

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

DISSERTATION

**Einfluss des BMI auf die postoperative HLA-DR Expression
nach Pankreas- und Ösophagusresektionen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dominik Stöber
aus Kreuzau

Datum der Promotion: 22.06.2014

Teilergebnisse dieser Promotion sind zum Review in folgender Originalarbeit eingereicht:

Spies C et al. Sargramostim but not vaccination improves HLA-DR response in immune suppressed patients after esophageal or pancreatic resection. Am J Resp Crit Care Med

Weitere Publikationen mit Fokus auf meine Promotion sind nach Primärpublikation der oben genannten Hauptarbeit geplant.

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzzusammenfassung	5
2	Einleitung.....	9
2.1	Epidemiologie	10
2.1.1	Epidemiologie und Folgen von postoperativen Infektionen.....	10
2.1.2	OP-Indikation	10
2.2	Entwicklung der postoperativen Immunsuppression	11
2.2.1	HLA-DR Expression und monozytäre Dysfunktion	14
2.3	BMI als Risiko- bzw. Einflussfaktor	15
2.4	Fragestellung	17
3	Patienten und Datenerhebung.....	18
3.1	Studienprotokoll	18
3.1.1	Ablaufschema	18
3.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	20
3.1.3	Screening-Phase	20
3.1.4	Gruppeneinteilung.....	21
3.1.5	Postoperative Datenerhebung	22
3.2	Definition postoperativer Infektionen.....	22
3.3	Labor.....	26
3.3.1	Blutentnahmen.....	26
3.3.2	Messung der HLA-DR Expression	26
3.4	Statistik	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Basischarakteristika der BMI-Gruppen	28
4.2	HLA-DR Expression der BMI-Gruppen im Verlauf	29
4.3	Infektionen im postoperativen Verlauf.....	32
4.4	Ergebnisse der logistischen Regression für SIRS und Infektion	33

5	Diskussion	37
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	37
5.2	Entwicklung der postoperativen HLA-DR Expression	37
5.3	Einfluss von BMI auf die postoperative HLA-DR Expression	37
5.4	Einfluss von BMI auf das Auftreten von SIRS und Infektionen.....	38
5.5	Limitationen.....	40
5.6	Perspektiven	42
6	Abkürzungsverzeichnis	43
7	Literaturverzeichnis	44
8	Danksagung	55
9	Lebenslauf.....	56
10	Eidesstattliche Versicherung	57

1 Kurzzusammenfassung

Einleitung

Übergewichte Patienten haben nach operativen Eingriffen eine höhere Letalität und ein höheres Risiko für Komplikationen. Durch eine Ösophagus- bzw. Pankreasresektion kommt es zu einer erheblichen Störung der Balance des Immunsystems. Das Immunsystem reagiert auf den operativen Stress proinflammatorisch mit einer sich anschließenden Immunsuppression. Im Status der postoperativen Immunsuppression ist das Risiko für die Entwicklung von Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) und Infektionen stark erhöht. Eine postoperative Immunsuppression kann durch eine verminderte Expression der Human Leukocyte Antigen des Gen-Locus DR (HLA-DR) auf Monozyten verifiziert werden.

Daher war es primäres Ziel dieser Studie, den Einfluss von BMI auf die HLA-DR Expression in den ersten fünf postoperativen Tagen zu untersuchen. Sekundäres Ziel war die Entwicklung von SIRS und Infektionen.

Patienten und Datenerhebung

Bei 39 Patienten wurde präoperativ und in den ersten fünf postoperativen Tagen nach Pankreas- oder Ösophagusresektionen die HLA-DR Expression auf Monozyten mit Durchflusszytometrie gemessen. Dabei wurden Patienten mit einem BMI von über 25 kg/m², gemäß der Definition der World Health Organisation (WHO), als übergewichtig kategorisiert. In den ersten neun postoperativen Tagen erfolgten tägliche Visiten zur Detektion von SIRS, Sepsis und Infektionen. Infektionen wurden nach Center of Disease Control- (CDC-) Kriterien, Pneumonie nach den Kriterien der American Thoracic Society (ATS) und Sepsis leitlinienkonform definiert.

Ergebnisse

Bei allen Patienten kam es in den ersten postoperativen Tagen zu einem Abfall der HLA-DR Expression. Dabei ergaben sich Gruppenunterschiede über den gesamten Beobachtungszeitraum in der HLA-DR Expression bei übergewichtigen Patienten gegenüber den Patienten mit einem BMI ≤ 25 kg/m² ($p = 0,024$), bei denen ab dem dritten postoperativen Tag eine beginnende Erholung der HLA-DR Expression beobachtet wurde, welche sich auch durch einen signifikant unterschiedlichen Verlauf der HLA-DR Expression über die Zeit zwischen den Gruppen ausdrückte ($p = 0,018$).

