

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

DISSERTATION

Einflussfaktoren auf die perioperative Immunreaktion und deren  
Bedeutung für das postoperative Outcome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Heike Sieglitz

aus Hamburg

Datum der Promotion: 08.12.2017

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiology
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
CBA	Cytometric Bead Array
CrP	C reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EK	Erythrozytenkonzentrat
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting
FFP	Fresh Frozen Plasma
FTc	korrigierte Flusszeit
GEE	General Estimated Equation
HES	Hydroxyethylstärke
IL	Interleukin
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number Register
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MHC II	Major Histocompatibility Complex II
POD1m	1. postoperativer Tag, morgens
POD3m	3. postoperativer Tag, morgens
POSSUM	Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TNM	Tumor Nodus Metastase
TNF	Tumornekrosefaktor
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstract .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>3</b>
2.1	Die perioperative Immunreaktion.....	3
2.1.1	<i>Pro- und Antiinflammation.....</i>	<i>3</i>
2.1.2	<i>C reaktives Protein und Leukozyten .....</i>	<i>3</i>
2.1.3	<i>Interleukin 6 und Interleukin 10.....</i>	<i>4</i>
2.1.4	<i>Volumentherapie und Inflammation.....</i>	<i>6</i>
2.2	Das Ovarialkarzinom.....	7
2.3	Fragestellung .....	7
<b>3</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>8</b>
3.1	Registrierung der Studie.....	8
3.2	Rekrutierung der Probanden und Randomisierung .....	8
3.3	Studienmedikation.....	10
3.4	Studiendesign .....	11
3.4.1	<i>Applikationsalgorithmus .....</i>	<i>11</i>
3.4.2	<i>Visiten.....</i>	<i>11</i>
3.4.3	<i>Blutentnahmen.....</i>	<i>11</i>
3.5	Analyse der Zytokine .....	12
3.5.1	<i>Materialien .....</i>	<i>12</i>
3.5.2	<i>Funktionsprinzip des Cytometric Bead Arrays.....</i>	<i>12</i>
3.5.3	<i>Funktionsprinzip der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie.....</i>	<i>12</i>
3.6	Statistische Auswertung .....	13
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>15</b>
4.1	Charakterisierung der Gesamtpopulation.....	15
4.2	Perioperativer Verlauf inflammatorischer Laborparameter .....	18
4.3	Perioperativer Verlauf von Indikatoren eines Systemic Inflammatory Response Syndroms.....	20

4.4	Inzidenz eines perioperativen Systemic Inflammatory Response Syndroms .....	22
4.5	Charakterisierung der Interventionsgruppen .....	22
4.6	Vergleich balancierter Kristalloide und balancierter Kolloide auf den Einfluss inflammatorischer Parameter.....	27
4.7	Assoziationsanalysen mit inflammatorischen Parametern .....	30
4.7.1	<i>Assoziationsanalysen präoperativer Parameter mit Interleukin 6 und C reaktivem Protein..</i> .....	30
4.7.2	<i>Assoziationsanalysen intraoperativer Parameter mit Interleukin 6 und C reaktivem Protein</i> .....	31
4.7.3	<i>Assoziationsanalysen postoperativer Outcome-Parameter mit Interleukin 6 und C</i> <i>reaktivem Protein .....</i>	32
4.7.4	<i>Assoziationsanalysen von Interleukin 6 und 10 mit dem Überleben .....</i>	34
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>35</b>
5.1	Bewertung des Verlaufs inflammatorischer Laborparameter.....	35
5.2	Bewertung des Verlaufs von Indikatoren eines Systemic Inflammatory Response Syndroms...	36
5.3	Bewertung von Einflussfaktoren .....	37
5.3.1	<i>Einflüsse durch balancierte Kristalloide und balancierte Kolloide .....</i>	37
5.3.2	<i>Assoziation zu präoperativen Faktoren.....</i>	38
5.3.3	<i>Assoziation zu intraoperativen Faktoren.....</i>	38
5.4	Bewertung prognostischer Eigenschaften von Interleukin 6, Interleukin 10 und C reaktiven Protein .....	40
5.5	Limitationen der Studie .....	41
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>53</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>54</b>

# 1 Abstract

**Zielsetzung:** Ausgedehnte operative Eingriffe gehen mit einer ausgeprägten Immunreaktion einher, welche sich häufig in einem postoperativen Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) äußert. Es gibt Hinweise, dass das Ausmaß der perioperativen Immunreaktion mit einer erhöhten Inzidenz an Organversagen und einer gesteigerten Mortalität assoziiert ist. Ziel dieser Studie war es Einflüsse auf die Immunreaktion zu eruieren, sowie den Einfluss dieser auf die postoperative Langzeitmortalität zu betrachten.

**Methodik:** Die Daten wurden im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie erhoben, in die Patientinnen zur Zytoreduktionsoperation bei primär metastasiertem Ovarialkarzinom eingeschlossen wurden. Die intraoperative Volumentherapie erfolgte nach einem zielgerichteten Hämodynamikprotokoll mit balancierter kristalloider oder kolloidaler Lösung. Blutproben wurden präoperativ, intraoperativ sowie postoperativ am ersten und dritten Tag zur Analyse von Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 10 (IL-10), C reaktivem Protein (CrP) und Leukozytenzahl gewonnen.

**Ergebnisse:** Die Plasmaspiegel von IL-6, IL-10, CrP und Leukozytenzahl wiesen jeweils einen postoperativen Anstieg auf und nahmen damit einen signifikant charakteristischen Verlauf über den Beobachtungszeitraum ( $p < 0,0001$ ). Ein signifikant unterschiedlicher Einfluss durch Kristalloide oder Kolloide konnte dabei nicht gesehen werden. In den Regressionsanalysen zeigten sich positive Assoziationen zwischen Fresh Frozen Plasma (FFP) und IL-6 (OR 1,185; CI 1,074-1,308;  $p = 0,001$ ) sowie Erythrozytenkonzentraten und CrP (OR 1,157; CI 1,037-1,29;  $p = 0,009$ ), und eine negative Assoziation zwischen FFP und CrP (OR 0,965; CI 0,932-0,998;  $p = 0,04$ ). Der Sequential Organ Failure Assessment Score war mit gesteigerten IL-6-Plasmaspiegeln assoziiert (OR 1,836; CI 1,193-2,826;  $p = 0,006$ ). CrP zeigte positive Assoziationen mit der Schwere (OR 1,739; CI 1,38-2,191;  $p < 0,0001$ ) und der Anzahl (OR 1,347; CI 1,027-1,767;  $p = 0,032$ ) an Komplikationen. Mit dem Langzeitüberleben war insbesondere der IL-6-Spiegel am dritten postoperativen Tag (HR 1,92; CI 1,251-2,947;  $p = 0,003$ ) und der IL-10-Spiegel präoperativ (HR 1,168; CI 1,016-1,343;  $p = 0,029$ ) assoziiert.

**Schlussfolgerung:** Die perioperative Immunreaktion wird durch Kristalloide oder Kolloide nicht unterschiedlich beeinflusst, während die Transfusion von Blutprodukten signifikante Assoziationen erkennen lassen. Ein zügiger postoperativer Abfall der IL-6-

Plasmakonzentration bis zum dritten postoperativen Tag war ebenso prädiktiv für das Langzeitüberleben wie die präoperative IL-10-Konzentration.

**Introduction:** Major surgery is associated with an intense inflammatory response, which could evolve into a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in the postoperative course. There is evidence that the extent of the immune response influences the outcome and is correlated with multi organ failure and mortality rate. The aim of this study was to investigate influences on immune response in non-cardiac surgery and to evaluate effects on long term survival.

**Methods:** In a double-blinded randomized study data was obtained from patients with ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. Intraoperative fluids were administered according to a goal-directed hemodynamic algorithm with balanced crystalloid or starch solutions. Serum concentration of Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 10 (IL-10), C reactive protein (CrP) and white blood cell count were measured before, 2 hours after onset, 1 and 6 hours after operation and at day 1 and 3 following operation.

**Results:** Levels of IL-6, IL-10, CrP and white blood cell count showed a distinct postoperative course ( $p < 0,0001$ ) and increased respectively compared to baseline values. Regarding fluid administrations there was no difference between groups. Regression analyses revealed a positive association between fresh frozen plasma (FFP) and IL-6 (OR 1,185; CI 1,074-1,308;  $p = 0,001$ ), between packed red blood cells and CrP (OR 1,157; CI 1,037-1,29;  $p = 0,009$ ) and a negative association between FFP and CrP (OR 0,965; CI 0,932-0,998;  $p = 0,04$ ). The Sequential Organ Failure Assessment Score was related to increased IL-6 levels (OR 1,836; CI 1,193-2,826;  $p = 0,006$ ), whereas CrP was associated with severity (OR 1,739; CI 1,38-2,191;  $p < 0,0001$ ) and number (OR 1,347; CI 1,027-1,767;  $p = 0,032$ ) of complications. Most important for survival was the IL-6 level on third day after (HR 1,92; CI 1,251-2,947;  $p = 0,003$ ) and the level of IL-10 before (HR 1,168; CI 1,016-1,343;  $p = 0,029$ ) operation.

**Conclusions:** The immune response following non-cardiac surgery is not influenced significantly by balanced crystalloid or starch solutions. However, blood products are associated with inflammatory mediators. This should arouse interest, because an IL-6 decrease until third day after operation is predictive for long term survival, just as IL-10 levels before operation.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Die perioperative Immunreaktion**

#### ***2.1.1 Pro- und Antiinflammation***

Wird im Rahmen einer Operation Gewebe geschädigt, startet unmittelbar eine Immunkaskade. Zunächst erfolgt die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren (1), die die lokale und systemische Abwehr initiieren. Dieser folgt eine antiinflammatorische Gegenregulation (2). Geraten die sich gegenseitig regulierenden Kaskaden aus dem Gleichgewicht kommt es zu Komplikationen. Überwiegt die proinflammatorische Reaktion kann ein Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) entstehen und in diesem Rahmen bis zum Organversagen führen (1,3,4). Wird die Immunreaktion zu stark inhibiert, resultiert dies in einem vermehrten Auftreten von Infektionen (4). Die Ausprägung der Inflammation steigt dabei mit der Größe des operativen Gewebetraumas (5,6), so dass insbesondere bei großen operativen Eingriffen postoperativ ein SIRS zu erwarten ist (7). Das Ausmaß der perioperativen Immunreaktion ist demnach ein wichtiger Einflussfaktor auf das postoperative Outcome (8,9).

Die Zytokine Interleukin 6 (IL-6) und Interleukin 10 (IL-10) spielen als Mediatoren in der Regulation der Pro- bzw. Antiinflammation eine entscheidende Rolle.

Das C reaktive Protein (CrP) und die Leukozyten gehören im klinischen Alltag zum Standard der laborchemischen Untersuchungen, um die Aktivierung des Immunsystems abzuschätzen.

#### ***2.1.2 C reaktives Protein und Leukozyten***

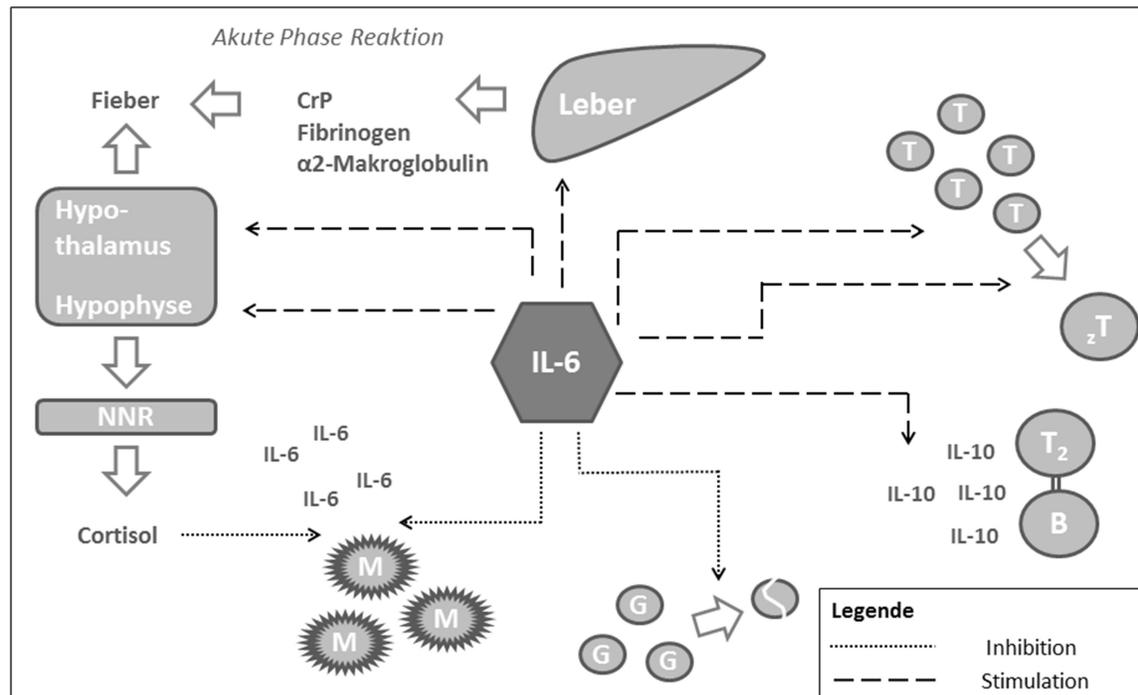
Leukozyten sind immunkompetente Zellen, die in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten unterschieden werden (10). Sie dienen der humoralen und der zellulären Immunabwehr, wobei nur geringe Mengen im Blut zirkulieren (4.000 – 10.000/ $\mu$ l). Ein Reservepool befindet sich im Knochenmark, in der Milz und im Gewebe, der bei Aktivierung der Immunreaktion mobilisiert wird (11) und zum Entzündungsort wandert. Chemotaktische Stoffe weisen dabei den Weg zum Infektionsherd (12).

Das CrP gehört zu den Akute Phase Proteinen, welche hauptsächlich von Hepatozyten produziert (13) und in der Akute Phase Reaktion ausgeschüttet werden. Der Begriff Akute Phase Reaktion wurde 1941 durch Abernethy und Avery eingeführt (14). Die Reaktion startet bei Gewebeschädigung im Rahmen von Traumata oder Infektionen und wird durch Zytokine initiiert und stimuliert (13,15). Sie aktiviert weitere Stoffwechsellaskaden wie das Komplementsystem und die Gerinnungskaskade und hilft dadurch die Entzündung zu lokalisieren und das Gewebe zu sanieren (13,16).

