufs, über den ersten postoperativen Tag hinaus, adäquat untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Obwohl das Vorliegen einer intraoperativen Hyperglykämie ein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen darstellt, existieren bislang nur wenige Untersuchungen, die den Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie näher evaluiert haben. Daneben beeinflusst auch die Monozytenfunktion die postoperative Infektions-, Genesungs- und Mortalitätsrate. Eine verminderte HLA-DR-Expression spricht neben einer verminderten *ex vivo* Sekretion der Monokine TNF α und IL-10 für eine monozytäre Deaktivierung.

Das Ziel dieser Studie bestand darin, den Einfluss der intraoperativen Blutglukosekonzentration zum einen auf die Entwicklung von postoperativen Infektionen näher zu untersuchen und zum anderen auf die Monozytenfunktion.

Die Studie wurde als prospektive Observationsstudie durchgeführt. Insgesamt wurden 152 Patienten mit einem elektiven operativen Eingriff und den Narkoserisikoklassen ASA III oder IV auf das Auftreten postoperativer Infektionen beobachtet. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand des Median aller intraoperativ dokumentierten Blutglukosekonzentrationen von kleiner und größer oder gleich 140 mg/dl. Präoperativ, postoperativ und am ersten postoperativen Tag erfolgte die Bestimmung der HLA-DR Expression, sowie der Monokine TNF α und IL-10. Postoperative Infektionen wurden mittels CDC Kriterien dokumentiert.

Im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Patienten der Hyperglykämiegruppe signifikant häufiger postoperative Infektionen als Patienten der Normoglykämiegruppe. Eine Blutglukosekonzentration von größer oder gleich 140 mg/dl verglichen mit kleiner 140 mg/dl stellte in dieser Arbeit unabhängig von anderen Faktoren ein signifikant erhöhtes Risiko dar, postoperative Infektionen zu entwickeln. Bezüglich der HLA-DR Expression sowie der LPS stimulierten *ex vivo* Sekretion von TNF α und IL-10 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie haben ein signifikant höheres Risiko, postoperative Infektionen zu entwickeln. Für die betroffenen Patienten zeigt sich eine signifikant längere Krankenhausverweildauer, ITS-Behandlung sowie eine signifikant höhere Mortalität. Aufgrund der geringen Gefahr von Nebenwirkungen (wie z.B. Hypoglykämien, Hypokaliämien

oder eine Insulinüberdosierung) unter kontrollierten intraoperativen Bedingungen ist die Einstellung der intraoperativen Blutglukosekonzentration unter 140 mg/dl empfehlenswert. Aufgrund der Bedeutsamkeit der Ergebnisse, die dieser Studie zugrunde liegen, erfolgte am 15.12.2007 bereits die Einführung eines neuen SOP (Standard Operating Procedure) in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der medizinischen Fakultät Charité. Dieses SOP beinhaltet die Empfehlung einer intraoperativen Blutglukoseeinstellung zwischen 80 bis 130 mg/dl. Zur weiteren Beurteilung der intraoperativen Blutglukosekonzentration sind in Zukunft zusätzliche prospektive Untersuchungen notwendig.