Übergewicht stellte in der logistischen Regression einen Risikofaktor für die Entwicklung von SIRS und Infektionen in der postoperativen Phase dar, Odds Ratio: 1,258 ($p = 0,024$).

Diskussion

Die postoperative HLA-DR-Expression bei übergewichtigen Patienten nach Pankreas- und Ösophagusresektionen erholte sich deutlich protrahiert im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten. Klinisch war Übergewicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von SIRS und Infektionen assoziiert.

Introduction

Obese patients have a higher risk for postoperative infections and a higher mortality. The resection of esophagus and pancreas leads to a severe imbalance in immune functions. The immune system reacts to operative stress with hyperinflammation in combination with immunosuppression. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and infection risks are strongly increased in a postoperative immunosuppression situation. Postoperative immunosuppression can be verified by a reduced Human Leukocyte Antigen of the locus DR (HLA-DR) expression on monocytes.

Therefore was the primary objective of this study to investigate the influence of BMI on the expression of HLA-DR on monocytes in the first five postoperative days and secondary objective to look into the development of SIRS and infection.

Patients and data collection methods

With 39 pancreas- or esophagus-resected patients HLA-DR expression data on monocytes were measured in the first five postoperative days using flow cytometry. Patients with BMI $>25\text{kg/m}^2$ were categorized as overweight, according to the definition of the WHO. In the first nine postoperative days daily ward rounds were conducted to collect data for SIRS, sepsis and infection. Infections were defined by the Center of Disease Control (CDC) criteria, pneumonia based on the criteria of the American Thoracic Society (ATS) and sepsis according to the guidelines.

Results

All patients showed a decrease of HLA-DR expression in the first postoperative days. Over the entire HLA-DR expression surveillance period, a difference between obese patients and patients (BMI $\leq 25\text{ kg/m}^2$) was noticeable ($p = 0,024$). The group (BMI $\leq 25\text{ kg/m}^2$) showed a beginning recovery of HLA-DR Expression from the third postoperative day onwards. A significant difference was seen between the two groups over the observation period ($p = 0,018$).

Obesity poses a risk factor for the development of SIRS and infections in the postoperative phase ($p = 0,024$).

Discussion

The postoperative recovery of the HLA-DR expression of the overweight patients was prolonged compared to patients with a normal weight. Clinical was obesity associated with an increased SIRS and infection risk.

2 Einleitung

Im Bundesgesundheitsurvey aus dem Jahre 1998 wurde in Deutschland eine erhebliche Zunahme von Übergewicht und Adipositas gemessen. Statistisch gesehen sind 67% der Männer und 52% der Frauen übergewichtig. Der Anteil von stark übergewichtigen bzw. adipösen Patienten lag in der Gesamtbevölkerung für Männer bei 19,4% und für Frauen bei 20,6% [1]. Im Zeitraum von 1985 bis 2002 wurde eine Zunahme des durchschnittlichen Körpergewichtes bei Männern um 3,8 kg und bei Frauen um 5,4 kg gemessen [2]. In den letzten beiden Jahrzehnten war in Deutschland eine deutlichen Zunahme der Adipositasprävalenz zu verzeichnen [1-3].

In Deutschland wird jährlich bei 13.000 Menschen ein malignes Pankreaskarzinom diagnostiziert. Weitere 5.000 Menschen erkranken an einem Ösophaguskarzinom, wobei insbesondere die Inzidenz von Ösophaguskarzinomen in den vergangenen Jahren gestiegen ist [4].

Die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit bei Pankreas und Ösophaguskarzinomen besteht in der operativen Resektion [5, 6]. Pankreas bzw. Ösophagusresektionen sind große chirurgische Eingriffe, die durch den Gewebeschaden eine direkt messbaren Immunreaktion verursachen [7]. Diese postoperative Immunreaktion, die bis zur Immunsuppression führen kann, ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von postoperativen Infektionen. Immunsuppression kann durch eine verminderte HLA-DR Expression auf Monozyten nachgewiesen werden und korreliert statistisch signifikant mit dem Auftreten von postoperativen Infektionen [8-12]. Die HLA-DR-Expression auf Monozyten kann daher als hoch signifikanter Marker für eine postoperative Immunsuppression verwendet werden [8, 9, 13].

In dieser Dissertation soll der Einfluss von Body-Mass-Index (BMI, definiert als Körpergewicht geteilt durch Körpergröße zum Quadrat) auf die postoperative HLA-DR-Expression nach Pankreas und Ösophagusresektionen untersucht werden.

2.1 Epidemiologie

2.1.1 Epidemiologie und Folgen von postoperativen Infektionen

Insgesamt erkrankten im Jahr 2006 in Deutschland 400.000 - 600.000 Patienten an einer nosokomialen Infektion. Für 10.000-15.000 Todesfälle war eine nosokomiale Infektion ursächlich [14].