### ***2.1.3 Interleukin 6 und Interleukin 10***

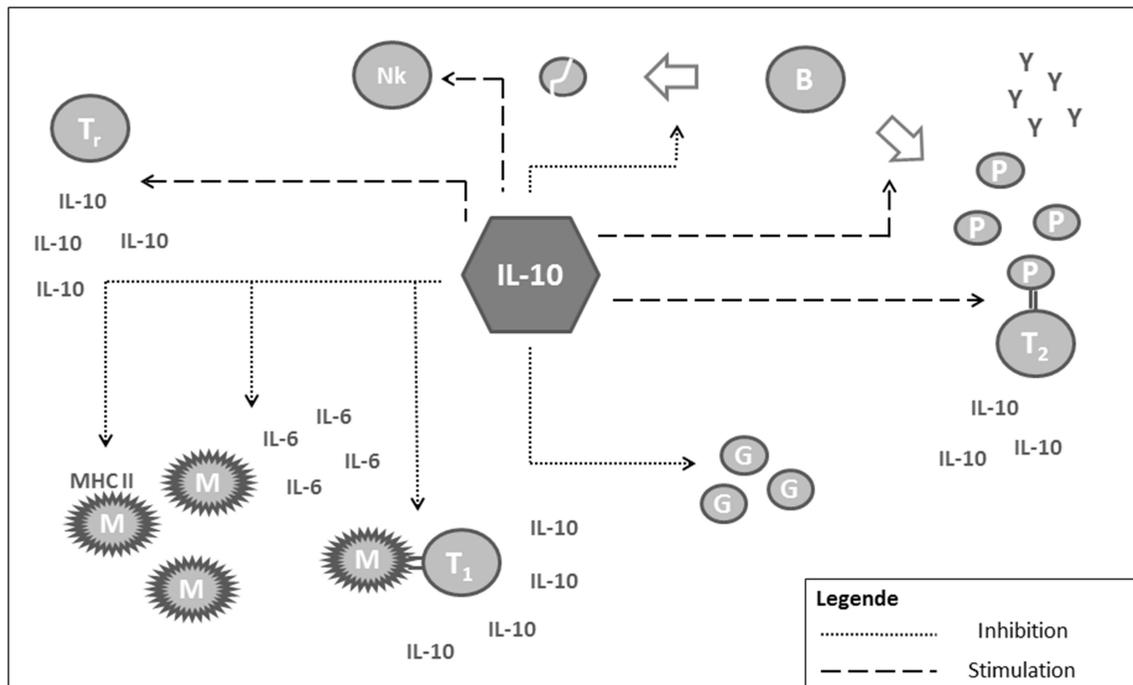
IL-6 ist ein Protein, das 184 Aminosäuren lang ist (17) und erstmals Mitte der 80er Jahre unter den damaligen Namen „Interferon  $\beta$ -2“ oder „B-cell stimulatory factor 2“ (15,18,19) bekannt wurde. Es besitzt vor allem pro-, aber auch antiinflammatorische Eigenschaften. IL-6 wird unter anderem im Rahmen einer Akute Phase Reaktion durch zahlreiche Zellen produziert, darunter Monozyten, Endothel-, B- und T-Zellen (20). Zu den Aufgaben von IL-6 gehört die Regulation der Immunreaktion, der Akute Phase Reaktion und der Hämatopoese (17) (Abbildung 1). IL-6 bewirkt eine Mobilisierung von neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmarkt ins Blut und ist damit für eine Leukozytose mitverantwortlich (3). Zudem ist IL-6 an der Onkogenese (21), der Angiogenese und dem Eisenstoffwechsel (20) beteiligt.

**Abb. 1:** Funktionen von Interleukin 6. (IL = Interleukin, T = T-Zellen,  $zT$  = zytotoxische T-Zellen,  $T_2$  = T2-Helferzellen, B = B-Zellen, NNR = Nebennierenrinde, M = Makrophagen, G = neutrophile Granulozyten)



IL-10 ist ein Zytokin, das die Antiinflammation vermittelt (2,4). Es wirkt einer überschießenden Inflammation entgegen (22), indem es die Produktion proinflammatorischer Zytokine und die Makrophagenfunktion hemmt (23,24) (Abbildung 2). Nahezu jede Leukozytenpopulation ist in der Lage IL-10 zu sezernieren (25). Wichtigste Produzenten sind Monozyten, Makrophagen und T-Zellen, darunter insbesondere die regulatorischen T-Zellen (26).

**Abb. 2:** Funktionen von Interleukin 10. (IL = Interleukin, Nk = Natürliche Killerzelle, B = B-Zelle, P = Plasmazelle, Y = Antikörper, G = neutrophile Granulozyten, T2 = T2-Helferzelle, T1 = T1-Helferzelle, Tr = regulatorische T-Zelle, MHC II = Major Histocompatibility Complex II)



IL-6 und IL-10 sind zahlreichen Einflüssen unterworfen. Die individuellen Plasmaspiegel von IL-6 und IL-10 sind abhängig von Geschlecht, Gewicht oder Menstruationszyklus und dadurch wiederum vom Alter (27–29). Ebenso können Medikamente, wie Katecholamine, Infusionen und Transfusionen zu einer veränderten Immunantwort führen (30–34).

### 2.1.4 Volumentherapie und Inflammation

Es gibt Hinweise, dass die intraoperative Hämodynamik die Inflammation beeinflusst und bei Instabilität proinflammatorische Mediatoren verstärkt exprimiert werden (35–37). Es ist von Interesse, den Einfluss von Infusionslösungen auf die Inflammation zu untersuchen, da diese zur Kreislaufstabilisierung in großem Umfang gegeben werden.

Insbesondere Hydroxyethylstärke (HES) war bereits Gegenstand zahlreicher Studien. Dabei ließ sich beobachten, dass HES mit zahlreichen Vermittlern der Immunreaktion interagiert. So vermindert HES die Produktion von CrP (38), die Rekrutierung und Funktion neutrophiler Granulozyten durch die Inhibition der Zelladhäsion (39–41), die Chemotaxis (42), den „respiratory burst“ (32) und führt zu einer Senkung der IL-1-Produktion (43). Es werden aber

auch proinflammatorische Eigenschaften von HES beschrieben, wie eine Stimulation der Major Histocompatibility Complex (MHC) II-Präsentation (44) und Makrophagen-Funktion (45).

Weiterhin gibt es Hinweise, dass sich HES positiv auf Kapillarlecks auswirkt, welche durch eine überschießende Inflammation entstehen können und dann zu einem beschleunigten Austreten infundierten Volumens in den Extravasalraum führen (46,47). HES kann diesem zum einen durch seine antiinflammatorischen Eigenschaften entgegenwirken (43,48,49). Zum anderen wird über ein mechanischen Verschluss durch Makromoleküle von HES berichtet (50).

## **2.2 Das Ovarialkarzinom**

In Deutschland entfielen 2012 3,3% aller neu aufgetretenen bösartigen Tumorerkrankungen der Frau auf das Ovarialkarzinom (51). Da Frühsymptome häufig fehlen, wurden 61% erst im T3 Stadium entsprechend der Tumor Nodus Metastase (TNM) -Klassifikation erkannt (51). Die Folge sind ausgedehnte Tumorreduktionsoperationen, bei denen eine ausgeprägte perioperative Inflammation zu erwarten ist.

## **2.3 Fragestellung**

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, Einflüsse von Infusionslösungen auf die perioperative Immunreaktion bei Patientinnen zur Tumorreduktionsoperation zu untersuchen und insbesondere zu ermitteln, ob die Gabe von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen zu unterschiedlichen Reaktionen führt. Gleichzeitig sollten Assoziationen zwischen Transfusionen und der Inflammation analysiert werden. Ermittelt wurden dabei die Plasmakonzentrationen von CrP, Leukozyten, IL-6 und IL-10. Als SIRS Indikatoren wurden zusätzlich Herzfrequenz, Körpertemperatur, Mittlerer arterieller Druck (MAD) und die Noradrenalin-Therapie untersucht.

Sekundäres Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkung der perioperativen Immunreaktion auf das postoperative Outcome zu untersuchen. Als Repräsentanten hierfür dienten die Parameter Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score, Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer, Ausmaß und Schwere von Komplikationen sowie die Mortalitätsrate.

## **3 Methoden**

### **3.1 Registrierung der Studie**

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine Subanalyse einer randomisierten, doppelblinden, zweiarmigen klinischen Studie der Phase 4, welche als Pilotstudie am Campus Virchow-Klinikum der Charité-Universitätsmedizin zu Berlin durchgeführt wurde. Die Studie ist registriert bei European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT 2008-006135-12), International Standard Randomised Controlled Trial Number Register (ISRCTN 53154834), dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Nr. 4034705) sowie bei der Ethikkommission des Landes Berlin (Nr. EK 12 581/08).

### **3.2 Rekrutierung der Probanden und Randomisierung**

Die Studie wurde an Patientinnen mit metastasiertem, primärem Ovarialkarzinom zur Tumorreduktionsoperation durchgeführt. Der Einschluss erfolgte nach den in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien, ausgeschlossen wurden Patientinnen nach den Kriterien in der Tabelle 2. In dem Zeitraum vom 5. Mai 2009 bis zum 12. Dezember 2010 wurden zunächst 50 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Da Protokollverletzungen vorlagen, wurden zwei Patientinnen bereits aus der Hauptstudie ausgeschlossen. Für die Subanalyse standen somit 48 Patientinnen zur Verfügung, von denen jedoch weitere vier Probanden herausfielen, da immunologische Daten fehlten. Eine Probandin verstarb aufgrund einer präoperativ nicht bekannten Hauptstammstenose im kardiogenen Schock und wurde ebenfalls im Hinblick auf eine immunologische Auswertung ausgeschlossen.

**Tab. 1:** Einschlusskriterien

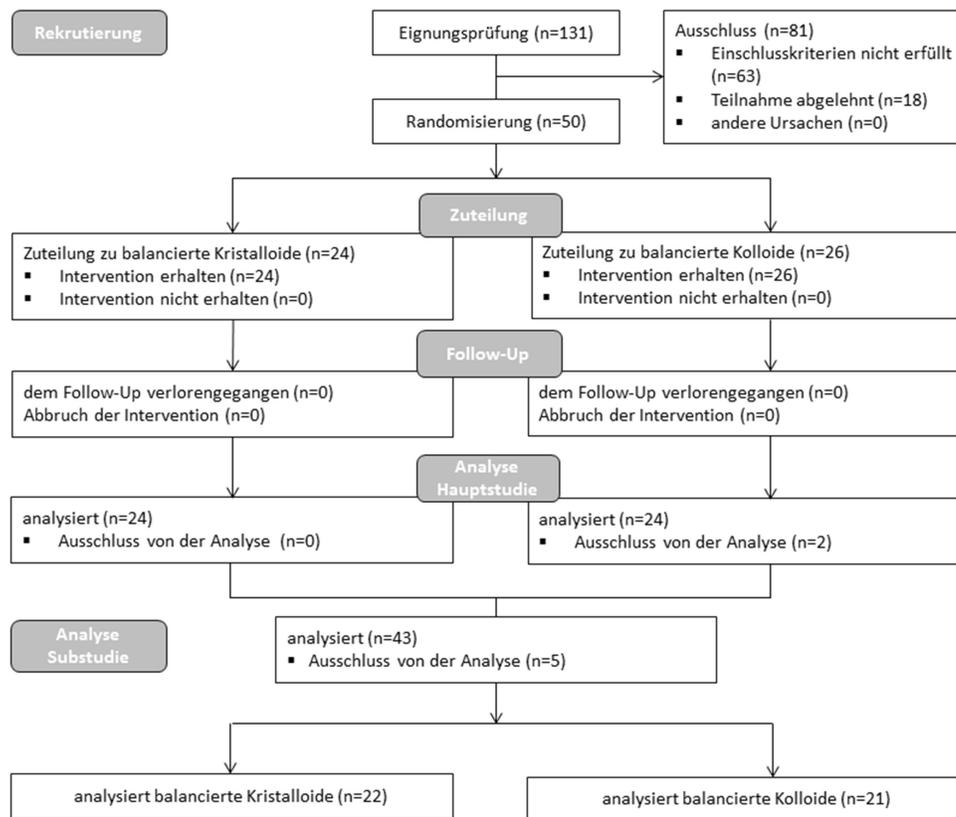
<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung</li> <li>• keine Teilnahme an einer anderen Studie nach dem Arzneimittelgesetz bei Einschluss in die Studie, während der Teilnahme und nicht geplant bis zum zehnten postoperativen Tag nach Operationsende</li> <li>• Patientinnen mit metastasiertem, primärem Ovarialkarzinom zur Tumorreduktionsoperation in der Universitätsklinik, Campus Virchow-Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin</li> </ul>

**Tab. 2:** Ausschlusskriterien. (MELD = Model of Endstage Liver Disease, NYHA = New York Heart Association)

<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>• fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe von pseudonymisierten Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung</li> <li>• Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung</li> <li>• Schwere Erkrankung des Ösophagus oder der oberen Luftwege</li> <li>• Operation des Ösophagus oder der oberen Luftwege in den letzten zwei Monaten</li> <li>• Leberinsuffizienz (Child B oder C Zirrhose, MELD Score &gt; 10)</li> <li>• Zustand nach oder akute Pankreatitis</li> <li>• Nachgewiesene Koagulopathien (z.B. von Willebrand)</li> <li>• Neurologische / psychiatrische Erkrankung</li> <li>• Unklare Anamnese einer Alkoholerkrankung</li> <li>• Chronische Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV</li> <li>• Status nach der American Society of Anesthesiology (ASA) größer als IV</li> <li>• Renale Insuffizienz mit einem Serum-Kreatinin &gt; 2,0 mg/ dl oder &gt; 150 µmol / l oder Abhängigkeit von Hämodialyse</li> <li>• Vorliegen eines pulmonalen Ödems in der Röntgen-Thorax-Aufnahme im Rahmen der präoperativen Diagnostik</li> <li>• Allergie gegen Hydroxyethylstärke oder andere Inhaltsstoffe der Infusionslösungen</li> <li>• Intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Aufnahme in die Studie</li> <li>• Hyperkaliämie über 5,8 mmol / l und eine Hypermatriämie über 155 mmol / l</li> <li>• Präoperative Ileus-Symptomatik</li> <li>• Anamnestisch bekannte Hypermagnesiämie</li> <li>• Anamnestisch bekannte metabolische Alkalosen</li> <li>• Entgleister Diabetes mellitus (Blutzucker &gt; 300 mg/dl bei Aufnahme)</li> </ul>

Nach Einwilligung der Patienten erfolgte eine Randomisierung. Nach dem Erstellen einer Randomisierungsliste wurde diese der Apotheke der Universitätsmedizin Berlin übermittelt, die daraufhin die entsprechende Studienmedikation entsandte. Die Studienmedikation befand sich in einem gelb gefärbten Infusionssystem, um das Erkennen der Infusionslösung auszuschließen. Weder Patient noch behandelnder Arzt hatten Zugang zu der Randomisierungsliste (Abbildung 3).

Abb. 3: Consort Flussdiagramm



### 3.3 Studienmedikation

Als Studienmedikation wurden balancierte Kristalloide (Jonosteril<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) oder balancierte Kolloide (Volulyte<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland), eine balancierte 6%ige HES 130/0,4-Lösung, verabreicht.

Die individuelle Menge der Studienmedikation für die Probanden wurde mit 50 ml pro Kilogramm Körpergewicht berechnet.

## **3.4 Studiendesign**

### **3.4.1 Applikationsalgorithmus**

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte intraoperativ und nach einem zielgerichteten Hämodynamikprotokoll, welches mittels Schlagvolumen-Messung durch einen Ösophagus-Doppler (ODM, CardioQ-ODM<sup>TM</sup>, Deltex Medical, Chichester, UK) gesteuert wurde. Der Algorithmus ist bereits durch Feldheiser et al. publiziert (52).

### **3.4.2 Visiten**

Die Probanden wurden präoperativ im Rahmen des Aufklärungsgesprächs und des Einschlusscreenings visitiert. Postoperativ erfolgten Visiten 1 Stunde und 6 Stunden nach dem Operationsende und an jedem Morgen bis zum 5. postoperativen Tag. Solange die Patientin auf der Intensivstation war, wurde bis zum 5. postoperativen Tag eine zusätzliche abendliche Visite durchgeführt. Weitere Visiten erfolgten am 10. postoperativen Tag und am Entlassungstag.

Um das Überleben zu dokumentieren, erfolgte nach Entlassung ein jährliches Follow-Up im Rahmen der gynäkologischen Nachsorge.

### **3.4.3 Blutentnahmen**

Blutentnahmen erfolgten präoperativ, 2 Stunden nach dem Operationsbeginn, 1 Stunde und 6 Stunden nach dem Operationsende, am Morgen des am 1. (POD1m) und 3. postoperativen Tags (POD3m) in Serum- und Ethylendiamintetraacetat (EDTA) -Monovetten. Eine EDTA-Probe wurde für die Analyse der Zytokine jeweils unmittelbar nach Abnahme bei 3000 U/min zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und bei -80°C eingefroren. Die Proben verblieben dort bis zur abschließenden Messung.