Literaturverzeichnis

1. *Statistisches Bundesamt.* (Accessed April 5, 2008, at <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/GesundheitszustandRisiken/Content75/DRGInfo,templateId=renderPrint.psml>)
2. Gastmeier P. and Geffers C., *Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? Eine Schätzung für das Jahr 2006.* DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift 2008. **133**(21): p. 1111-1115.
3. Panknin H.-Th., *Die Kosten postoperativer Infektionen in der Chirurgie.* HARTMANN WundForum, 2007. **3**: p. 17-18.
4. Herwaldt LA, *A prospective study of outcomes, healthcare resource utilization, and costs associated with postoperative nosocomial infections.* Infect Control Hosp Epidemiol 2006. **27**: p. 1291-1298.
5. Klava, A., et al., *Monocyte activation after open and laparoscopic surgery.* Br J Surg, 1997. **84**(8): p. 1152-6.
6. Lennard, T.W., et al., *The influence of surgical operations on components of the human immune system.* Br J Surg, 1985. **72**(10): p. 771-6.
7. Guillou, P.J., *Biological variation in the development of sepsis after surgery or trauma.* Lancet, 1993. **342**(8865): p. 217-20.
8. Kawasaki, T., et al., *Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery.* Anesth Analg, 2001. **92**(5): p. 1322-6.
9. Decker, D., et al., *Abdominal surgical interventions: local and systemic consequences for the immune system--a prospective study on elective gastrointestinal surgery.* J Surg Res, 2005. **126**(1): p. 12-8.
10. Flohe, S., et al., *Influence of surgical intervention in the immune response of severely injured patients.* Intensive Care Med, 2004. **30**(1): p. 96-102.
11. Christou, N.V., et al., *Postoperative depression of host resistance: determinants and effect of peripheral protein-sparing therapy.* Surgery, 1982. **92**(4): p. 786-92.
12. McLoughlin, G.A., et al., *Correlation between anergy and a circulating immunosuppressive factor following major surgical trauma.* Ann Surg, 1979. **190**(3): p. 297-304.
13. Waydhas, C., et al., *Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, and late multiple organ failure.* J Trauma, 1996. **40**(4): p. 624-30; discussion 630-1.

14. Volk, T., et al., *Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery*. Cytokine, 2003. **24**(6): p. 237-43.
15. Bastian, D., et al., *Immune modulation after total hip surgery. A prospective ex vivo study*. Eur Surg Res, 2007. **39**(5): p. 296-302.
16. Bochicchio, G.V., et al., *Admission preoperative glucose is predictive of morbidity and mortality in trauma patients who require immediate operative intervention*. Am Surg, 2005. **71**(2): p. 171-4.
17. Ammori, J.B., et al., *Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation*. J Surg Res, 2007. **140**(2): p. 227-33.
18. Gale, S.C., et al., *Poor glycemic control is associated with increased mortality in critically ill trauma patients*. Am Surg, 2007. **73**(5): p. 454-60.
19. Ouattara, A., et al., *Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients*. Anesthesiology, 2005. **103**(4): p. 687-94.
20. Turina, M., et al., *Short-term hyperglycemia in surgical patients and a study of related cellular mechanisms*. Ann Surg, 2006. **243**(6): p. 845-51; discussion 851-3.
21. Laird, A.M., et al., *Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients*. J Trauma, 2004. **56**(5): p. 1058-62.
22. Yendamuri, S., G.J. Fulda, and G.H. Tinkoff, *Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma*. J Trauma, 2003. **55**(1): p. 33-8.
23. Umpierrez, G.E., et al., *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(3): p. 978-82.
24. Butler, S.O., I.F. Btaiche, and C. Alaniz, *Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients*. Pharmacotherapy, 2005. **25**(7): p. 963-76.
25. Knapke, C.M., J.P. Owens, and J.M. Mirtallo, *Management of glucose abnormalities in patients receiving total parenteral nutrition*. Clin Pharm, 1989. **8**(2): p. 136-44.
26. Mizock, B.A., *Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001. **15**(4): p. 533-51.
27. Wolfe, R.R., *Carbohydrate metabolism in the critically ill patient. Implications for nutritional support*. Crit Care Clin, 1987. **3**(1): p. 11-24.
28. McCowen, K.C., A. Malhotra, and B.R. Bistrian, *Stress-induced hyperglycemia*. Crit Care Clin, 2001. **17**(1): p. 107-24.

29. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1359-67.
30. Esposito, K., et al., *Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress*. Circulation, 2002. **106**(16): p. 2067-72.
31. Kim, S.H., et al., *Effects of acute hyperglycemia on endothelium-dependent vasodilation in patients with diabetes mellitus or impaired glucose metabolism*. Endothelium, 2003. **10**(2): p. 65-70.
32. Geerlings, S.E. and A.I. Hoepelman, *Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM)*. FEMS Immunol Med Microbiol, 1999. **26**(3-4): p. 259-65.
33. Ceriello, A., et al., *Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment*. Diabetes, 2004. **53**(3): p. 701-10.
34. Black, C.T., P.J. Hennessey, and R.J. Andrassy, *Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin*. J Trauma, 1990. **30**(7): p. 830-2; discussion 832-3.
35. Hostetter, M.K., *Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and Candida albicans*. Diabetes, 1990. **39**(3): p. 271-5.
36. Zerr, K.J., et al., *Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**(2): p. 356-61.
37. Furnary, A.P., et al., *Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures*. Ann Thorac Surg, 1999. **67**(2): p. 352-60; discussion 360-2.
38. Gandhi, G.Y., et al., *Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(7): p. 862-6.
39. Lange, M.P., M.S. Dahn, and L.A. Jacobs, *The significance of hyperglycemia after injury*. Heart Lung, 1985. **14**(5): p. 470-2.
40. Finney, S.J., et al., *Glucose control and mortality in critically ill patients*. Jama, 2003. **290**(15): p. 2041-7.
41. Krinsley, J.S., *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin Proc, 2004. **79**(8): p. 992-1000.
42. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm*. Diabetes, 2006. **55**(11): p. 3151-9.
43. Pomposelli, J.J., et al., *Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1998. **22**(2): p. 77-81.

44. Golden, S.H., et al., *Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(9): p. 1408-14.
45. Wacha, H., [*Wound infections in abdominal surgery: aetiology, risk factors, antibiotic prophylaxis*]. *Zentralbl Chir*, 2007. **132**(5): p. 400-10.
46. Spies, C., et al., *Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001. **25**(5 Suppl ISBRA): p. 164S-170S.
47. Theadom, A. and M. Cropley, *Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review*. *Tob Control*, 2006. **15**(5): p. 352-8.
48. Patel, N., et al., *Obesity and spine surgery: relation to perioperative complications*. *J Neurosurg Spine*, 2007. **6**(4): p. 291-7.
49. Rädle, J., *Operative Risk in Patients with Liver and Gastrointestinal Diseases 2007*. **104**(26): p. A-1914/ B-1691/ C-1627.
50. Makary, M.A., et al., *Pancreaticoduodenectomy in the very elderly*. *J Gastrointest Surg*, 2006. **10**(3): p. 347-56.
51. Woodfield, J.C., et al., *American Society of Anesthesiologists classification of physical status as a predictor of wound infection*. *ANZ J Surg*, 2007. **77**(9): p. 738-41.
52. Lekkou, A., et al., *Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections*. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004. **11**(1): p. 161-7.
53. Perry, S.E., et al., *Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis?* *Intensive Care Med*, 2003. **29**(8): p. 1245-52.
54. Cheadle, W.G., et al., *HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection*. *Am J Surg*, 1991. **161**(6): p. 639-45.
55. Cheadle, W.G., *The human leukocyte antigens and their relationship to infection*. *Am J Surg*, 1993. **165**(2A Suppl): p. 75S-81S.
56. Ditschkowski, M., et al., *HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma*. *Ann Surg*, 1999. **229**(2): p. 246-54.
57. Sachse, C., et al., *Association between reduced human leukocyte antigen (HLA)-DR expression on blood monocytes and increased plasma level of interleukin-10 in patients with severe burns*. *Clin Chem Lab Med*, 1999. **37**(3): p. 193-8.
58. Docke, W.D., et al., *Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment*. *Nat Med*, 1997. **3**(6): p. 678-81.