Nosokomiale Infektion	Geschätzte Anzahl
Harnwegsinfektionen	155.000
Postoperative Wundinfektion	225.000
Untere Atemwegsinfektionen	80.000
Primäre Sepsis	20.000
Andere (ca.13%)	70.000
Summe	550.000

Tabelle 1: Hochrechnung der Anzahl der nosokomialen Infektionen nach Infektionsart auf der Basis des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) [14]

Im folgenden Abschnitt werden die postoperativen Infektionen zu den nosokomialen Infektionen gezählt. In der repräsentativen nationalen Querschnittsstudie (NIDEP-1-Studie) wurde ermittelt, dass auf Intensivstationen 15,3% der Patienten von einer nosokomialen Infektion betroffen waren [15].

Durch postoperative Infektionen kommt es zu deutlich verlängertem Krankenhausaufenthalt (z.B. auf Intensivstationen um durchschnittlich 5,3 Tage) und einer erhöhten Letalität. Somit stellen nosokomiale Infektionen bei allen chirurgischen Eingriffen einen entscheidenden Kostenfaktor dar [16, 17].

2.1.2 OP-Indikation

Ösophaguskarzinom

Circa 6.700 Menschen werden voraussichtlich im Jahr 2012 in Deutschland an einem Karzinom der Speiseröhre erkranken, wobei Männer fast viermal häufiger betroffen sind. Für diese liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 67 Jahren, während Frauen zwei Jahre später, mit durchschnittlich 69 Jahren erkranken. Die relative 5-Jahresüberlebensrate beträgt zwischen 10-30%, was teilweise durch die häufig spät gestellte Diagnose bedingt ist [4].

Die perioperative Letalität bei einer Resektion eines Ösophaguskarzinoms liegt zwischen 1,7-6,2% [18-20].

Pankreaskarzinom

Im Jahr 2012 werden in Deutschland schätzungsweise 15.400 Menschen an einem malignen Tumor der Bauchspeicheldrüse erkranken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren für Männer und 76 Jahren für Frauen. Der Anteil von Pankreaskarzinomen an allen Krebssterbefällen beträgt bei Männern 6,5% und bei Frauen 7,5%. Die relative 5-Jahresüberlebensrate beträgt lediglich 3-11% [4].

Die einzige kurative Therapieoption eines Pankreaskarzinoms besteht in einer R0-Resektion, was jedoch aufgrund der unspezifischen Frühsymptome in nur 10-20% der Fälle noch möglich ist [5].

Eine Tumorsektion erhöht die 5-Jahres Überlebensrate auf 23,6% [21]. In spezialisierten Zentren liegt die perioperative Letalität von Pankreasresektionen bei unter 5% [5].

2.2 Entwicklung der postoperativen Immunsuppression

Im Rahmen von chirurgischen Eingriffen kommt es zu einem Trauma, das eine lokale und systemische Reaktion des Immunsystems auslöst.

Vor allem bei großen abdominellen Eingriffen werden wichtige antimikrobielle Barrieren, bestehend aus Haut und Mukosa, teilweise aufgehoben. In 9-12% der Fälle gelingt die Abwehr infektiöser Organismen nicht, sodass eine hämatogene Streuung eine Sepsis zur Folge hat [22]. Die Folgen einer abdominellen Sepsis für die betroffenen Patienten sind bei einer Letalität von 15,6-63% gravierend [23, 24].

Der menschliche Organismus ist durch die ständige Konfrontation mit Pathogenen auf ein intaktes Immunsystem angewiesen. Die primäre Abwehr erfolgt durch das angeborene Immunsystem, das aus Makrophagen, Monozyten, neutrophilen Granulozyten und dendritischen Zellen besteht. Auf Antigene reagiert das angeborene Immunsystem mit Phagozytose und der Freisetzung von Zytokinen. In der Folge wird das spezifische Immunsystem zur Produktion von Antikörpern stimuliert [25].

Eine frühe posttraumatische Entzündungsreaktion wird unter anderem durch damage associated molecular patterns (DAMPs) und pathogen associated molecular patterns (PAMPs) vermittelt. DAMPs und PAMPs werden durch geschädigte Zellen nach operativem Trauma freigesetzt und durch Toll-like Rezeptoren auf Antigen-präsentierenden Zellen erkannt [26, 27].

Die darauf folgende Ausschüttung von diversen Zytokinen durch antigenpräsentierende Zellen, vor allem Monozyten und Makrophagen, hat eine akute proinflammatorische Reaktion zur Folge [28].

Eine starke proinflammatorische Reaktion betrifft in erster Linie das angeborene Immunsystem und führt klinisch zu einem SIRS. Bei über 80% der Patienten, die nach einer OP auf einer Intensivstation behandelt werden, kann ein SIRS nachgewiesen werden. [29, 30].