## **3.5 Analyse der Zytokine**

### **3.5.1 Materialien**

Die Analyse der EDTA-Blutproben erfolgte mit dem Fluorescence Activating Cell Sorter (FACS, Fluoreszenz-Durchflusszytometer), Calibur (BD Biosciences, San Jose, California, USA) und dem BD™ Cytometric Bead Array Human Soluble Protein Master Buffer Kit (BD Biosciences, San Jose, California, USA). Die Transformation der optischen Signale in elektronische Daten wurde durch die gerätespezifische BD Software vorgenommen.

### **3.5.2 Funktionsprinzip des Cytometric Bead Arrays**

Das Verfahren des BD™ Cytometric Bead Array (CBA) dient der gleichzeitigen Quantifikation multipler gelöster Proteine. Dem Messverfahren liegt die Bildung eines Sandwich-Komplexes aus Antikörpern und Proteinen zu Grunde.

Sogenannte „capture beads“ sind kugelförmige Proteine, die mit Antikörpern beladen sind, welche sich gegen das nachzuweisende Protein richten. Diese werden der Testprobe zugegeben und binden die gelösten Proteine. In einem weiteren Schritt werden Antikörper hinzugegeben, die ebenfalls an die Zielproteine binden und den Fluoreszenzfarbstoff Phycoerythrin tragen. Nach Inkubations- und Waschvorgängen kann nun eine Quantifikation des Proteins mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie erfolgen.

### **3.5.3 Funktionsprinzip der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie**

Die Methode der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie ermöglicht dem Untersucher, Partikel aufgrund ihrer Morphologie und Fluoreszenz-Eigenschaften zu unterscheiden.

Die Probe wird in ein Flüssigkeitssystem eingeleitet, das die Probe zu einem Laserstrahl führt. Die Energie des Laserstrahls wird von den Partikeln absorbiert und in Form von Wärme und Lichtemission eines angeregten Photons freigesetzt. Das emittierte Licht wird von Detektoren erfasst und in elektronische Daten konvertiert. Um aus den Messungen die Zytokin-Konzentrationen ermitteln zu können, wurden Standardproben zum Vergleich hergestellt, mit deren Hilfe die Probenkonzentrationen berechnet wurden.

### 3.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung dienten die Programme R (Vers. 3.0.2) und IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corporation, Armonk, New York 10504-1722, USA).

Die deskriptive Analyse erfolgte bei Vorliegen kontinuierlicher Variablen durch die Ermittlung von Median, 25%- und 75%-Perzentilen. Dichotome Parameter wurden in absoluten Fallzahlen und deren prozentualer Häufigkeit angegeben. Dichotome Variablen wurden mit dem exakten Chi-Quadrat-Test, mehrwertige ordinalskalierte Variablen mit dem exakten Mantel-Haenszel-Test analysiert. Da aufgrund der kleinen Fallzahl nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden für die weitere statistische Analyse und Signifikanztestung nichtparametrische Tests angewendet. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test diente zur Beurteilung der Studiengruppen hinsichtlich kontinuierlicher Variablen. Unterschiede der Interventionsgruppen im zeitlichen Verlauf wurden durch nichtparametrische Tests für longitudinale Daten nach Brunner (Analysis of Variance) berechnet. Der Test nach Brunner weist dabei folgende Fehlerwahrscheinlichkeiten  $p$  aus:

- 1) Gruppe: Wahrscheinlichkeit, dass sich die Messwerte der Studiengruppen über alle Zeitpunkte hinweg nicht unterscheiden
- 2) Zeit gesamt: Wahrscheinlichkeit, dass alle Patientinnen unabhängig von der Gruppe keinen einheitlichen Verlauf der Messwerte über die Zeit zeigen
- 3) Gruppe Zeit: Wahrscheinlichkeit, dass sich die zeitlichen Verläufe der Messwerte der Studiengruppen nicht unterscheiden
- 4) Zeitverlauf der Gruppen: Wahrscheinlichkeit, dass die Messwerte der Patientinnen einer Gruppe keinen einheitlichen Verlauf zeigen.

Für die Ermittlung von Einflussgrößen auf die immunologischen Parameter wurden multivariate lineare Regressionsanalysen durchgeführt, um Suppressionen und Scheinabhängigkeiten zu minimieren. Die Regressionsmodelle wurden mit dem Verfahren der General Estimated Equations (GEE, verallgemeinerte Schätzungsgleichungen) erstellt. Um bei Parametern, die intraoperativ schnellen Veränderungen unterlegen sind wie Herzfrequenz und Volumina an Infusion und Transfusion, zufällige Ausschläge zum Zeitpunkt der Blutentnahme auszuschließen, erfolgte eine Mittelung dieser über 2 vorhergehende und 2 nachfolgende hämodynamische Messzeitpunkte. Zudem erfolgte bei der Regressionsanalyse der intraoperativen Parameter die Assoziation ausschließlich zu den Plasmakonzentrationen präoperativ, 2 Stunden intraoperativ und 1 Stunde nach Operationsende. Die

Regressionsanalysen postoperativer Parameter erfolgten univariat. Um die ermittelten Odds Ratios besser interpretieren und klinisch sinnvolle Aussagen treffen zu können, wurde in allen GEE-Auswertungen eine Skalierung der IL-6-Konzentration auf  $\text{ng ml}^{-1}$ , von Volumina auf  $100 \text{ ml}^{-1}$  und der Herzfrequenz auf  $5 \text{ Schläge min}^{-1}$  vorgenommen.

Bezüglich der Definition eines SIRS standen in dem vorliegenden Studiendesign lediglich 3 von 4 SIRS-Kriterien zur Verfügung, da bei jeder Patientin zumindest vorübergehend eine Beatmungssituation vorlag und die Atemfrequenz nicht ausreichend erhoben wurde. Deshalb wurde vor der Auswertung die Festlegung getroffen, dass bei einem Vorliegen von 3 Kriterien die Patientin als SIRS positiv gilt. Weiterhin wurde definiert, dass bei einer normofrequenten Herzfrequenz, gleichzeitiger Therapie mit Noradrenalin und dem Vorliegen einer Hypo- oder Hyperthermie und Leukozytose oder Leukopenie ein SIRS besteht.

Die Survivalanalyse erfolgte mittels Cox-Regression. Auch bei diesen Berechnungen wurde eine Skalierung der IL-6-Konzentration zu den Zeitpunkten 6 Stunden nach Operationsende und POD1m auf  $100 \text{ pg ml}^{-1}$  und POD3m auf  $10 \text{ pg ml}^{-1}$  vorgenommen. Um das Ausscheiden von Patientinnen aus dem Follow-Up, ohne dass diese verstorben wären, zu berücksichtigen, erfolgte die Angabe eines medianen Follow-Up mittels inversem Kaplan-Meier-Verfahren.

In allen statistischen Analysen wurde ein  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Gesamtpopulation

Um die Studienpopulation im Gesamten zu charakterisieren, sind demographische Parameter in Tabelle 3 dargestellt. Das mediane Alter betrug 55 (47; 63) Jahre, der Body Mass Index (BMI) 25,3 (23; 30,1) kg/m<sup>2</sup>. Bei 19 (44,2) Patientinnen wurde präoperativ Aszites festgestellt.

*Tab. 3: Präoperative Charakterisierung der Studienpopulation, Patientendaten. Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als n (%) angegeben.*

	<b>Studienpopulation (n= 43)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	55 (47;63)
<b>Patientinnen älter als 65 Jahre, n (%)</b>	9 (20,9)
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,3 (23;30,1)
<b>Nikotinabusus, n (%)</b>	5 (11,6)
<b>Aszites-Monitoring präoperativ positiv, n (%)</b>	19 (44,2)
<b>Arterieller Hypertonus, n (%)</b>	11 (25,6)
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	1 (2,3)
<b>Dauermedikation</b>	
Betablocker, n (%)	8 (18,6)
Angiotensin Converting Enzym (ACE) -Hemmer, n (%)	6 (14)
Angiotensin Typ 1 (AT <sub>1</sub> ) -Rezeptorantagonist, n (%)	1 (2,3)
Statine, n (%)	4 (9,3)
Andere Medikamente, n (%)	7 (16,3)
<b>Flüssigkeitskarenz präoperativ (Minuten)</b>	660 (420;840)
<b>Karenz fester Nahrung präoperativ (Minuten)</b>	1215 (1047,5;1492,5)

Die Tabelle 4 zeigt die Auswertung präoperativer Scores, welche bei 21 (48,8) einen Status II und 18 (41,9) einen Status III nach der American Society of Anesthesiology (ASA) - Klassifikation aufwiesen. Die prognostizierte Intrahospitalitätstotalität nach dem Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM) betrug 17,47 (10; 294) Prozent.

*Tab. 4: Präoperative Charakterisierung der Studienpopulation, präoperative Scores. Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als n (%) angegeben.*

	<b>Studienpopulation (n= 43)</b>
<b>American Society of Anesthesiology (ASA)</b>	
ASA Status I, n (%)	4 (9,3)
ASA Status II, n (%)	21 (48,8)
ASA Status III, n (%)	18 (41,9)
<b>Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)</b>	
PONV Score I, n (%)	4 (9,3)
PONV Score II, n (%)	8 (18,6)
PONV Score III, n (%)	16 (37,2)
PONV Score IV, n (%)	15 (34,9)
<b>Metabolisches Äquivalent (MET) Score (Punkte)</b>	4 (3;4,4)
<b>Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (Punkte)</b>	1 (0;2)
<b>Gesundheitsstatus EQ-5D der EuroQol Group</b>	
EQ-5D Teil 1 Score (Punkte)	1 (0;2,5)
EQ-5D Teil 2 Score (Punkte)	67,5 (50;83,5)
<b>Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) (Punkte)</b>	8 (8;8)
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) (Punkte)</b>	100 (100;100)
<b>Geriatrische Depressionsskala (GDS) (Punkte)</b>	1 (0;3,3)
<b>Hamilton Depressionsskala (Punkte)</b>	2 (1;4)
<b>Mini Mental State Examination (MMSE) (Punkte)</b>	30 (29,5;30)
<b>Charlson Komorbiditätsindex (Punkte)</b>	6 (6;6)
<b>Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)</b>	
Possum Physiologischer Score (Punkte)	14 (13;17)
Possum Operativer Score (Punkte)	33 (30;37)
Possum Score (Punkte)	47 (43;51)
Possum Score Morbiditätsrisiko (%)	93,3 (86,7;96,6)
Possum Score Mortalitätsrisiko (%)	17,47 (10;29,4)
<b>Arbeitsgemeinschaft klinische Ernährung (AKE) Score (Punkte)</b>	1 (0;2)
<b>Nutritional Risk Screening (NRS) Score (Punkte)</b>	2 (2;3,75)

Die intraoperativen Charakteristika stellen sich wie in Tabelle 5 aufgeführt dar. Im Median wurde 3000 (2600; 3700) ml der Studienmedikation und 1150 (480; 2120) ml Fresh Frozen Plasma (FFP) verabreicht. Der Blutverlust betrug im Median 1000 (500; 2275) ml.

**Tab. 5: Intraoperative Charakterisierung der Studienpopulation.** Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als n (%) angegeben.

	<b>Studienpopulation (n= 43)</b>
<b>Studienmedikation</b>	
Studienmedikation gegebene Menge (ml)	3000 (2600;3700)
Studienmedikation vollständig gegeben n (%)	32 (74,4)
<b>Operationsdauer</b> (Stunden)	4,1 (3,4;5,3)
<b>Blutverlust</b> (ml)	1000 (500;2275)
<b>Noradrenalin</b>	
Noradrenalin durchschnittliche Laufrate (µg/kg/min)	0,07 (0,04;0,12)
Noradrenalin maximale Laufrate (µg/kg/min)	0,16 (0,09;0,24)
Noradrenalin Gesamtmenge intraoperativ (µg)	1326 (614;2358)
<b>Erythrozytenkonzentrat (EK)</b> (ml)	260 (0;900)
<b>Fresh Frozen Plasma (FFP)</b> (ml)	1150 (480;2120)

Die mediane Krankenhausverweildauer betrug 11,8 (9,8; 14,7) Tage, von denen im Median 1 (0,6; 2,5) Tag auf der Intensivstation verbracht wurde. (Tabelle 6)

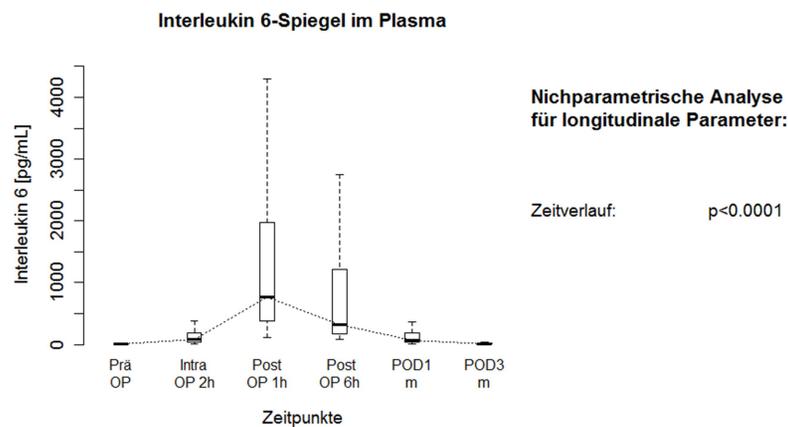
**Tab. 6: Postoperative Charakterisierung der Studienpopulation.** Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als n (%) angegeben.

	<b>Studienpopulation (n= 43)</b>
<b>Verweildauer Intensivstation (Tage)</b>	1 (0,6;2,5)
<b>Organunterstützung n (%)</b>	9 (20,9)
<b>Nachbeatmung</b>	
Nachbeatmung n (%)	9 (20,9)
Nachbeatmung Dauer (Stunden)	0 (0;0)
<b>Krankenhausverweildauer postoperativ (Tage)</b>	11,8 (9,8;14,7)
<b>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score</b>	
SOFA Score ITS-Ankunft (Punkte)	1 (0;4)
SOFA Score 6h postoperativ (Punkte)	1 (0;3)
SOFA Score POD1m (Punkte)	1 (1;3)
<b>Mini Mental State Examination (MMSE) (Punkte)</b>	30 (30;30)
<b>Gesundheitsstatus EQ-5D der EuroQol Group</b>	
<b>Abschlussuntersuchung</b>	
EQ-5D Abschlussuntersuchung Teil 1 Score (Punkte)	2 (1,8;4)
EQ-5D Abschlussuntersuchung Teil 2 Score (Punkte)	50 (43,8;80)
<b>Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) (Punkte)</b>	6 (4;7)
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) (Punkte)</b>	100 (93,8;100)
<b>Komplikationen</b>	
Clavien Klassifikation Schwerstes Ausmaß der Komplikationen (Punkte)	2 (1;2)
Komplikationen (Anzahl)	2 (1;4)

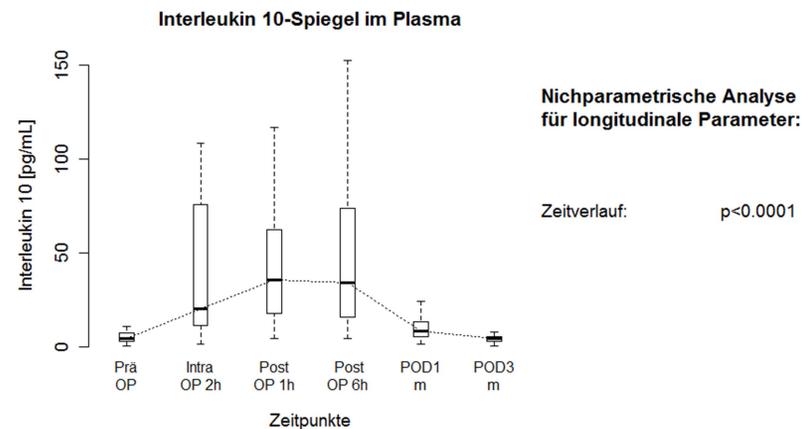
## 4.2 Perioperativer Verlauf inflammatorischer Laborparameter

Der Verlauf der inflammatorischen Laborparameter ist über den Beobachtungszeitraum von präoperativ bis zum 3. postoperativen Tag für IL-6, IL-10, CrP und Leukozyten in Abbildung 4 A.-D. dargestellt. Dabei zeigten alle Parameter einen signifikant charakteristischen Verlauf mit einem perioperativen Anstieg. Während IL-10 intraoperativ und IL-6 unmittelbar postoperativ einen massiven Anstieg zeigten und bis zum POD3m wieder das Ausgangsniveau erreichten, wies CrP erst am POD1m seinen stärksten Anstieg auf und blieb auch am POD3m erhöht. Die Leukozytenzahl zeigte nur einen mäßigen Anstieg und blieb im Median normwertig.