59. Volk, H.D., et al., *Alterations in function and phenotype of monocytes from patients with septic disease--predictive value and new therapeutic strategies*. Behring Inst Mitt, 1991(88): p. 208-15.
60. Hershman, M.J., et al., *Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient*. Br J Surg, 1990. **77**(2): p. 204-7.
61. Faist, E., et al., *Alteration of monocyte function following major injury*. Arch Surg, 1988. **123**(3): p. 287-92.
62. Shirakawa, F., U. Yamashita, and H. Suzuki, *Decrease in HLA-DR-positive monocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE)*. J Immunol, 1985. **134**(6): p. 3560-2.
63. Heagy, W., et al., *Decreased expression of human class II antigens on monocytes from patients with acquired immune deficiency syndrome. Increased expression with interferon-gamma*. J Clin Invest, 1984. **74**(6): p. 2089-96.
64. Meakins, J.L., et al., *Delayed hypersensitivity: indicator of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma*. Ann Surg, 1977. **186**(3): p. 241-50.
65. Haupt, W., et al., *Monocyte function before and after surgical trauma*. Dig Surg, 1998. **15**(2): p. 102-4.
66. Wakefield, C.H., et al., *Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery*. Br J Surg, 1993. **80**(2): p. 205-9.
67. Ayala, A., M.M. Perrin, and I.H. Chaudry, *Defective macrophage antigen presentation following haemorrhage is associated with the loss of MHC class II (Ia) antigens*. Immunology, 1990. **70**(1): p. 33-9.
68. Turina, M., D.E. Fry, and H.C. Polk, Jr., *Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects*. Crit Care Med, 2005. **33**(7): p. 1624-33.
69. Ceriello, A., et al., *Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2007. **30**(3): p. 649-54.
70. Reikeras, O., et al., *Postoperative serum attenuates LPS-induced release of TNF-alpha in orthopaedic surgery*. J Orthop Res, 2007. **25**(10): p. 1395-400.
71. de Waal Malefyt, R., et al., *Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes*. J Exp Med, 1991. **174**(5): p. 1209-20.
72. Hall, R.I., M.S. Smith, and G. Rocker, *The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations*. Anesth Analg, 1997. **85**(4): p. 766-82.

73. Duggan, E., et al., *Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene expression in peripheral blood mononuclear cells after cardiac surgery*. Crit Care Med, 2006. **34**(8): p. 2134-9.
74. Goldie, A.S., et al., *Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group*. Jama, 1995. **274**(2): p. 172-7.
75. Munoz, C., et al., *Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis*. J Clin Invest, 1991. **88**(5): p. 1747-54.
76. Angele, M.K., et al., *Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis*. Arch Surg, 1997. **132**(11): p. 1207-14.
77. Fabian, T.C., et al., *Reduced tumor necrosis factor production in endotoxin-spiked whole blood after trauma: experimental results and clinical correlation*. Surgery, 1995. **118**(1): p. 63-72.
78. Donnelly, T.J., et al., *Cytokine, complement, and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury*. Crit Care Med, 1994. **22**(5): p. 768-76.
79. Flohe, S., et al., *Sublethal hemorrhagic shock reduces tumor necrosis factor-alpha-producing capacity in different cell compartments*. Eur Cytokine Netw, 2000. **11**(3): p. 420-6.
80. Ibelgaufts, H., *IL-10*. Horst Ibelgaufts' COPE: Cytokines Online Pathfinder Encyclopaedia, 2002. (Accessed June 20, 2008, at <http://www.copewithcytokines.de>)
81. Gotlieb, W.H., et al., *Presence of interleukin 10 (IL-10) in the ascites of patients with ovarian and other intra-abdominal cancers*. Cytokine, 1992. **4**(5): p. 385-90.
82. Sander, M., et al., *Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections*. Intensive Care Med, 2002. **28**(3): p. 285-92.
83. Spies, C.D., et al., *Myocardial ischemia and cytokine response are associated with subsequent onset of infections after noncardiac surgery*. Anesth Analg, 2002. **95**(1): p. 9-18, table of contents.
84. *New Classification of Physical Status*. American Society of Anesthesiologists. Inc. Anesthesiology, 1963. **24**: p. 111.
85. ASA, *New classification of physical status*. Anesthesiology, 1963. **24**: p. 111.
86. Kip, M.J., et al., *New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a German university hospital*. Anesthesiology, 2008. **109**(2): p. 171-9.