Patienten, die postoperativ ein SIRS entwickeln, haben ein höheres Risiko an einer Sepsis bis hin zum septischen Schock und Multi-Organ-Versagen zu erkranken. Das Risiko steigt mit der Anzahl an SIRS-Kriterien, die erfüllt werden [31].

Im Gegensatz zu der proinflammatorischen Antwort des angeborenen Immunsystems reagieren vor allem die Zellen des adaptiven Immunsystems mit einer antientzündlichen Antwort. Diese Reaktion wird als Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome (CARS) bezeichnet, das eine Immunsuppression zur Folge haben kann [30].

In diesem Zustand besteht eine Paralyse der Zellen des adaptiven Immunsystems, die eine gestörte Interaktion zwischen dem Monozyten-Makrophagen-System und der T-Zell, bzw. T-Helferzellen- (TH-) Antwort zur Folge hat [32-34].

Darüber hinaus ist die postoperative Immunreaktion mit einer verminderten HLA-DR Expression auf Monozyten assoziiert [8, 11, 13, 35] (siehe auch 2.2.1).

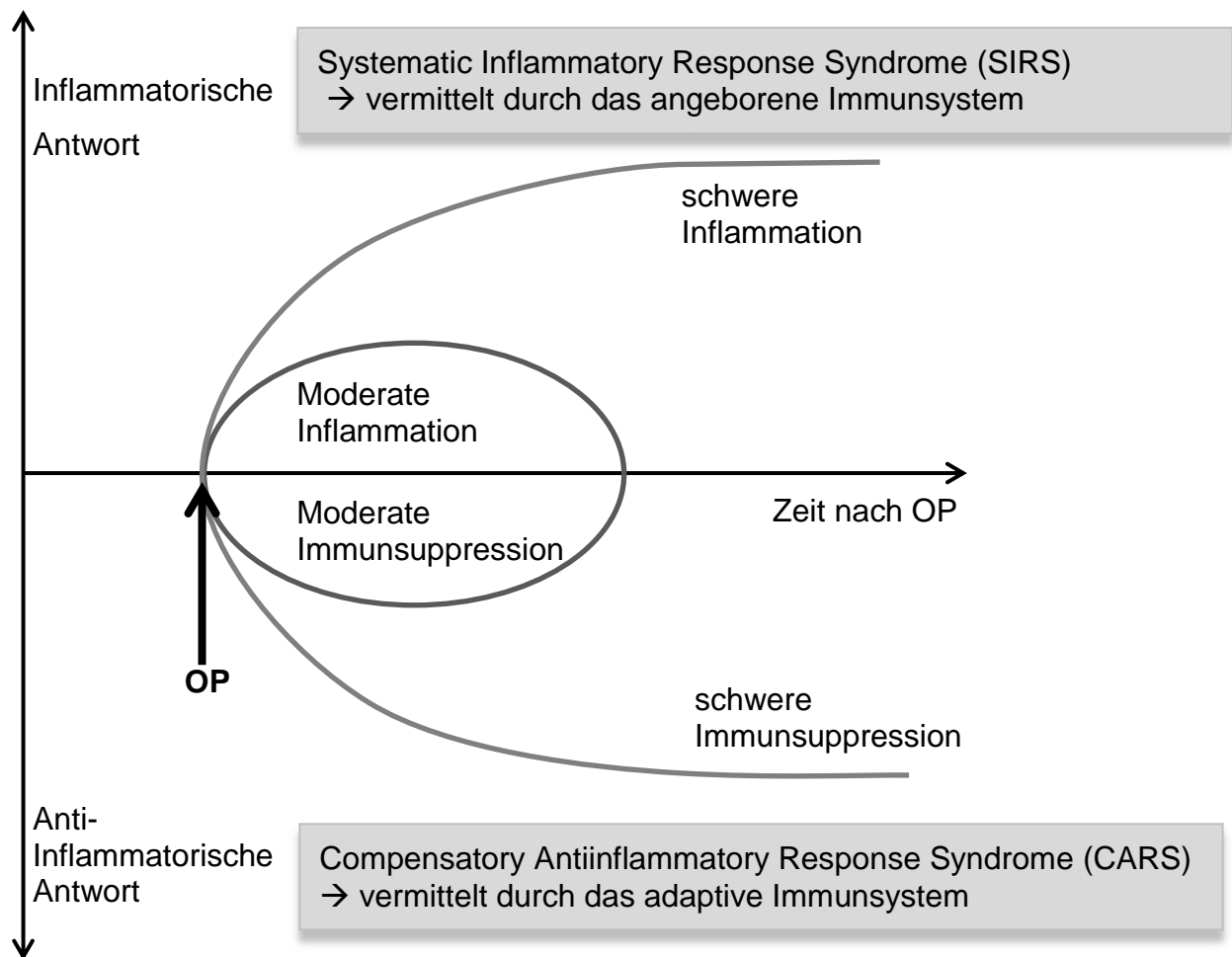


Abbildung 1: Modell zur Entwicklung der postoperativen Immunsuppression und Inflammation, nach Ni-Choileain and Redmond „Cell response to surgery“ [36] und Xiao et al. „A genomic storm“ [37]

Zusammenfassend kann man sagen, dass durch das operative Trauma die Balance des Immunsystems aus dem Gleichgewicht geraten kann, sodass parallel sowohl ein SIRS, als Zeichen der proinflammatorischen Reaktion, als auch eine Immunsuppression durch Paralyse des adaptiven Immunsystems auftreten [30, 32, 36].