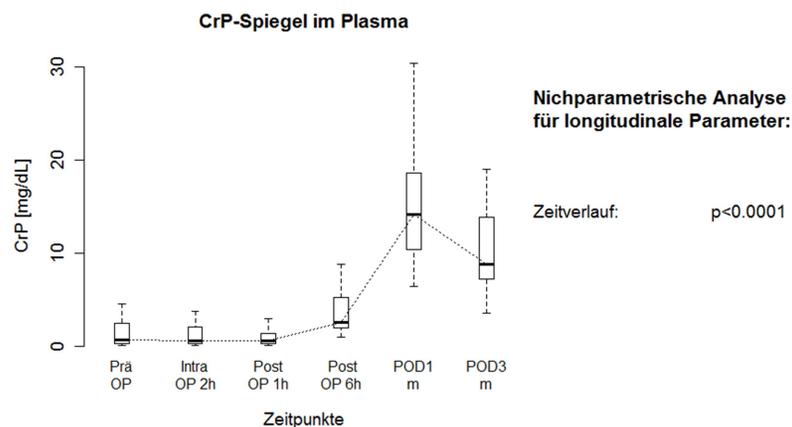
**Abb. 4: Interleukin 6 (A.), Interleukin 10 (B.), C reaktives Protein (C.) und Leukozyten (D.) im perioperativen Verlauf und in der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten nach Brunner.** Die Parameter sind als Boxplot mit Minimum, 25%-Perzentile, Median, 75%-Perzentile und Maximum dargestellt. (Prä OP = präoperativ, Intra OP 2h = 2 Stunden intraoperativ, Post OP 1h = 1 Stunde postoperativ, Post OP 6h = 6 Stunden postoperativ, POD1m = 1. postoperativer Tag morgens, POD3m = 3. postoperativer Tag morgens)



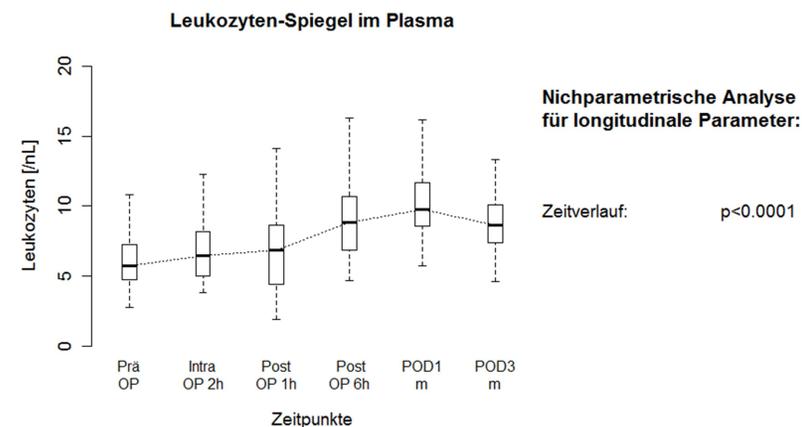
A.



B.



C.

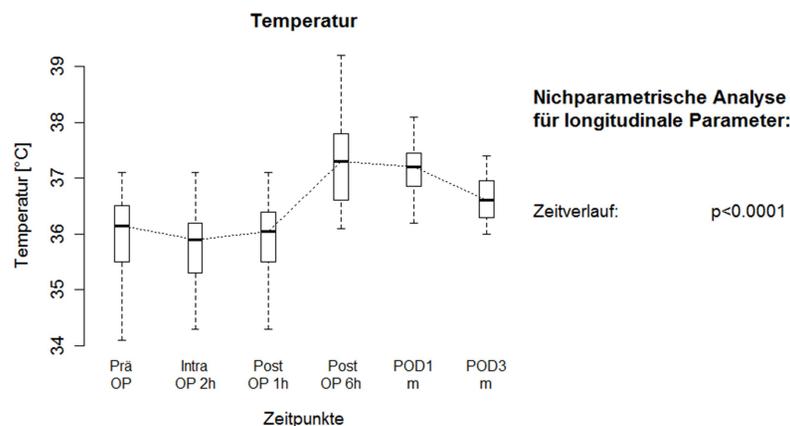


D.

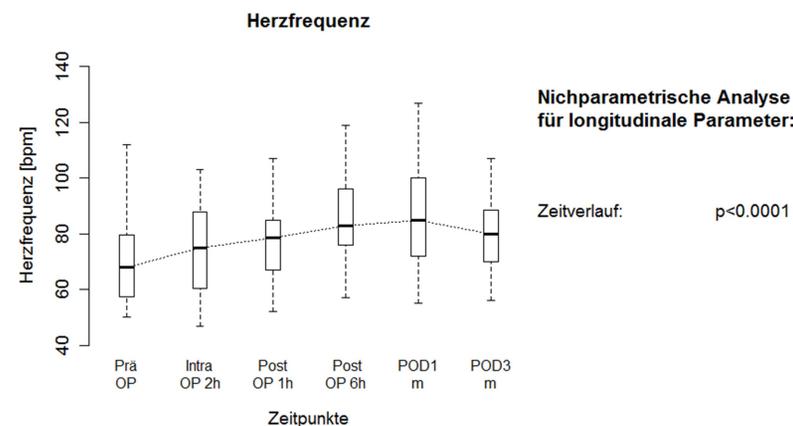
### **4.3 Perioperativer Verlauf von Indikatoren eines Systemic Inflammatory Response Syndroms**

Die Körpertemperatur, Herzfrequenz, Noradrenalin-Laufrate und der MAD nahmen über den Beobachtungszeitraum von präoperativ bis zum 3. postoperativen Tag einen signifikant charakteristischen Verlauf (Abbildung 5 A.-D.). Die Körpertemperatur wurde intraoperativ im Median konstant gehalten. Postoperativ kam es zu einem Temperaturanstieg, der 6 Stunden postoperativ sein Maximum erreichte (Abbildung 5 A.). Die Herzfrequenz stieg im Median bis zum POD1m leicht an und zeigte sich im Vergleich zum vorherigen Messzeitpunkt am POD3m erstmals regredient (Abbildung 5 B.). Der MAD war intraoperativ konstant und zeigte postoperativ einen Anstieg bis zum POD3m (Abbildung 5 C.). Die maximale Dosierung des Noradrenalins wurde zum Messzeitpunkt 2 Stunden intraoperativ beobachtet. 6 Stunden nach Operationsende war die Noradrenalin Applikation nahezu beendet. (Abbildung 5 D.)

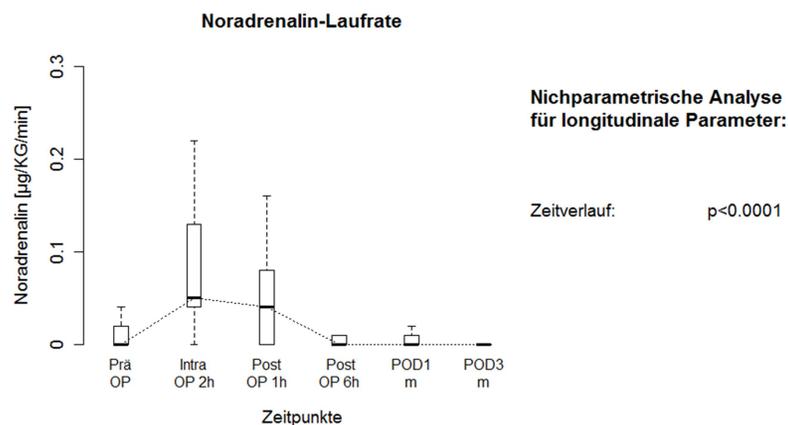
**Abb. 5: Körpertemperatur (A.), Herzfrequenz (B.), Noradrenalin-Laufrate (C.) und mittlerer arterieller Druck (D.) im perioperativen Verlauf und in der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten nach Brunner.** Die Parameter sind als Boxplot mit Minimum, 25%-Perzentile, Median, 75%-Perzentile und Maximum dargestellt. (Prä OP = präoperativ, Intra OP 2h = 2 Stunden intraoperativ, Post OP 1h = 1 Stunde postoperativ, Post OP 6h = 6 Stunden postoperativ, POD1m = 1. postoperativer Tag morgens, POD3m = 3. postoperativer Tag morgens)



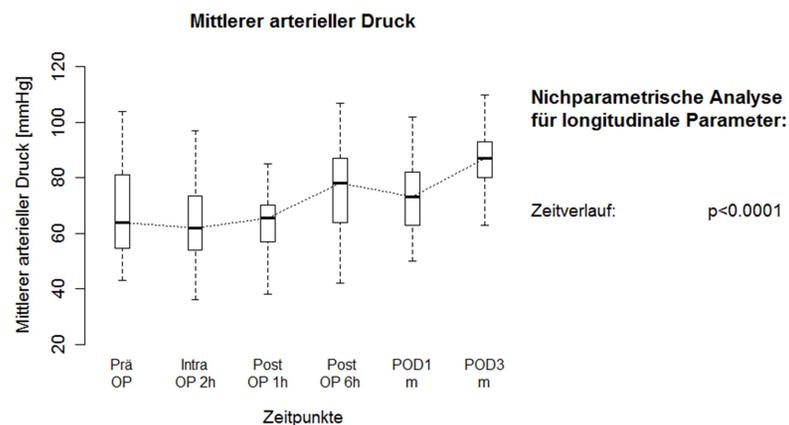
A.



B.



C.



D.

#### 4.4 Inzidenz eines perioperativen Systemic Inflammatory Response Syndroms

In dem Zeitraum von 2 Stunden intraoperativ bis 6 Stunden postoperativ ließen sich Patientinnen mit einem SIRS beobachten. Danach ließen sich keine Patientinnen mit einem SIRS eruieren. (Tabelle 7)

*Tab. 7: Perioperative Entwicklung von einem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS). Die Ergebnisse sind als n (%) dargestellt.*

	SIRS positiv
präoperativ n (%)	0 (0)
2h intraoperativ n (%)	3 (7,5)
OP-Ende bis 6h postoperativ n (%)	7 (17,1)
POD1m n (%)	0 (0)
POD3m n (%)	0 (0)

#### 4.5 Charakterisierung der Interventionsgruppen

Hinsichtlich demographischer Patientencharakteristika ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen (Tabelle 8).

**Tab. 8: Präoperative Charakterisierung der Interventionsgruppen, Patientendaten.** Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als n (%) angegeben. Die Berechnung des p-Wertes erfolgte durch den exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (#) oder den exakten Chi-Quadrat-Test in Kontingenztabellen (\$).

	<b>Balancierte Kristalloide (n= 22)</b>	<b>Balancierte Kolloide (n = 21)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	52,5 (46,5;59)	56 (49,5;65)	# 0,189
<b>Patientinnen älter als 65 Jahre, n (%)</b>	3 (13,6)	6 (28,6)	\$ 0,281
<b>Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,3 (22,6;28,1)	25,6 (23,6;31,8)	# 0,294
<b>Nikotinabusus, n (%)</b>	2 (9,1)	3 (14,3)	\$ 0,664
<b>Aszites-Monitoring präoperativ positiv, n (%)</b>	11 (50)	8 (38,1)	\$ 0,543
<b>Arterieller Hypertonus, n (%)</b>	5 (22,7)	6 (28,6)	\$ 0,736
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	0 (0)	1 (4,8)	\$ 0,488
<b>Dauermedikation</b>			
Betablocker, n (%)	4 (18,2)	4 (19)	\$ 1
Angiotensin Converting Enzym (ACE) - Hemmer, n (%)	4 (18,2)	2 (9,5)	\$ 0,664
Angiotensin Typ 1 (AT <sub>1</sub> ) -Rezeptorantagonist, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	\$ 0,488
Statine, n (%)	3 (13,6)	1 (4,8)	\$ 0,607
Andere Medikamente, n (%)	5 (22,7)	2 (9,5)	\$ 0,412
<b>Flüssigkeitskarenz präoperativ (min)</b>	720 (313;1005)	615 (450;713)	# 0,304
<b>Karenz fester Nahrung präoperativ (min)</b>	1175 (840;1530)	1260 (1140;1440)	# 0,724

Im Hinblick auf präoperative Scores ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen ermitteln (Tabelle 9).

**Tab. 9: Präoperative Charakterisierung der Interventionsgruppen, präoperative Scores.** Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als n (%) angegeben. Die Berechnung des p-Wertes erfolgte durch den exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (#) oder den exakten Mantel-Haenszel-Test (§).

	<b>Balancierte Kristalloide (n= 22)</b>	<b>Balancierte Kolloide (n = 21)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>American Society of Anesthesiology (ASA)</b>			
ASA Status I, n (%)	2 (9,1)	2 (9,5)	§ 0,814
ASA Status II, n (%)	10 (45,5)	11 (52,4)	
ASA Status III, n (%)	10 (45,5)	8 (38,1)	
<b>Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)</b>			
PONV Score I, n (%)	3 (13,6)	1 (4,8)	§ 0,754
PONV Score II, n (%)	4 (18,2)	4 (19)	
PONV Score III, n (%)	7 (31,8)	9 (42,9)	
PONV Score IV, n (%)	8 (36,4)	7 (33,3)	
<b>Metabolisches Äquivalent (MET) Score</b>	4 (3;4)	4 (4;5)	# 0,176
<b>Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)</b>	0,5 (0;2)	2 (0;3)	# 0,3
<b>Gesundheitsstatus EQ-5D der EuroQol Group</b>			
EQ-5D Teil 1 Score	1 (0;3)	0 (0;1)	# 0,361
EQ-5D Teil 2 Score	65 (50;87,5)	70 (50;80)	# 0,905
<b>Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IATL)</b>	8 (8;8)	8 (8;8)	# 1
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)</b>	100 (100;100)	100 (100;100)	# 1
<b>Geriatrische Depressionsskala (GDS)</b>	2 (1;3,5)	1 (0;3)	# 0,152
<b>Hamilton Depressionsskala</b>	1 (1;4,5)	2 (1;4)	# 0,67
<b>Mini Mental State Examination (MMSE)</b>	30 (30;30)	30 (29;30)	# 0,666
<b>Charlson Komorbiditätsindex</b>	6 (6;6)	6 (6;6)	# 0,614
<b>Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM)</b>			
PossuM Physiologischer Score	14,5 (13;18,3)	14 (13;16)	# 0,579
PossuM Operativer Score	31 (39,3;34,3)	33 (29,5;37)	# 0,54
PossuM Score	47,5 (43,8;51,3)	47 (43;52)	# 0,871
PossuM Score Morbiditätsrisiko (%)	93,5 (88;96,3)	93,3 (85,6;97,2)	# 0,787
PossuM Score Mortalitätsrisiko (%)	18 (11;29,8)	17,5 (9,9;30,7)	# 0,9
<b>Arbeitsgemeinschaft klinische Ernährung (AKE) Score</b>	1 (0;2,5)	0 (0;2)	# 0,708
<b>Nutritional risk Screening (NRS) Score</b>	2 (2;3,5)	2 (2;4)	# 0,913

In der Tabelle 10 sind intraoperative Charakteristika der Interventionsgruppen dargestellt. Bei einem signifikant höheren prozentualen Anteil der Patientinnen wurde in der Gruppe der balancierten Kristalloide die Studienmedikation vollständig gegeben ( $p=0,016$ ), was sich ebenfalls in einer signifikant höheren Menge an transfundierten FFP in der Gruppe der balancierten Kristalloide widerspiegelt ( $p=0,023$ ).