87. Sander, M., et al., *[Alcohol use disorder: risks in anesthesia and intensive care medicine]*. Internist (Berl), 2006. **47**(4): p. 332, 334-6, 338, passim.
88. Saunders JB, A.O., Babor TF, de la Fuente JR, Grant M, *Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption–II*. Addiction 1993. **88**: p. 791–804.
89. Docke, W.D., et al., *Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study*. Clin Chem, 2005. **51**(12): p. 2341-7.
90. Strohmeyer, J.C., et al., *Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients*. Cytometry B Clin Cytom, 2003. **53**(1): p. 54-62.
91. Garner, J.S., et al., *[CDC definitions for nosocomial infections 1988]*. Z Arztl Fortbild (Jena), 1991. **85**(17): p. 818-27.
92. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(4): p. 388-416.
93. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 530-8.
94. Brunner, E., Langer, F., *Non-parametric variance analysis of longitudinal data*. München: R Oldenburg, 1999.
95. Hruska, L.A., et al., *Continuous insulin infusion reduces infectious complications in diabetics following coronary surgery*. J Card Surg, 2005. **20**(5): p. 403-7.
96. Spies, C.D., et al., *Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients*. Anesthesiology, 2004. **100**(5): p. 1088-100.
97. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. **916**: p. i-viii, 1-149, backcover.
98. Rahmanian, P.B., et al., *Impact of body mass index on early outcome and late survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting or valve surgery or both*. Am J Cardiol, 2007. **100**(11): p. 1702-8.
99. House, M.G., et al., *Preoperative Predictors for Complications after Pancreaticoduodenectomy: Impact of BMI and Body Fat Distribution*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(2): p. 270-8.
100. Garibaldi, R.A., et al., *Risk factors for postoperative pneumonia*. Am J Med, 1981. **70**(3): p. 677-80.

101. Medina, M., et al., *Risk factors of surgical wound infection in patients undergoing herniorrhaphy*. Eur J Surg, 1997. **163**(3): p. 191-8.
102. Culver, D.H., et al., *Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System*. Am J Med, 1991. **91**(3B): p. 152S-157S.
103. Wasmuth, H.E., et al., *Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor-alpha*. Crit Care Med, 2004. **32**(5): p. 1109-14.
104. Kappel, M., et al., *Immunological effects of a hyperinsulinaemic euglycaemic insulin clamp in healthy males*. Scand J Immunol, 1998. **47**(4): p. 363-8.
105. Dandona, P., et al., *Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(7): p. 3257-65.
106. Kono, K., T. Sekikawa, and Y. Matsumoto, *Influence of surgical stress on monocytes and complications of infection in patients with esophageal cancer--monocyte HLA-DR antigen expression and respiratory burst capacity*. J Surg Res, 1995. **58**(3): p. 275-80.
107. Woiciechowsky, C., et al., *Diminished monocytic HLA-DR expression and ex vivo cytokine secretion capacity in patients with glioblastoma: effect of tumor extirpation*. J Neuroimmunol, 1998. **84**(2): p. 164-71.
108. Majetschak, M., et al., *Regulation of whole blood tumor necrosis factor production upon endotoxin stimulation after severe blunt trauma*. J Trauma, 1997. **43**(6): p. 880-7.
109. Ertel, W., et al., *Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients*. Blood, 1995. **85**(5): p. 1341-7.
110. Meade, P., et al., *Temporal patterns of hemodynamics, oxygen transport, cytokine activity, and complement activity in the development of adult respiratory distress syndrome after severe injury*. J Trauma, 1994. **36**(5): p. 651-7.
111. Fiorentino, D.F., et al., *IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages*. J Immunol, 1991. **147**(11): p. 3815-22.
112. Bone, R.C., *Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS*. Crit Care Med, 1996. **24**(7): p. 1125-8.
113. Lyons, A., et al., *Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with a negative impact on resistance to infection*. Ann Surg, 1997. **226**(4): p. 450-8; discussion 458-60.