Einer der Gründe für die oben genannten Vorgänge könnte in der Aktivierung von Leukozyten-Genen liegen, die für die Transkription vieler Entzündungsmediatoren verantwortlich sind. So ändert sich die Proteinbiosynthese der Leukozyten nach Trauma innerhalb von lediglich 4-12 Stunden um bis zu 80%. Gleichzeitig werden jedoch viele Gene inhibiert, die für die Antigenpräsentation, T-Zell Proliferation, den T-Zell Rezeptor und für die Funktion der natürlichen Killer-Zellen zuständig sind [37].

Betroffene Patienten haben durch die Immunsuppression im postoperativen Intervall ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko [8-10].

2.2.1 HLA-DR Expression und monozytäre Dysfunktion

Monozyten sind Leukozyten, die im Gefäßsystem, Knochenmark und Milz patrouillieren. Bei Bedarf können sie sich in ortsständige Makrophagen und zum Teil in dendritische Zellen differenzieren. Im Rahmen der Immunantwort auf Mikroorganismen gehört, neben der Phagozytose von Pathogenen, vor allem die anschließende Präsentation der Antigene zum Aufgabengebiet der Monozyten. Die Antigene werden über Major histocompatibility complex Moleküle, der zweiten Klasse der Leukozytenantigene (MHC II Moleküle) den Cluster of differentiation 4 (CD4) positiven T-Zellen präsentiert. HLA-DR stellt ein solches MHC II Molekül dar. Durch die Präsentation der Antigene erfolgt die Aktivierung des adaptiven Immunsystems [25].

Nach operativen Eingriffen kommt es zu einer Inaktivierung der Monozyten, die mit einer verminderten HLA-DR Expression assoziiert ist [8, 38-40]. Der postoperative Abfall der HLA-DR-Expression korreliert mit der Invasivität des operativen Eingriffes. Nach minimal-invasiven Eingriffen kommt es im Vergleich zu konventionellen chirurgischen Eingriffen zu einer signifikant schnelleren Erholung der verminderten HLA-DR- Expression [40-43].

In dem Zustand der verminderten HLA-DR Expression ist die Funktion der Monozyten und die T-Zell Aktivierung stark eingeschränkt [44].

Die Messung der postoperativen HLA-DR Expression von Monozyten hat sich als Marker für eine Immunsuppression bewährt [8, 9, 13]. Darüber hinaus wurde die HLA-DR Expression als früher und prädiktiver Marker für das Überleben und Outcome von Sepsis-Patienten identifiziert [45].

Eine mit einer verminderten HLA-DR Expression einhergehende Immunsuppression kann neben Trauma, OP und Verbrennung weitere Ursachen haben. Bei Patienten, die an Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Tuberkulose oder an systemischem Lupus erythematodes erkrankt sind, kann ebenfalls eine verminderte HLA-DR Expression gemessen werden [46-48].

2.3 BMI als Risiko- bzw. Einflussfaktor

Zur Einschätzung des Körpergewichts wird der BMI (Body Mass Index) verwendet, der sich aus dem Verhältnis des Körpergewichtes in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat berechnet.

$$BMI = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m}^2\text{)}}$$

BMI (kg/m ²)	Klassifikation
< 18,5	Untergewicht
18,5-24,9	Normalgewicht
≥ 25	Übergewicht
30-34,9	Adipositas Grad 1
35-39,9	Adipositas Grad 2
≥ 40	Adipositas Grad 3

Tabelle 2: WHO-Klassifikation des BMI für Erwachsene [49]

Adipositas ist ein wichtiger Risikofaktor für eine erhöhte Gesamtmortalität [50, 51]. Im Vergleich zu Menschen mit Normalgewicht haben adipöse Patienten eine um bis zu 20% erhöhte Gesamtmortalität und eine um 2-4 Jahre verkürzte Lebenserwartung. Bei hochgradiger Adipositas (BMI ab 40kg/m²) sinkt die Lebenserwartung sogar um 8-10 Jahre [52, 53]. Der Einfluss von Adipositas schwächt sich jedoch mit zunehmendem Alter ab [54]. Janssen et al. zeigen in ihrer Übersichtsarbeit, dass Übergewicht bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind, zu keiner erhöhten Gesamtmortalität führt [55].