**Tab. 10: Intraoperative Charakterisierung der Interventionsgruppen.** Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als  $n$  (%) angegeben. Die Berechnung des  $p$ -Wertes erfolgte durch den exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (#) oder den exakten Chi-Quadrat-Test in Kontingenztabellen (\$).

	<b>Balancierte Kristalloide (n= 22)</b>	<b>Balancierte Kolloide (n = 21)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Studienmedikation</b>			
Studienmedikation gegebene Menge (ml)	3150 (3000;3775)	3500 (3100;4125)	# 0,343
Studienmedikation vollständig gegeben $n$ (%)	20 (90,9)	12 (57,1)	\$ 0,016
<b>Operationsdauer</b> (Stunden)	3,9 (3,2;4,7)	4,4 (3,5;5,9)	# 0,481
<b>Blutverlust</b> (ml)	710 (487;1675)	1500 (775;2912)	# 0,132
<b>Noradrenalin</b>			
Noradrenalin durchschnittliche Laufrate ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0,07 (0,05;0,1)	0,07 (0,03;0,15)	# 0,833
Noradrenalin maximale Laufrate ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0,17 (0,1;0,21)	0,16 (0,06;0,29)	# 0,976
Noradrenalin Gesamtmenge intraoperativ ( $\mu\text{g}$ )	1357 (609;1630)	1326 (533;2740)	# 0,678
<b>Erythrozytenkonzentrat (EK)</b> (ml)	0 (0;540)	260 (0;1040)	# 0,301
<b>Fresh Frozen Plasma (FFP)</b> (ml)	1696 (803;3090)	720 (0;1318)	# 0,023

Die postoperative Charakterisierung der Interventionsgruppen ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Es zeigte sich eine signifikant geringere Verweildauer auf der Intensivstation in der Gruppe der balancierten Kristalloide ( $p=0,042$ ).

**Tab. 11: Postoperative Charakterisierung der Interventionsgruppen.** Die Ergebnisse sind als Median (25%-; 75%-Perzentile) oder als n (%) angegeben. Die Berechnung des p-Wertes erfolgte durch den exakten Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (#) oder den exakten Chi-Quadrat-Test in Kontingenztabellen (\$).

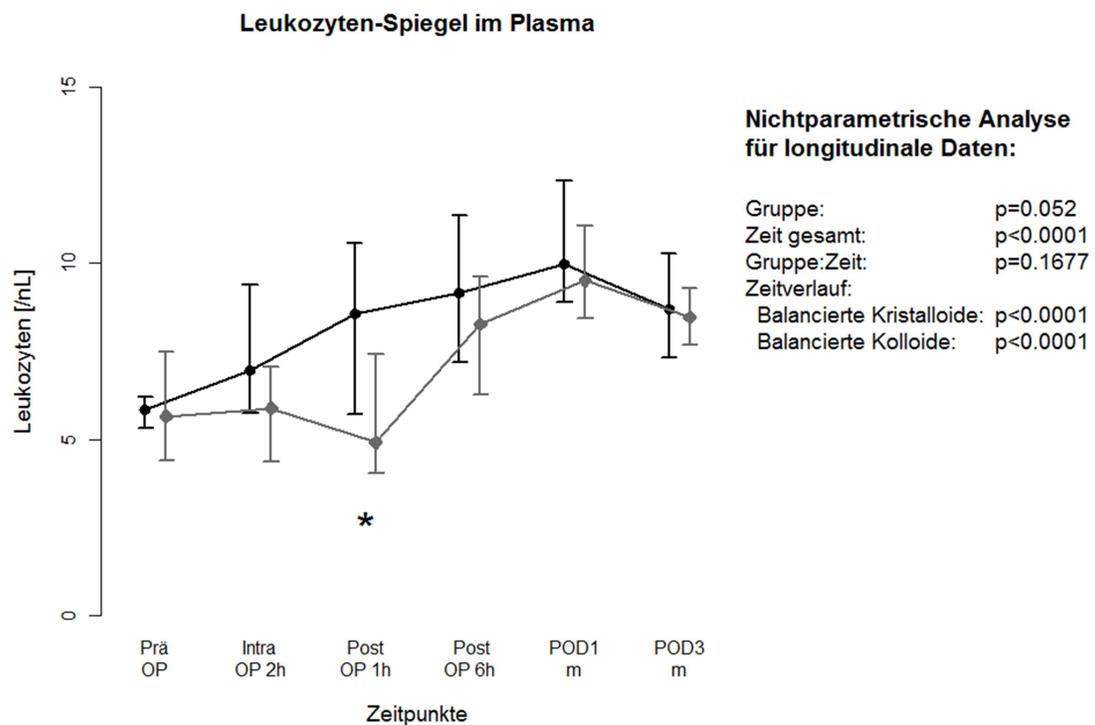
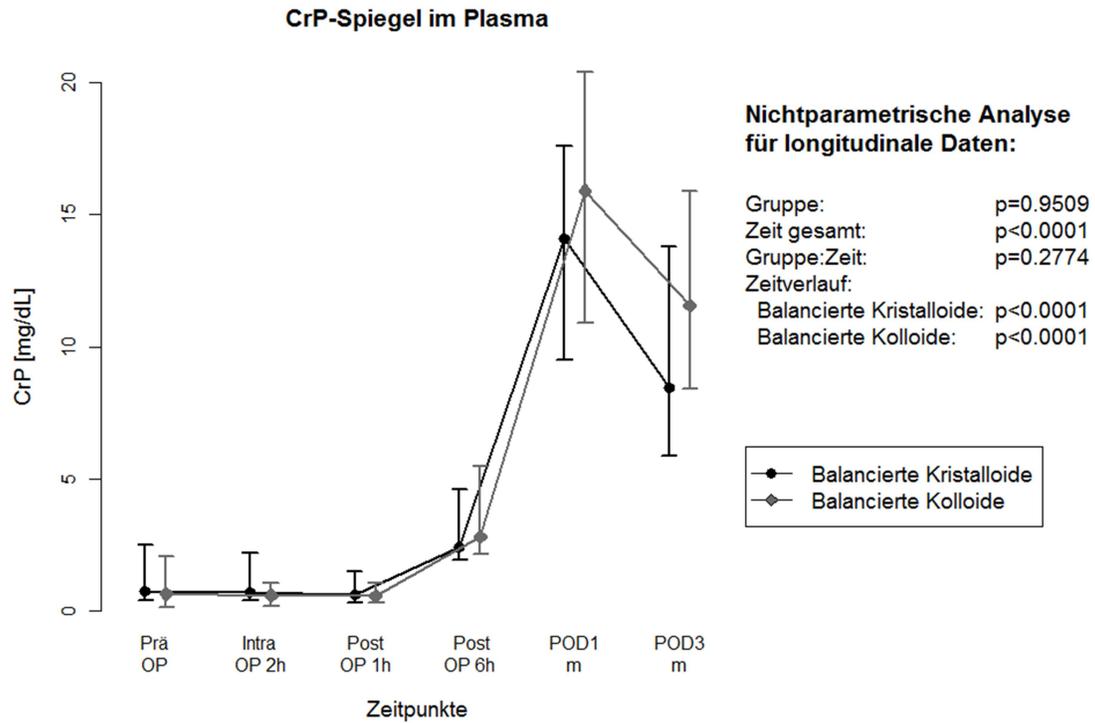
	<b>Balancierte Kristalloide (n= 22)</b>	<b>Balancierte Kolloide (n = 21)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Verweildauer Intensivstation (Tage)</b>	0,7 (0,3;1,2)	1,9 (0,8;2,9)	# 0,042
<b>Organunterstützung n (%)</b>	5 (22,7)	4 (19)	\$ 1
<b>Nachbeatmung</b>			
Nachbeatmung n (%)	5 (22,7)	4 (19)	\$ 1
Nachbeatmung Dauer (Stunden)	0 (0;0)	0 (0;0)	# 0,934
<b>Krankenhausverweildauer postoperativ (Tage)</b>	11,3(9,8;14)	11,8 (9,8;12,8)	# 0,833
<b>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score</b>			
SOFA Score ITS-Ankunft (Punkte)	1 (0,8;2,5)	1 (0;4)	# 0,753
SOFA Score 6h postoperativ (Punkte)	1 (0;2)	2 (0;3,5)	# 0,278
SOFA Score POD1m (Punkte)	1 (0,5;2)	2 (1;4)	#0,103
<b>Mini Mental State Examination (MMSE) (Punkte)</b>	30 (29;30)	30 (30;30)	# 0,377
<b>Gesundheitsstatus EQ-5D der EuroQol Group Abschlussuntersuchung</b>			
EQ-5D Abschlussuntersuchung Teil 1 Score (Punkte)	3 (0;4)	2 (2;4)	# 0,751
EQ-5D Abschlussuntersuchung Teil 2 Score (Punkte)	50 (40;80)	50 (45;77)	# 0,844
<b>Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (IADL) (Punkte)</b>	5,5 (3,3;8)	7 (4,5;7)	# 0,876
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) (Punkte)</b>	100 (90;100)	95 (92,5;100)	#0,782
<b>Komplikationen</b>			
Clavien Klassifikation Schwerstes Ausmaß der Komplikationen (Punkte)	2 (1,5;2)	2 (1;4,5)	# 0,785
Komplikationen (Anzahl)	1,5 (0,8;3,3)	2 (1,5;4)	#0,208

#### **4.6 Vergleich balancierter Kristalloide und balancierter Kolloide auf den Einfluss inflammatorischer Parameter**

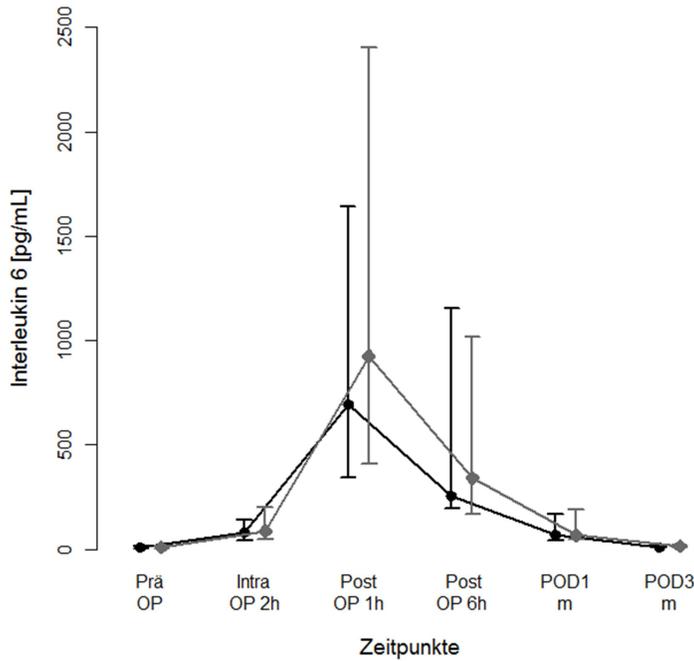
Es konnte in der longitudinalen Analyse nach Brunner kein signifikant unterschiedlicher Einfluss von Kristalloiden oder Kolloiden auf die CrP-, Leukozyten-, IL-6- und IL-10-Plasmakonzentration gesehen werden. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zeigte 1 Stunde nach Operationsende eine signifikant niedrigere Leukozytenkonzentration in der Kolloidgruppe.

Ein signifikant charakteristischer Verlauf aller Variablen über die Zeit konnte sowohl in der Gesamtheit der Messwerte, als auch in der Analyse der einzelnen Studiengruppen, in der longitudinalen Analyse nach Brunner nachgewiesen werden. (Abbildung 6)

**Abb. 6: CrP- (A.), Leukozyten- (B.), Interleukin 6- (C.) und Interleukin 10- (D.) Konzentration im perioperativen Verlauf und in der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten nach Brunner.** Die grafischen Parameter sind als Median, 25%- und 75%-Perzentile dargestellt. Signifikante Ergebnisse des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sind mit \* markiert. (Prä OP = präoperativ, Intra OP 2h = 2 Stunden intraoperativ, Post OP 1h = 1 Stunde postoperativ, Post OP 6h = 6 Stunden postoperativ, POD1m = 1. postoperativer Tag morgens, POD3m = 3. postoperativer Tag morgens)

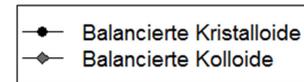


**Interleukin 6-Spiegel im Plasma**



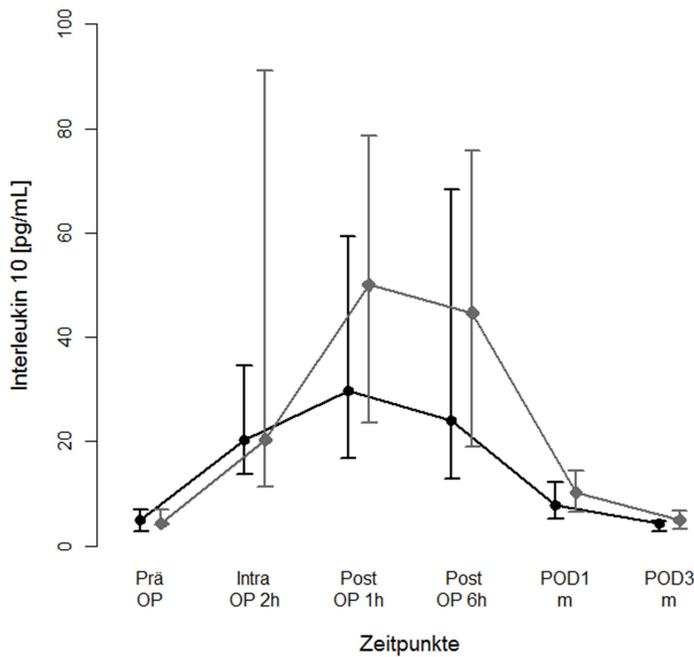
**Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten:**

Gruppe: p=0.5093  
 Zeit gesamt: p<0.0001  
 Gruppe:Zeit: p=0.9751  
 Zeitverlauf:  
 Balancierte Kristalloide: p<0.0001  
 Balancierte Kolloide: p<0.0001



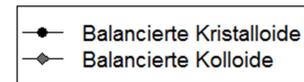
C.

**Interleukin 10-Spiegel im Plasma**



**Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten:**

Gruppe: p=0.2640  
 Zeit gesamt: p<0.0001  
 Gruppe:Zeit: p=0.8110  
 Zeitverlauf:  
 Balancierte Kristalloide: p<0.0001  
 Balancierte Kolloide: p<0.0001



D.

## 4.7 Assoziationsanalysen mit inflammatorischen Parametern

### 4.7.1 Assoziationsanalysen präoperativer Parameter mit Interleukin 6 und C reaktivem Protein

Der perioperative IL-6-Plasmaspiegel stand weder mit dem ASA-Status, dem präoperativen Vorliegen von Aszites, dem Ernährungsstatus, dem Alter noch der Tumorausbreitung signifikant in Zusammenhang (Tabelle 12). Dagegen hatte CrP perioperativ eine signifikante negative Assoziation mit dem ASA-Status und eine positive Assoziation mit der Tumorausbreitung. (Tabelle 13)

*Tab. 12: Einfluss präoperativer Parameter auf den perioperativen Interleukin 6-Plasmaspiegel. Die Berechnung der Regressionsanalyse erfolgte mit Generalized Estimated Equations (GEE) und Interleukin 6 in ng/ml.*

#### Interleukin 6

	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
<b>American Society of Anesthesiology (ASA)</b>			
ASA Status I	1	-	
ASA Status II	0,058	0,001-6,129	0,396
ASA Status III	0,04	0-5,493	
<b>Aszites ja (vs. nein)</b>	0,928	0,523-1,647	0,799
<b>Nutritional Risk Screening (NRS) Score (Punkte)</b>	0,851	0,551-1,314	0,466
<b>Alter (Jahre)</b>	1,027	0,982-1,075	0,244
<b>Tumorausbreitung (Punkte nach Tumor Nodus Metastase (TNM) -Klassifikation)</b>	1,235	0,806-1,889	0,332

**Tab. 13: Einfluss präoperativer Parameter auf den perioperativen CrP-Plasmaspiegel.** Die Berechnung der Regressionsanalyse erfolgte mit Generalized Estimated Equations (GEE) und CrP in mg/dl.