114. Giannoudis, P.V., et al., *Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis*. Intensive Care Med, 2000. **26**(8): p. 1076-81.
115. Reikeraas, O., et al., *Reduced capacity of whole blood leucocytes to express tumour necrosis factor-alpha and interleukin-10 following major orthopaedic surgery*. Eur Surg Res, 2005. **37**(4): p. 210-5.

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussschema zum Studiendesign	11
Abbildung 2: Einschlussbaum von Mai 2006 bis August 2007	13
Abbildung 3: Verteilung der Blutglukosekonzentrationen innerhalb der Patientengruppen. ...	26
Abbildung 4: Postoperative Infektionen (%) in den beiden Patientengruppen.	29
Abbildung 5: Prozentuale Anteile der Infektionsarten innerhalb der Patientengruppen. Normoglykämiegruppe (a) und Hyperglykämiegruppe (b).	30
Abbildung 6: Monozytäre HLA-DR Expression im Blut in Abhängigkeit vom Blutentnahmezeitpunkt für beide Gruppen separat dargestellt.	33
Abbildung 7: Perioperativer Verlauf der monozytären HLA-DR Expression im Blut, für Patienten mit (a) und ohne (b) postoperative Infektionen für beide Gruppen separat dargestellt.	34
Abbildung 8: LPS stimulierte ex vivo Sekretion von TNF α der beiden Patientengruppen, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme für beide Gruppen separat dargestellt.	36
Abbildung 9: LPS stimulierten ex vivo Sekretion von IL-10 in Abhängigkeit vom Blutentnahmezeitpunkt für beide Gruppen separat dargestellt.	36
Abbildung 10: Monozytäre ex vivo Sekretion von TNF α , für Patienten mit (a) und ohne (b) postoperative Infektionen für beide Gruppen separat dargestellt.....	38
Abbildung 11: Monozytäre ex vivo Sekretion von IL-10 für Patienten mit (a) und ohne (b) post- operative Infektionen für beide Gruppen separat dargestellt.	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Basischarakteristika.....	27
Tabelle 2: Operationsarten:	27
Tabelle 3: Komorbiditäten	28
Tabelle 4: Binäre logistische Regression (n=152)	31
Tabelle 5: Binäre logistische Regression (n = 83)	31
Tabelle 6: Gesamtdauer der Krankenhausbehandlung und Dauer der Behandlung auf der ITS ..	32

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt 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, Ihre geduldige und besonders umfassende Betreuung.

Des Weiteren danke ich meinen beiden Betreuern Dr. med. Felix Kork und Robin Kleinwächter, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum für Ihre unermüdliche Unterstützung und Hilfe bei der Umsetzung. Ohne Ihre Erfahrung und guten Ratschläge wäre diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen.

Darüber hinaus danke ich dem gesamten Team des Instituts für Immunologie, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum sowie allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Zentrallabors für Ihre Hilfe und kompetente Beratung.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. rer. nat. Martus und Frau Andrea Ernert, Institut für medizinische Biometrie, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte für ihre hilfreichen Ideen in Bezug auf die Aufbereitung der statistischen Daten und die Zeit, die sie mir für eine ausführliche Beratung geopfert haben.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Mann, die mich in all meinen Vorhaben immer unterstützt und bestärkt haben.

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

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

Veröffentlichungen

Mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité wurden Daten dieser Arbeit vor Abschluss des Promotionsverfahrens in einem Abstract vorveröffentlicht.

Abstract:

Robin Kleinwaechter, M.D., Felix Kork, M.D., Sandra Hagner, Claudia Spies, M.D., Ph.D.
Influence of Intraoperative Blood Glucose on Monocyte Function and Postoperative Infection Rate. *Anesthesiology* 2008; 109 A233.

Erklärung

Ich, Sandra Hagner, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss der intraoperativen Blutglukosekonzentrationen auf die postoperative Infektionsrate sowie die Monozytenfunktion bei Risikopatienten“ 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.

Datum

Unterschrift