In Bezug auf Pankreasresektionen haben übergewichtige Patienten längere OP-Zeiten, höheren intraoperativen Blutverlust und häufigere postoperative Komplikationen [56]. Allerdings wirken sich hohe BMI-Werte nicht auf das postoperative Outcome und das Langzeitüberleben aus [57]. Im Gegensatz zu Übergewicht führt Untergewicht bzw. Kachexie, definiert durch einen BMI Wert von <18,5 kg/m², sehr wohl zu einem deutlich schlechterem Outcome nach Pankreasresektionen [58]. Die schlechte Prognose von untergewichtigen Patienten mit Pankreaskarzinomen ist unabhängig von der Tumorgöße und Progression [59].

Für Ösophagusresektionen konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Langzeitüberleben festgestellt werden [60].

Übergewicht bzw. Adipositas führt im postoperativen Intervall bei verschiedenen anderen chirurgischen Eingriffen zu einem erhöhten Infektionsrisiko [61-63], wobei insbesondere Wund- und Harnwegsinfektionen häufiger auftreten [64]. Untergewichtige bzw. kachektische Patienten haben postoperativ ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Infektionen und eine höhere Letalität [61, 65].

Darüber hinaus gehört ein erhöhter BMI zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms [66]. Des Weiteren wurde Übergewicht als ein Risikofaktor für die Entstehung von Adenokarzinomen im Ösophagus identifiziert [67, 68].

2.4 Fragestellung

Der BMI ist ein wichtiger Parameter für die konstitutionelle Verfassung von Patienten, die sich einem großen operativen Eingriff unterziehen. Übergewicht ist ein Risikofaktor sowohl für die Entstehung von Pankreas- und Ösophaguskarzinome, als auch für eine erhöhte Morbidität im postoperativen Intervall [50, 51, 56, 61-64, 66-68].

Durch große Operationen kommt es zu einem Abfall der HLA-DR Expression und damit zu einer Verschlechterung des Immunstatus der Patienten.

In dem Zustand der Immunsuppression sind die Patienten anfällig für vielfältige Komplikationen, wie zum Beispiel SIRS und Sepsis, die wiederum zu einer verlängerten stationären Liegezeit und einer Zunahme der Letalität führen.

Für die zelluläre Immunkompetenz ist die HLA-DR Expression der Antigen präsentierenden Zellen essentiell. Nur durch die Expression dieser MHC II Antigene kann eine Antwort der TH Zellen erreicht und damit die spezifische Immunreaktion ausgelöst werden.

Die Messung der HLA-DR Expression auf Monozyten ist ein wichtiger Indikator für die Immunfunktion von postoperativen Patienten, bzw. zeigt Patienten an, die ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen.

Diese Arbeit untersuchte, ob der BMI der Patienten Einfluss auf die HLA-DR Expression von Monozyten nach Pankreas- und Ösophagusresektionen hat.

Primäre Fragestellung war:

- Welchen Einfluss hatte der BMI der Patienten auf die HLA-DR Expression vor der Operation und innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage?

Sekundäre Fragestellung:

- Hatte der BMI Einfluss auf die Entstehung von SIRS und Infektionen?

3 Patienten und Datenerhebung

Die Datenerhebung für diese Dissertation erfolgte im Rahmen einer Arzneimittelstudie der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und OP-Management der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum.

Die Studie mit dem Kurztitel: „ART VI“ hat den Arbeitstitel: „Einfluss einer postoperativen Vakzination oder von GM-CSF bei immunsupprimierten Patienten nach Pankreas- oder Ösophagusresektion auf den Verlauf einer Immunsuppression und die postoperative Infektionsrate“. Die Genehmigung der ART-VI Studie erfolgte unter der EudraCT- Nummer: 2007-003111-31 (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials). Die monozentrische Pilotstudie, im Double-Dummy Design durchgeführt, wurde durch Placebo-Gabe kontrolliert.

3.1 Studienprotokoll

Während des gesamten Zeitraumes der Studie wurden die Studienteilnehmer nach den standardisierten Leitlinien der Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Campus Virchow Klinikum behandelt. Die gesamte Datenerhebung erfolgte unter Berücksichtigung der Grundsätze der klinischen Prüfung von Arzneimitteln und der guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice 1998) [69].

3.1.1 Ablaufschema

Im Studienzeitraum von Oktober 2008 bis April 2011 wurden insgesamt 81 Patienten in die ART VI Studie eingeschlossen. Von den 81 Patienten waren 63 Patienten immunsupprimiert, zwei Patienten wurden nachträglich ausgeschlossen. Einer dieser Drop-Outs aus der ART VI Studie war ein Patient aus der Placebo-Gruppe, der durch ein Versehen vorzeitig entblindet wurde.

In dieser Promotion erfolgt die Auswertung der Daten von allen eingeschlossenen Patienten ohne Verum-Intervention.