**C reaktives Protein**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>American Society of Anesthesiology (ASA)</b>			
ASA Status I	1	-	0,003
ASA Status II	0,285	0,06-1,343	
ASA Status III	0,057	0,011-0,301	
<b>Aszites ja (vs. nein)</b>	0,971	0,165-5,713	0,974
<b>Nutritional Risk Screening (NRS) Score (Punkte)</b>	1,432	0,587-3,495	0,43
<b>Alter (Jahre)</b>	1,042	0,97-1,12	0,249
<b>Tumorausbreitung (Punkte nach Tumor Nodus Metastase (TNM) -Klassifikation)</b>	1,551	1,15-2,092	0,004

**4.7.2 Assoziationsanalysen intraoperativer Parameter mit Interleukin 6 und C reaktivem Protein**

Eine höhere intraoperativ verabreichte Menge an FFP zeigte eine signifikante Assoziation mit einem höheren perioperativen IL-6-Plasmaspiegel (Tabelle 14). Bezüglich des perioperativen CrP-Plasmaspiegels bestand hingegen ein leichter negativer Zusammenhang. Eine gesteigerte Menge an intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK) war wiederum signifikant mit einer höheren perioperativen CrP-Konzentration verbunden. Auch die Körpertemperatur und die Herzfrequenz waren signifikant positiv assoziiert. Die Menge an applizierten kolloidalen und kristalloiden Infusionslösungen zeigten einen leichten aber signifikanten negativen Zusammenhang. (Tabelle 15)

*Tab. 14: Einfluss intraoperativer Parameter auf den perioperativen Interleukin 6-Plasmaspiegel. Die Berechnung der Regressionsanalyse erfolgte mit Generalized Estimated Equations (GEE) und Interleukin 6 in ng/ml*

**Interleukin 6**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kristalloid intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	0,972	0,94-1,006	0,101
<b>Kolloid intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	1,03	0,983-1,079	0,211
<b>Herzfrequenz</b> gemittelt (5*bpm)	0,928	0,839-1,025	0,142
<b>Herzindex (HI)</b> gemittelt (l/min/m <sup>2</sup> )	1,006	0,796-1,27	0,962
<b>Temperatur</b> (° Celsius)	1,284	0,89-1,853	0,182
<b>Erythrozytenkonzentrat (EK) intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	0,962	0,85-1,088	0,533
<b>Fresh Frozen Plasma (FFP) intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	1,185	1,074-1,308	0,001
<b>Operationsdauer</b> (Stunden)	1,086	0,894-1,319	0,405

*Tab. 15: Einfluss intraoperativer Parameter auf den perioperativen CrP-Plasmaspiegel. Die Berechnung der Regressionsanalyse erfolgte mit Generalized Estimated Equations (GEE) und CrP in mg/dl.*

**C reaktives Protein**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Kristalloid intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	0,964	0,93-0,999	0,042
<b>Kolloid intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	0,95	0,92-0,981	0,002
<b>Herzfrequenz</b> gemittelt (5*bpm)	1,223	1,071-1,395	0,003
<b>Herzindex (HI)</b> gemittelt (l/min/m <sup>2</sup> )	1,149	0,764-1,73	0,505
<b>Temperatur</b> (° Celsius)	2,347	1,413-3,901	0,001
<b>Erythrozytenkonzentrat (EK) intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	1,157	1,037-1,29	0,009
<b>Fresh Frozen Plasma (FFP) intraoperativ</b> gemittelt (100*ml)	0,965	0,932-0,998	0,04
<b>Operationsdauer</b> (Stunden)	0,897	0,673-1,194	0,455

**4.7.3 Assoziationsanalysen postoperativer Outcome-Parameter mit Interleukin 6 und C reaktivem Protein**

Ein hoher perioperativer IL-6-Plasmaspiegel war sowohl signifikant mit einem schlechteren SOFA Score am POD1m, als auch mit einem längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt verbunden (Tabelle 16). Der perioperative CrP-Plasmaspiegel zeigte hinsichtlich des Krankenhausaufenthaltes dieselbe Assoziation. Außerdem standen hohe perioperative CrP-

Spiegel mit einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation und einer erhöhten Anzahl und höherem Schweregrad an Komplikation in Zusammenhang (Tabelle 17).

*Tab. 16: Einfluss perioperativer Interleukin 6-Plasmaspiegel auf postoperative Outcome-Parameter. Die Berechnung der Regressionsanalyse erfolgte mit Generalized Estimated Equations (GEE) und Interleukin 6 in mg/ml. Um Scheinabhängigkeiten zu vermeiden erfolgte die Analyse der Parameter univariat.*

**Interleukin 6**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score</b> 1. postoperativer Tag (Punkte)	1,836	1,193-2,826	0,006
<b>Krankenhausverweildauer</b> postoperativ (Tage)	1,186	1,079-1,305	<0,0001
<b>Intensivstationsverweildauer</b> (Tage)	1,302	0,997-1,699	0,053
<b>Komplikationen</b>			
Clavien Klassifikation Schwerstes Ausmaß der Komplikationen (Punkte)	1,291	0,82-2,032	0,269
Komplikationen (Anzahl)	1,516	0,906-2,538	0,113

*Tab. 17: Einfluss perioperativer CrP-Plasmaspiegel auf postoperative Outcome-Parameter. Die Berechnung der Regressionsanalyse erfolgte mit Generalized Estimated Equations (GEE) und CrP in mg/dl. Um Scheinabhängigkeiten zu vermeiden erfolgte die Analyse der Parameter univariat.*

**C reaktives Protein**

	<b>Odds Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score</b> 1. postoperativer Tag (Punkte)	1,141	0,927-1,404	0,212
<b>Krankenhausverweildauer</b> postoperativ (Tage)	1,072	1,022-1,124	0,004
<b>Intensivstationsverweildauer</b> (Tage)	1,078	1,002-1,159	0,045
<b>Komplikationen</b>			
Clavien Klassifikation Schwerstes Ausmaß der Komplikationen (Punkte)	1,739	1,38-2,191	<0,0001
Komplikationen (Anzahl)	1,347	1,027-1,767	0,032

**4.7.4 Assoziationsanalysen von Interleukin 6 und 10 mit dem Überleben**

Der IL-6-Plasmaspiegel zeigte ab 6 Stunden postoperativ bis zum 3. postoperativen Tag ansteigend in Signifikanz und Ausmaß eine positive Assoziation mit einer erhöhten Sterblichkeit. Am 3. postoperativen Tag war ein um 10 pg/ml erhöhter IL-6-Plasmaspiegel mit einer um 92% erhöhten Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert. Ein präoperativ gesteigerter IL-10-Plasmaspiegel war signifikant positiv mit einer erhöhten postoperativen Sterblichkeit verbunden. Im weiteren Verlauf ließen sich keine Assoziationen eruieren. (Tabelle 18)

**Tab. 18: Einfluss perioperativer Interleukin 6-Plasmaspiegel und präoperativer Interleukin 10-Plasmaspiegel auf das Überleben. Die Berechnung erfolgte mittels Cox-Regression. Das mediane Follow-Up betrug 3,6 Jahre.**

	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95%-Konfidenzintervall</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Interleukin 6</b> 6h postoperativ (pg/mL*100 <sup>-1</sup> )	1,009	1-1,018	0,044
<b>Interleukin 6</b> POD1m (pg/mL*100 <sup>-1</sup> )	1,042	1,002-1,084	0,042
<b>Interleukin 6</b> POD3m (pg/mL*10 <sup>-1</sup> )	1,92	1,251-2,947	0,003
<b>Interleukin 10</b> präoperativ (pg/mL)	1,168	1,016-1,343	0,029

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte Einflussfaktoren auf die perioperative inflammatorische Reaktion und die Bedeutung der Inflammation für das Outcome. Bei Tumorreduktionsoperationen erfolgte die intraoperative Volumenapplikation mit balancierten Kristalloiden oder balancierten Kolloiden bedarfsorientiert nach einem zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus.

Die Hauptaussagen sind folgende:

- 1) Balancierte Kristalloide oder Kolloide beeinflussen den perioperativen Verlauf von IL-6 und IL-10 nicht in unterschiedlicher Weise;
- 2) Die Menge intraoperativ transfundierter EK sind mit hohen perioperativen CrP-Spiegeln und die Menge intraoperativ transfundierter FFP mit hohen perioperativen IL-6-Spiegeln assoziiert;
- 3) Hohe IL-6- und CrP-Spiegel stehen mit einer längeren Krankenhausverweildauer und IL-6 zusätzlich mit einem schlechteren postoperativen SOFA Score in Zusammenhang;
- 4) Der präoperative IL-10- und der postoperative IL-6-Spiegel sind prädiktiv für das Überleben.

Es ist von Bedeutung, Einflussfaktoren auf die postoperative Inflammation im Rahmen eines zielgerichteten Hämodynamikprotokolls zu untersuchen, da es Hinweise gibt, dass eine zielgerichtete intraoperative Volumenapplikation zu einer geringeren postoperativen Inflammation führt (53). Yates und Kollegen (54) untersuchten bereits die Auswirkung balancierter Kristalloide und balancierter Kolloide auf IL-6, IL-10 und CrP im Rahmen eines zielgerichteten Hämodynamikprotokoll bei kolorektalen Eingriffen. Die vorliegende Arbeit beschreibt darüber hinaus erstmalig die Auswirkung von Blutprodukten auf die Inflammation und die Bedeutung der Inflammation für das postoperative Outcome im Rahmen eines intraoperativen zielgerichteten Hämodynamikalgorithmus.

### 5.1 Bewertung des Verlaufs inflammatorischer Laborparameter

Die Verläufe der immunologischen Laborparameter IL-6, IL-10, CrP und Leukozyten zeigten einen signifikant charakteristischen Verlauf mit einem perioperativen Anstieg gegenüber der medianen Baseline präoperativ. Vergleichbare Verläufe finden sich bei kardio- (55) und

gefäßchirurgischen Eingriffen (56). Erklärung findet der perioperative Anstieg in der immunologischen Reaktion auf den chirurgischen Stress.

Zu beobachten war eine zeitlich versetzte Freisetzung der Mediatoren. So zeigte sich bereits zwei Stunden nach Operationsbeginn ein Anstieg von IL-10, während IL-6 erst nach dem Operationsende und CrP am ersten postoperativen Tag einen starken Anstieg aufwies. Für die zeitliche Versetzung verantwortlich ist eine Staffelung der Immunkaskade. Eine rasche Freisetzung von IL-6 und IL-10 erfolgt nach Schädigung von Gewebe (4,6), wobei IL-6 Hauptstimulator der Akute Phase Reaktion ist und zu einer Freisetzung von CrP führt (15,57). Die gestaffelte Ausschüttung von IL-6 und CrP wurde ebenfalls durch Shenkin et. al. bei abdominalchirurgischen Eingriffen beobachtet (6). Während sich in der vorliegenden Studie IL-6 postoperativ zügig zu normalisieren begann, setzte der Abfall von IL-10 später ein. Dies ist dadurch zu erklären, dass IL-6 eine Ausschüttung von IL-10 stimuliert und IL-10 wiederum, im Sinne eines negativen Rückkopplungsmechanismus, die Produktion von IL-6 inhibiert (58).

## **5.2 Bewertung des Verlaufs von Indikatoren eines Systemic Inflammatory Response Syndroms**

Die Zeitverläufe der Noradrenalin-Laufrate, der Herzfrequenz, der Körpertemperatur und dem MAD waren signifikant. Um intraoperativ einen stabilen MAD zu gewährleisten und der durch Allgemeinanästhesie und intraoperativen Volumenverschiebungen durch Blutung oder Trauma begünstigten Hypotonie entgegenzuwirken, war die Noradrenalin-Gabe insbesondere intraoperativ notwendig. Körpertemperatur und MAD stiegen postoperativ nach Beendigung der Operation an. Verantwortlich dafür ist die Akute Phase Reaktion als Stressantwort auf das chirurgische Trauma, welche durch IL-6 vermittelt wird (3). Dabei induziert IL-6 im Hypothalamus eine Fieberreaktion und bewirkt in der Nebennierenrinde eine Freisetzung endogener Katecholamine und Cortisol, welche zu einer Steigerung des Blutdrucks führen. (15,17).

## 5.3 Bewertung von Einflussfaktoren

### 5.3.1 *Einflüsse durch balancierte Kristalloide und balancierte Kolloide*

In dieser Studie wurden die Verläufe von IL-6, IL-10, CrP und Leukozyten durch balancierte Kristalloide und balancierte Kolloide nicht signifikant unterschiedlich beeinflusst. In der multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich jedoch eine signifikant negative Assoziation zwischen beiden Studienlösungen und dem CrP-Spiegel. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen beschreiben Yates et. al. in einem zielgerichteten Hämodynamikprotokoll keinen Unterschied bezüglich IL-6, IL-10 und CrP zwischen balancierten Kristalloiden und balancierten Kolloiden bei kolorektalen Eingriffen (54). Bei Verbrennungen sahen Vlachou et al. im Vergleich zu balancierten Kristalloiden in der Kolloid-Gruppe eine reduzierte CrP Ausschüttung (38).

Für den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Nachweis eines reduzierten CrP-Spiegels in Assoziation mit balancierten Kristalloiden in der multivariaten Regressionsanalyse scheinen zwei Faktoren verantwortlich zu sein. Wie in Tabelle 10 ersichtlich, bekamen die Patientinnen, die die balancierten Kristalloide erhielten, signifikant mehr FFP transfundiert. Außerdem wiesen die Ergebnisse der vorangegangenen Hauptstudie auf einen positiven Einfluss intraoperativ verabreichter FFP auf den gesamten postoperativen hämodynamischen Verlauf hin (52). Möglicherweise führten zum einen die FFP durch die Aufrechterhaltung einer stabileren Hämodynamik zu einem geringeren Ansteigen des CrP in der Gruppe der balancierten Kristalloide. Diese Hypothese wird durch mehrere Studien gestützt, die eine Assoziation zwischen hämodynamischer Instabilität und perioperativer Inflammation beobachteten (35–37). Zum anderen konnten in experimentellen Studien direkte antiinflammatorische Eigenschaften von FFP nachgewiesen werden, welche zu einem geringeren CrP-Spiegel geführt haben können. So beobachteten Schneider et al in Zellkulturen eine dosisabhängige Ausschüttung von IL-10 nach FFP-Transfusion (34). Andere experimentelle Studien ermittelten, dass FFP zu einer Stabilisierung der endothelialen Integrität führen (59–61), so dass auf Grundlage dieser Ergebnisse der vorteilhafte Effekt für die Hämodynamik als auch eine Reduktion der Inflammation erklärt werden kann.

Die Beobachtung, dass die Infusion von balancierten Kolloiden in der multivariaten Regressionsanalyse ebenfalls mit einem verminderten CrP einher ging, ist möglicherweise auch auf einen positiven Einfluss der balancierten Kolloide auf die intraoperative Hämodynamik

zurückzuführen. So ergaben Analysen unserer Hauptstudie durch Feldheiser et al. ein signifikant höheres Schlagvolumen und eine längere korrigierte Flusszeit (FTc) in der Gruppe, die die balancierten Kolloide erhielten (52). Ebenso gibt es hinsichtlich Hydroxyethylstärke-Lösungen Hinweise, dass diese einen hemmenden Einfluss auf die Inflammation haben. In tierexperimentellen Studien wiesen Wang et al. (62) und Lv et al. (63) eine hemmende Wirkung von HES auf die IL-6-Sekretion nach.