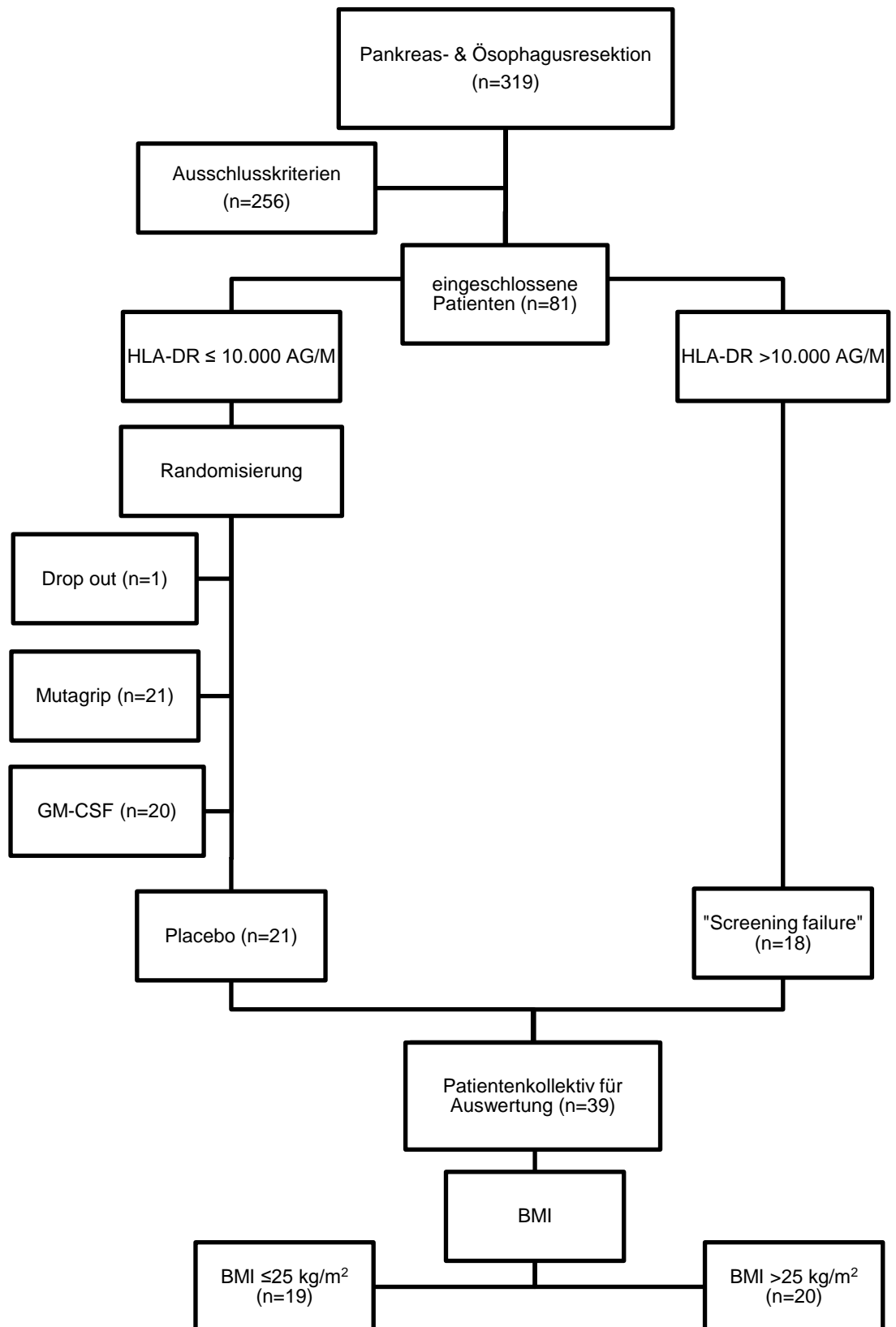


Abbildung 2: Ablaufschema der Screening- und Randomisierungsphase und Gruppeneinteilung,

Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

3.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Studienteilnehmer mussten sich einer elektiven Pankreas- oder Ösophagusresektion unterziehen und zum Einschluss in die Studie mindestens 18 Jahre alt sein. Bei weiblichen Teilnehmern musste vor Eintritt in das Klimakterium ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und eine sichere Kontrazeption gegeben sein. Bekannte Autoimmunerkrankungen, instabile Angina Pectoris, thrombembolische Ereignisse, Bluterkrankungen und eine immunsuppressiven Therapie in den letzten vier Wochen wurden als Ausschlusskriterien definiert. Zu den weiteren Ausschlusskriterien gehörten akute Infektion innerhalb von sieben Tagen vor der Operation, sowie chronische Infektionen, z.B. mit dem HI-, Hepatitis B- und C-Virus. Die Studienteilnehmer mussten einer Screening Untersuchung auf HIV, HBV und HCV zustimmen. Eine präoperative Untersuchung der folgenden Laborparameter war obligatorisch.