### **5.3.2 Assoziation zu präoperativen Faktoren**

Während IL-6 keine Signifikanz bezüglich des ASA-Status, des präoperativen Vorliegens von Aszites, des Ernährungsstatus, des Alters und der Tumorausbreitung zeigte, war CrP signifikant mit dem ASA-Status und der Tumorausbreitung assoziiert. In der Literatur fanden sich bisher keine Studien, die den Zusammenhang des ASA-Status mit dem perioperativen Verlauf von CrP beschreiben. Interessanterweise wurde in mehreren Studien IL-6 als Marker für Tumorausbreitung (64,65) und Tumorprogress (21) bei Ovarialkarzinomen evaluiert. Lediglich durch Koebl und Kollegen konnte CrP in Zusammenhang mit der Tumorprogression bei Ovarialkarzinomen gebracht werden (66).

### **5.3.3 Assoziation zu intraoperativen Faktoren**

Eine höhere Menge an intraoperativ transfundierten FFP war mit einem gesteigerten perioperativen IL-6-Spiegel und einem geringeren CrP-Spiegel verbunden. Des Weiteren bestand eine positive Assoziation zwischen CrP und der Menge an EK sowie der Höhe der Herzfrequenz und der intraoperativen Temperatur.

Taylor und Kollegen sowie eine Metaanalyse von Hill et al. über nicht-kardiochirurgische Studien evaluierten eine gestiegene Rate an nosokomialen Infektionen in Zusammenhang mit der Transfusion von EK (67,68). Darüber hinaus berichten prospektive Studien an Traumapatienten und intensivpflichtigen Patienten ebenfalls über eine erhöhte Inzidenz an Multiorganversagen in Assoziation mit EK-Transfusionen (69,70). Klinisch wurde daher ein inflammatorischer Einfluss vermutet, der sich ebenfalls in Änderungen inflammatorischer Mediatoren widerspiegelt. So berichten Ydy et. al. über gesteigerte CrP und IL-6-Spiegel verbunden mit hohen Mengen an transfundierten EK (71). Im experimentellen Setting konnte die Aktivierung inflammatorischer Gene in Leukozyten bestätigt werden (72). Den

vorliegenden Ergebnissen steht die Arbeit von Gregersen et al. gegenüber, die eine liberale gegenüber einer restriktiven Indikationsstellung zur EK-Transfusion bei Hüftgelenkoperationen untersuchte und dabei keinen Einfluss auf die Inflammation oder eine gesteigerte postoperative Inzidenz an Infektionen feststellte (73).

Bezüglich der Auswirkung von FFP-Transfusionen auf die Inflammation fand sich neben experimentellen Studien, die antiinflammatorische Effekte wie eine Ausschüttung von IL-10 (34) und eine Reduktion endothelialer Permeabilität (59–61) beobachteten, nur eine Studie im klinischen Setting. Straat et al. untersuchten den Einfluss von FFP auf verschiedene Zytokine bei kritisch Kranken auf der Intensivstation. Sie ermittelten eine Abnahme des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$ , jedoch keine signifikante Zunahme von IL-10 (74).

Die in der multivariaten Analyse gefundene Assoziation einer gesteigerten CrP-Ausschüttung mit zunehmender intraoperativer Tachykardie untermauert die Hypothese, dass eine intraoperative hämodynamische Instabilität mit einer gesteigerten postoperativen Inflammation einhergeht (35–37) und FFP im Umkehrschluss durch den positiven Effekt auf die Hämodynamik einen vorteilhaften Einfluss auf die perioperative Inflammation haben könnte. Dennoch wiesen wir in unserer Arbeit eine starke positive Assoziation des IL-6-Spiegels mit der FFP Transfusion im Sinne eines proinflammatorische Effekts von FFP nach. Auf experimenteller Ebene zeigte die in-vitro Studie von Urner et. al. auch eine erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren durch FFP (75).

Es kann abschließend nicht geklärt werden, weshalb einerseits eine Steigerung des IL-6-Spiegels und andererseits eine Verminderung des CrP-Spiegels beobachtet werden konnte, insbesondere vor dem Hintergrund, dass IL-6 ein Hauptstimulator der Akute-Phase-Reaktion und somit der CrP-Produktion ist. Möglicherweise ist der zugrundeliegende Hämodynamikalgorithmus für die positive Assoziation zwischen FFP und IL-6 verantwortlich. Denn eine massive immunologischer Aktivierung kann zu einer endothelialen Dysfunktion und Hyperpermeabilität führen und damit zu einem gesteigerten Volumenbedarf (47). Entsprechend dem Applikationsalgorithmus unserer Studie führte dies zu einem gesteigerten Transfusionsbedarf von FFP. Experimentelle Studien zeigen, dass FFP die endotheliale Integrität widerherstellt (76,77). Die daraus resultierende Wirkung auf die Kreislaufstabilisierung könnte sich in einer verminderten CrP-Ausschüttung widerspiegeln. Um diese Hypothese zu verifizieren und die hier gesehene Kombination aus sowohl pro- als auch

antiinflammatorischer Wirkung von FFP abschließend zu klären, sind weitere Studien notwendig.

#### **5.4 Bewertung prognostischer Eigenschaften von Interleukin 6, Interleukin 10 und C reaktiven Protein**

Obwohl der präoperative POSSUM Score ein medianes Mortalitätsrisiko für die Intrahospitalmortalität von 17,47% beschreibt, verstarben während des Krankenhausaufenthaltes keine Patientinnen der Auswertungspopulation. Hohe perioperative IL-6- und CrP-Spiegel zeigten jedoch signifikante Assoziationen mit einem schlechten postoperative Outcome. Während das Langzeitüberleben mit niedrigen präoperativen IL-10-Spiegeln assoziiert war, zeigte die IL-6-Konzentration ausschließlich postoperativ eine positive Assoziation mit dem Versterben. Dabei scheint die Stärke des direkten postoperativen Anstiegs kaum bedeutsam. Ausschlaggebend für das Überleben war die IL-6-Konzentration am POD3m. Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass das Ausbleiben einer Normalisierung bis zum 3. postoperativen Tag mit einem massiv erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist.

IL-6 als prognostischer Parameter war bereits Gegenstand zahlreicher Studien. So ließen sich anhand des IL-6-Spiegels Prognosen hinsichtlich Multiorganversagens bei polytraumatisierten Patienten (28,78), des Überlebens bei Sepsis (79–81), im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe (8,9) oder bei Tumoroperationen (82–84) ermitteln. Die Untersuchungen zeigten bemerkenswerterweise, dass IL-6 insbesondere präoperativ prognostischen Wert besitzt (82–84), was in der vorliegenden Arbeit nicht gezeigt werden konnte. Auch IL-10 konnte Komplikationen und Überleben im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe (8), bei polytraumatisierten Patienten (85), oder ST-Hebungs-Infarkten (STEMI) (86) prognostizieren. CrP wurde als präoperativer prognostischer Marker durch Kinoshita et al. (87) bei Patienten mit Hepatozellulärem Karzinom und durch Ganem et al. (9) bei kardiochirurgischen Eingriffen identifiziert. Nach Resektion kolorektaler Karzinome war der postoperative Verlauf der CrP-Konzentration mit infektiösen Komplikationen assoziiert (88,89). Diese Ergebnisse stehen somit mit der vorliegenden Arbeit in Einklang.

Zu berücksichtigen ist, dass Karzinome häufig die Immunabwehr im Sinne einer chronischen Inflammation beeinflussen, die durch höhere Plasmaspiegel von Zytokinen im Vergleich zu Gesunden sichtbar wird (83,90). Für verschiedenste Neoplasien, darunter auch das

Ovarialkarzinom, ist eine schlechte Prognose mit hohen Zytokinkonzentrationen assoziiert (83). Dies findet Erklärung in der Tatsache, dass eine Korrelation zwischen der Tumorlast, dem Vorhandensein von Metastasen und der Tumorprogression mit IL-6 und IL-10 besteht (64,91–93) und damit auch eine Korrelation der kurativen Operabilität.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen die prognostischen Eigenschaften von IL-6, IL-10 und CrP. Die Ursache für die hier beschriebene Assoziation eines hohen präoperativen IL-10-Spiegels mit einer erhöhten Mortalität kann in einem fortgeschrittenen Tumorstadium gesehen werden. IL-10 wird für die Resistenz eines Tumors gegenüber körpereigenen Abwehrmechanismen mitverantwortlich gemacht (94). Bei Fortschreiten des Tumors und daraus folgender Zunahme eines antiinflammatorischen Milieus kommt es zu einer Immundysfunktion (90). Eine adäquate Reaktion auf die Tumorreduktionsoperation kann somit gestört und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sein.

## 5.5 Limitationen der Studie

Karzinome führen zu erhöhten Zytokinspiegeln im Sinne einer chronischen Inflammation (83,90). Es gibt Hinweise, dass Tumorgewebe Zytokine produzieren (95) und somit eine direkte Korrelation mit der Tumorlast und Tumorprogression besteht (64,65). Dadurch dass Patientinnen mit Ovarialkarzinom zur Analyse perioperativer Zytokinspiegel herangezogen wurden, besteht bereits präoperativ ein maßgeblicher Einfluss auf Zytokine und Inflammation, so dass Rückschlüsse auf perioperative Einflussfaktoren beeinträchtigt werden. Erschwerend für die immunologische Auswertung kommt hinzu, dass Tumorreduktionsoperationen je nach Tumorausbreitung im Operationsumfang und geweblichen Trauma variieren und die damit verbundene IL-6- und IL-10-Sekretion (2,4–6) folglich auch. Um dem Rechnung zu tragen bezogen wir die Tumorausbreitung in die Regressionsanalyse präoperativer Parameter und die Operationsdauer in die Analyse der intraoperativen Parameter ein.

Da sich angesichts des bereits oben beschriebenen Zusammenhangs zwischen Zytokinspiegeln und Tumorprogression gegebenenfalls auch in dieser Arbeit eine Korrelation zwischen Interleukinspiegel und Tumorrezidiv vermuten lässt, zeigt sich als Nachteil der Survivalanalyse, dass die Todesursachen nicht ausgewertet wurden. Es ist dadurch nicht zu differenzieren, ob die Patientinnen aufgrund eines Tumorrezidivs verstarben oder andere Komplikationen zu Grunde lagen.

Des Weiteren beeinflussen Östrogene die Zytokinsekretion 96–98)  
96–98)

. Das Alter betrug in der 25% Perzentile 47 Jahre, so dass nicht davon auszugehen ist, dass alle Patientinnen die Postmenopause bereits erreicht hatten. Es ist also wahrscheinlich, dass eine erhebliche Differenz zwischen den individuellen Östrogenspiegeln bestand.

Im Hinblick auf die Analyse prognostischer Eigenschaften von IL-6, IL-10 und CrP wirkte limitierend, dass der behandelnde Arzt seine Behandlungsentscheidungen an CrP und Leukozytenzahl orientierte, wohingegen er gegenüber den Werten von IL-6 und IL-10 verblindet war. Diese wurden im Rahmen der Studie bestimmt und konnten von dem behandelnden Arzt nicht eingesehen werden.

Diese Arbeit ist als Pilotstudie geplant worden und weist mit 43 Patientinnen eine geringe Fallzahl auf. Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu fundieren, sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen notwendig.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. Juli 1997;112(1):235–43.
2. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, Geginat J. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev*. Oktober 2010;21(5):331–44.
3. Brøchner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:43.
4. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*. Februar 2001;163(2):316–21.
5. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. August 1992;79(8):757–60.
6. Shenkin A, Fraser WD, Series J, Winstanley FP, McCartney AC, Burns HJ, Van Damme J. The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res*. 1989;8(2):123–7.
7. Namekata K, Takamori S, Kojima K, Beppu T, Futagawa S. Significant changes in the serum levels of IL-6, h-HGF, and type IV collagen 7S during the perioperative period of a hepatectomy: relevance to SIRS. *Surg Today*. 2000;30(5):403–9.
8. Caruso R, Trunfio S, Milazzo F, Campolo J, De Maria R, Colombo T, Parolini M, Cannata A, Russo C, Paino R, Frigerio M, Martinelli L, Parodi O. Early Expression of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Left Ventricular Assist Device Recipients With Multiple Organ Failure Syndrome. *ASAIO Journal*. Mai 2010;1.
9. Ganem F, Serrano CV Jr, Fernandes JL, Blotta MHSL, Souza JA, Nicolau JC, Ramires JAF, Hueb WA. Preoperative B-type natriuretic peptide, and not the inflammation status, predicts an adverse outcome for patients undergoing heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. Mai 2011;12(5):778–83.
10. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician*. 1. November 2000;62(9):2053–60.
11. Toft P, Helbo-Hansen HS, Tønnesen E, Lillevang ST, Rasmussen JW, Christensen NJ. Redistribution of granulocytes during adrenaline infusion and following administration of cortisol in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. April 1994;38(3):254–8.
12. Harris H. Role of chemotaxis in inflammation. *Physiol Rev*. Juli 1954;34(3):529–62.
13. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(6):448–54.
14. Abernethy TJ, Avery OT. The Occurrence During Acute Infections of a Protein Not Normally Present in the Blood I. Distribution of the Reactive Protein in Patients' Sera and the Effect of Calcium on the Flocculation Reaction with C Polysaccharide of Pneumococcus. *J Exp Med*. 2. Januar 1941;73(2):173–82.
15. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1. Februar 1990;265(3):621–36.

16. Kushner I. The Phenomenon of the Acute Phase Response\*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1. Juni 1982;389(1):39–48.
17. Song M, Kellum JA. Interleukin-6. *Crit Care Med*. Dezember 2005;33(12 Suppl):S463-465.
18. Zilberstein A, Ruggieri R, Korn JH, Revel M. Structure and expression of cDNA and genes for human interferon-beta-2, a distinct species inducible by growth-stimulatory cytokines. *EMBO J*. Oktober 1986;5(10):2529–37.
19. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kashiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 6. November 1986;324(6092):73–6.
20. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. November 2006;2(11):619–26.
21. Woolery KT, Kruk PA. Ovarian epithelial-stromal interactions: role of interleukins 1 and 6. *Obstet Gynecol Int*. 2011;2011:358493.
22. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683–765.
23. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*. 1. November 1991;174(5):1209–20.
24. Brandtzaeg P, Osnes L, Ovstebø R, Joø GB, Westvik AB, Kierulf P. Net inflammatory capacity of human septic shock plasma evaluated by a monocyte-based target cell assay: identification of interleukin-10 as a major functional deactivator of human monocytes. *J Exp Med*. 1. Juli 1996;184(1):51–60.
25. Wolk K, Kunz S, Asadullah K, Sabat R. Cutting edge: immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? *J Immunol*. 1. Juni 2002;168(11):5397–402.
26. Maynard CL, Harrington LE, Janowski KM, Oliver JR, Zindl CL, Rudensky AY, Weaver CT. Regulatory T cells expressing interleukin 10 develop from Foxp3+ and Foxp3- precursor cells in the absence of interleukin 10. *Nat Immunol*. September 2007;8(9):931–41.
27. Gletsu N, Lin E, Zhu J-L, Khaitan L, Ramshaw BJ, Farmer PK, Ziegler TR, Papanicolaou DA, Smith CD. Increased plasma interleukin 6 concentrations and exaggerated adipose tissue interleukin 6 content in severely obese patients after operative trauma. *Surgery*. Juli 2006;140(1):50–7.
28. Frink M, Pape H-C, van Griensven M, Krettek C, Chaudry IH, Hildebrand F. Influence of sex and age on mods and cytokines after multiple injuries. *Shock*. Februar 2007;27(2):151–6.
29. Kahlke V, Angele MK, Ayala A, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Immune dysfunction following trauma-haemorrhage: influence of gender and age. *Cytokine*. Januar 2000;12(1):69–77.
30. Gornikiewicz A, Sautner T, Brostjan C, Schmierer B, Függer R, Roth E, Mühlbacher F, Bergmann M. Catecholamines up-regulate lipopolysaccharide-induced IL-6 production in human microvascular endothelial cells. *FASEB J*. Juni 2000;14(9):1093–100.

31. Liou H-L, Shih C-C, Chao Y-FC, Lin N-T, Lai S-T, Wang S-H, Chen HI. Inflammatory response to colloids compared to crystalloid priming in cardiac surgery patients with cardiopulmonary bypass. *Chin J Physiol.* 30. Juni 2012;55(3):210–8.
32. Jaeger K, Heine J, Ruschulte H, Jüttner B, Scheinichen D, Kuse ER, Piepenbrock S. Effects of colloidal resuscitation fluids on the neutrophil respiratory burst. *Transfusion.* August 2001;41(8):1064–8.
33. Baumgartner JM, Nydam TL, Clarke JH, Banerjee A, Silliman CC, McCarter MD. Red blood cell supernatant potentiates LPS-induced proinflammatory cytokine response from peripheral blood mononuclear cells. *J Interferon Cytokine Res.* Juni 2009;29(6):333–8.
34. Schneider SO, Rensing H, Gräber S, Kreuzer S, Kleinschmidt S, Kreimeier S, Müller P, Mathes AM, Biedler AE. Impact of platelets and fresh frozen plasma in contrast to red cell concentrate on unstimulated and stimulated cytokine release in an in vitro model of transfusion. *Scand J Immunol.* August 2009;70(2):101–5.
35. Lindner J, Maruna P, Kunstyr J, Jansa P, Gürlich R, Kubzova K, Zakharchenko M, Linhart A. Hemodynamic instability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension correlates with cytokine network hyperstimulation. *Eur Surg Res.* 2009;43(1):39–46.
36. Wei M, Kuukasjärvi P, Laurikka J, Kaukinen S, Honkonen E-L, Metsänoja R, Tarkka M. Relation of cytokines to vasodilation after coronary artery bypass grafting. *World J Surg.* Oktober 2003;27(10):1093–8.
37. Langer F, Schramm R, Bauer M, Tscholl D, Kunihara T, Schäfers H-J. Cytokine response to pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* Juli 2004;126(1):135–41.
38. Vlachou E, Gosling P, Moiemens NS. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation--a prospective randomised controlled trial. *Burns.* November 2010;36(7):984–91.
39. Handrigan MT, Burns AR, Donnachie EM, Bowden RA. Hydroxyethyl starch inhibits neutrophil adhesion and transendothelial migration. *Shock.* November 2005;24(5):434–9.
40. Nohé B, Johannes T, Reutershan J, Rothmund A, Haeberle HA, Ploppa A, Schroeder TH, Dieterich H-J. Synthetic colloids attenuate leukocyte-endothelial interactions by inhibition of integrin function. *Anesthesiology.* Oktober 2005;103(4):759–67.
41. Matharu NM, Butler LM, Rainger GE, Gosling P, Vohra RK, Nash GB. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of hydroxyethyl starch demonstrated in a flow-based model of neutrophil recruitment by endothelial cells. *Crit Care Med.* Mai 2008;36(5):1536–42.
42. Hofbauer R, Moser D, Hornykewycz S, Frass M, Kapiotis S. Hydroxyethyl starch reduces the chemotaxis of white cells through endothelial cell monolayers. *Transfusion.* März 1999;39(3):289–94.
43. Feng X, Yan W, Wang Z, Liu J, Yu M, Zhu S, Xu J. Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage. *Anesth Analg.* März 2007;104(3):624–30.
44. Haeberle HA, Nohé B, Eltzschig HK, Unertl K, Dieterich H-J. Effect of synthetic colloids on major histocompatibility complex class II expression. *J Clin Anesth.* März 2006;18(2):96–101.
45. Schmand JF, Ayala A, Morrison MH, Chaudry IH. Effects of hydroxyethyl starch after trauma-hemorrhagic shock: restoration of macrophage integrity and prevention of increased circulating interleukin-6 levels. *Crit Care Med.* Mai 1995;23(5):806–14.

46. Hack CE, Groot ED, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Schijndel RSV, Eerenberg-Belmer AJ, Thijs LG, Aarden LA. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis [see comments]. *Blood*. 10. Januar 1989;74(5):1704–10.
47. Elbers PW, Ince C. Bench-to-bedside review: Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*. 2006;10(4):221.
48. Dieterich H-J, Weissmüller T, Rosenberger P, Eltzschig HK. Effect of hydroxyethyl starch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia. *Crit Care Med*. Juni 2006;34(6):1775–82.
49. Tian J, Lin X, Guan R, Xu J-G. The effects of hydroxyethyl starch on lung capillary permeability in endotoxic rats and possible mechanisms. *Anesth Analg*. März 2004;98(3):768–774, table of contents.
50. Zikria BA, King TC, Stanford J, Freeman HP. A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery*. Mai 1989;105(5):625–31.
51. krebs\_in\_deutschland\_2015.pdf [Internet]. [zitiert 23. Mai 2016]. Verfügbar unter: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile)
52. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, Jones A, Fotopoulou C, Sehouli J, Wernecke K-D, Spies C. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. Februar 2013;110(2):231–40.
53. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg*. 1. September 2006;93(9):1069–76.
54. Yates DRA, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJT. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*. Februar 2014;112(2):281–9.
55. Kubala L, Číž M, Vondráček J, Černý J, Němec P, Studeník P, Čížová H, Lojek A. Perioperative and postoperative course of cytokines and the metabolic activity of neutrophils in human cardiac operations and heart transplantation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Dezember 2002;124(6):1122–9.
56. Funk DJ, HayGlass KT, Koulack J, Harding G, Boyd A, Brinkman R. A randomized controlled trial on the effects of goal-directed therapy on the inflammatory response open abdominal aortic aneurysm repair. *Crit Care* [Internet]. 2015 [zitiert 8. Oktober 2016];19(1). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479246/>
57. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *PNAS*. 10. Januar 1987;84(20):7251–5.
58. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, Cua DJ. TGF- $\beta$  and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*. Dezember 2007;8(12):1390–7.
59. Peng Z, Pati S, Potter D, Brown R, Holcomb JB, Grill R, Wataha K, Park PW, Xue H, Kozar RA. Fresh frozen plasma lessens pulmonary endothelial inflammation and hyperpermeability after hemorrhagic shock and is associated with loss of syndecan 1. *Shock*. September 2013;40(3):195–202.

60. Torres LN, Sondeen JL, Ji L, Dubick MA, Torres Filho I. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after hemorrhagic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg*. November 2013;75(5):759–66.
61. Wataha K, Menge T, Deng X, Shah A, Bode A, Holcomb JB, Potter D, Kozar R, Spinella PC, Pati S. Spray-dried plasma and fresh frozen plasma modulate permeability and inflammation in vitro in vascular endothelial cells. *Transfusion*. Januar 2013;53 Suppl 1:80S–90S.
62. Wang P, Li Y, Li J. Protective roles of hydroxyethyl starch 130/0.4 in intestinal inflammatory response and oxidative stress after hemorrhagic shock and resuscitation in rats. *Inflammation*. April 2009;32(2):71–82.
63. Lv R, Zhou Z-Q, Wu H-W, Jin Y, Zhou W, Xu J-G. Hydroxyethyl starch exhibits antiinflammatory effects in the intestines of endotoxemic rats. *Anesth Analg*. Juli 2006;103(1):149–155, table of contents.
64. Nowak M, Glowacka E, Szpakowski M, Szylo K, Malinowski A, Kulig A, Tchorzewski H, Wilczynski J. Proinflammatory and immunosuppressive serum, ascites and cyst fluid cytokines in patients with early and advanced ovarian cancer and benign ovarian tumors. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31(3):375–83.
65. Berek JS, Chung C, Kaldi K, Watson JM, Knox RM, Martínez-Maza O. Serum interleukin-6 levels correlate with disease status in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. April 1991;164(4):1038-1042-1043.
66. Koebel H, Tatra G, Bieglmayer C. A comparative study of immunosuppressive acidic protein (IAP), CA 125 and acute-phase proteins as parameters for ovarian cancer monitoring. *Neoplasma*. 1988;35(2):215–20.
67. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. Oktober 2002;30(10):2249–54.
68. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*. Mai 2003;54(5):908–14.
69. Hensler T, Heinemann B, Sauerland S, Lefering R, Bouillon B, Andermahr J, Neugebauer EAM. Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. *Shock*. Dezember 2003;20(6):497–502.
70. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 11. Februar 1999;340(6):409–17.
71. Ydy LRA, Shlessarenko N, de Aguilar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg*. Oktober 2007;31(10):2044–51.
72. Escobar GA, Cheng AM, Moore EE, Johnson JL, Tannahill C, Baker HV, Moldawer LL, Banerjee A. Stored packed red blood cell transfusion up-regulates inflammatory gene expression in circulating leukocytes. *Ann Surg*. Juli 2007;246(1):129–34.

73. Gregersen M, Damsgaard EM, Borris LC. Blood transfusion and risk of infection in frail elderly after hip fracture surgery: the TRIFE randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. August 2015;25(6):1031–8.
74. Straat M, Müller MCA, Meijers JCM, Arbous MS, Spoelstra-de Man AME, Beurskens CJP, Vroom MB, Juffermans NP. Effect of transfusion of fresh frozen plasma on parameters of endothelial condition and inflammatory status in non-bleeding critically ill patients: a prospective substudy of a randomized trial. *Crit Care*. 2015;19:163.
75. Urner M, Herrmann IK, Buddeberg F, Schuppli C, Roth Z'graggen B, Hasler M, Schanz U, Mehr M, Spahn DR, Beck Schimmer B. Effects of blood products on inflammatory response in endothelial cells in vitro. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33403.
76. Haywood-Watson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW, Wang W, Zaske AM, Menge T, Kozar RA. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e23530.
77. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, Ko TC, Paredes A. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg*. Juni 2011;112(6):1289–95.
78. Jastrow KM 3rd, Gonzalez EA, McGuire MF, Suliburk JW, Kozar RA, Iyengar S, Motschall DA, McKinley BA, Moore FA, Mercer DW. Early cytokine production risk stratifies trauma patients for multiple organ failure. *J Am Coll Surg*. September 2009;209(3):320–31.
79. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner J-D, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: Evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *The American Journal of Medicine*. Juli 1991;91(1):23–9.
80. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med*. 15. Oktober 1993;119(8):771–8.
81. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. September 1994;81(9):1306–8.
82. Arshad A, Chung WY, Steward W, Metcalfe MS, Dennison AR. Reduction in circulating pro-angiogenic and pro-inflammatory factors is related to improved outcomes in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous omega-3 fish oil. *HPB (Oxford)*. 22. November 2012;
83. Clinchy B, Fransson A, Druvefors B, Hellsten A, Håkansson A, Gustafsson B, Sjö Dahl R, Håkansson L. Preoperative interleukin-6 production by mononuclear blood cells predicts survival after radical surgery for colorectal carcinoma. *Cancer*. 1. Mai 2007;109(9):1742–9.
84. Tempfer C, Zeisler H, Sliutz G, Haeusler G, Hanzal E, Kainz C. Serum evaluation of interleukin 6 in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. Juli 1997;66(1):27–30.
85. Frink M, van Griensven M, Kobbe P, Brin T, Zeckey C, Vaske B, Krettek C, Hildebrand F. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:49.
86. Yip H-K, Youssef AA, Chang L-T, Yang C-H, Sheu J-J, Chua S, Yeh K-H, Lee F-Y, Wu C-J, Hang C-L. Association of interleukin-10 level with increased 30-day mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Circ J*. Juli 2007;71(7):1086–91.

87. Kinoshita A, Onoda H, Takano K, Imai N, Saeki C, Fushiya N, Miyakawa Y, Nishino H, Tajiri H. Pretreatment serum C-reactive protein level predicts poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Med Oncol.* 30. März 2012;29(4):2800–8.
88. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, McMillan DC. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* Dezember 2012;19(13):4168–77.
89. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery.* Februar 2015;157(2):362–80.
90. Mustea A, Könsgen D, Braicu EI, Pirvulescu C, Sun P, Sofroni D, Lichtenegger W, Schouli J. Expression of IL-10 in patients with ovarian carcinoma. *Anticancer Res.* April 2006;26(2C):1715–8.
91. Chang K-P, Kao H-K, Wu C-C, Fang K-H, Chang Y-L, Huang Y-C, Liu S-C, Cheng M-H. Pretreatment interleukin-6 serum levels are associated with patient survival for oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Mai 2013;148(5):786–91.
92. Zhao S, Wu D, Wu P, Wang Z, Huang J. Serum IL-10 Predicts Worse Outcome in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139598.
93. Galizia G, Orditura M, Romano C, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Catalano G, Pignatelli C, De Vita F. Prognostic significance of circulating IL-10 and IL-6 serum levels in colon cancer patients undergoing surgery. *Clin Immunol.* Februar 2002;102(2):169–78.
94. Gianotti L, Fortis C, Braga M, Gentilini O, Vignali A, Di Carlo V. Radical oncologic surgery affects the circulatory levels of interleukin 10. *J Surg Oncol.* Dezember 1997;66(4):244–7.
95. Kim HJ, Kim SY, Oh MJ, Kim JM. Anaphylaxis induced by hydroxyethyl starch during general anesthesia -A case report-. *Korean J Anesthesiol.* September 2012;63(3):260–2.
96. Angele MK, Knöferl MW, Ayala A, Bland KI, Chaudry IH. Testosterone and estrogen differently effect Th1 and Th2 cytokine release following trauma-haemorrhage. *Cytokine.* 7. Oktober 2001;16(1):22–30.
97. Ahtiainen M, Pöllänen E, Ronkainen PHA, Alen M, Puolakka J, Kaprio J, Sipilä S, Kovanen V. Age and estrogen-based hormone therapy affect systemic and local IL-6 and IGF-1 pathways in women. *Age (Dordr).* Oktober 2012;34(5):1249–60.
98. Nickel EA, Hsieh C-H, Chen JG, Schwacha MG, Chaudry IH. Estrogen suppresses cardiac IL-6 after trauma-hemorrhage via a hypoxia-inducible factor 1 alpha-mediated pathway. *Shock.* April 2009;31(4):354–8.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Heike Sieglitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Einflussfaktoren auf die perioperative Immunreaktion und deren Bedeutung für das postoperative Outcome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **8 Lebenslauf**

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



## **9 Publikationsliste**

### **Wissenschaftliche Poster**

Sieglitz H., Hunsicker O., Liehre D., Kaufner L., Spies C., Sehouli J., Feldheiser A..  
Einflussfaktoren auf die perioperative Immunreaktion und deren Bedeutung für das Langzeit-  
Überleben. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Berlin.  
September 2016

Unterschrift der Doktorandin

## 10 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt

Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Konzeption und Überlassung des Promotionsthemas;

Herrn PD Dr. med. Aarne Feldheiser für die Unterstützung, Motivation und mitreißende Begeisterung sowie für die konstruktiven und aufbauenden Worte, die mich während meiner Promotionszeit begleiteten;

Herrn Dr. med. Oliver Hunsicker, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und zu einer großen Hilfe für unser gesamtes Doktoranden-Team wurde;

meinen weiteren Mitdoktoranden Mandy Koch, David Liehre, Kathrin Solzbach, Julienne Köhler, Alexander Giebels, Jean-Phillip Zallet, allen StudienärztInnen sowie allen anderen, die an der Verwirklichung der Studie mitgearbeitet haben.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Familie, die mich jederzeit unterstützte und geduldig und beratend zur Seite stand.