Laborparameter	Ausschlusskriterien
Thrombozyten	$\leq 100.000/\mu\text{l}$
Neutrophile Granulozyten	$\leq 1.500/\mu\text{l}$
Hämoglobin	$\leq 8\text{g/dl}$
Bilirubin	2g/dl
Kreatinin	$>1,5\text{g/dl}$
ASAT/ALAT	$>90\text{U/l}$

Tabelle 3: Ausschlusskriterien der Laborparameter

Besonders wichtig für den Einschluss in die Studie war die Blutabnahme am ersten postoperativen Tag. Hier musste eine HLA-DR Expression von unter 10.000 Antigenen pro Monozyt (AG/M) vorliegen, damit der Patient das Kriterium der Immunsuppression erfüllt.

3.1.3 Screening-Phase

Das Präscreening erfolgte in dem Operationsplan der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Campus Virchow der Charité. Nach dem Aufklärungsgespräch zur Narkose wurden die Patienten über die Studie informiert und eine Teilnahme angeboten.

Die potentiellen Studienteilnehmer wurden auf mögliche Risiken hingewiesen und mündlich und schriftlich aufgeklärt. Falls noch nicht geschehen, wurde Blut abgenommen, um die in 3.1.2 dargestellten Laborparameter zu bestimmen. Vor der Operation erfolgte die erste Blutabnahme (BE1) zur Bestimmung des Ausgangswertes der HLA-DR Expression. Des Weiteren wurde die subjektive Schmerzintensität der Patienten mit Hilfe der numerischen Analogskala (NAS) in Ruhe und bei Belastung bestimmt. Der Patientenstatus wurde mit Hilfe der Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) eingeschätzt. Ebenfalls wurde präoperativ ein Nutritional Risk Screening (NRS) durchgeführt [70]. Darüber hinaus wurde ein Nikotinabusus erfragt. Der Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) gab Aufschluss über den Alkoholkonsum [71].

3.1.4 Gruppeneinteilung

Am ersten postoperativen Tag fand eine Randomisierung in die jeweiligen Behandlungsarme (Mutagrip, GM-CSF und Placebo) statt. Voraussetzung für die Randomisierung war eine HLA-DR Expression von unter 10.000 AG/M in der zweiten Blutentnahme (BE2). Weder dem Patienten noch dem Studienpersonal war die Zugehörigkeit in einen konkreten Behandlungsarm bekannt. In Bezug auf Pankreas- bzw. Ösophagusresektion fand eine Stratifizierung statt.

Bei 18 Patienten wurde am ersten postoperativen Tag eine HLA-DR Expression von über 10.000 Antigenen pro Monozyt gemessen. Diese Patienten konnten, auf Grund der Einschlusskriterien, nicht in die ART VI Studie eingeschlossen werden und erhielten keine Prüfmedikation. Bei diesen „screening failure“ Patienten wurde jedoch weiterhin Blut abgenommen und Visiten durchgeführt.

Für die weitere Auswertung wurden lediglich die Daten der Placebo- und „screening failure“ –Gruppe verwendet, weil die Prüfmedikation (Verum), bestehend aus Mutagrip und GM-CSF als Intervention gewertet wurde. Zur Analyse der Studienergebnisse erfolgte eine BMI-abhängige Gruppeneinteilung.

Patienten wurden in die Kategorien ($\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und $> 25 \text{ kg/m}^2$) aufgeteilt.

3.1.5 Postoperative Datenerhebung

Die postoperative Datenerhebung bestand aus den in 3.3.1 beschriebenen Blutentnahmen, die täglich bis zum fünften postoperativen Tag zwischen 6 und 8 Uhr stattfanden. Zudem wurden neun postoperative Visiten, täglich zwischen 8 und 10 Uhr, durchgeführt. Im Rahmen der Visite wurden intensivmedizinische Parameter und Scores zu Organfunktion und Delir erhoben.

Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Protokollierung der CDC-Kriterien (siehe 3.2) gelegt, die eine Diagnose von postoperativen Infektionen ermöglichen. Grundlage für die Protokollierung der CDC-Kriterien waren Anamnese, klinische Untersuchung und Befunde in der Patientenakte.

3.2 Definition postoperativer Infektionen

Für die Diagnose der folgenden Infektionen galten die CDC-Kriterien des Robert Koch Instituts für nosokomiale Infektionen [72]:

Wundinfektionen

Als oberflächliche Wundinfektion wird eine Infektion an der Inzisionsstelle bezeichnet, die innerhalb von 30 Tagen nach der Operation auftritt und lediglich die Haut und das subkutane Gewebe mit einbezieht. Darüber hinaus muss eines der folgenden Kriterien zutreffen:

- Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision
- Kultureller Nachweis eines Mikroorganismus aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebekultur von der oberflächlichen Inzision
- Eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung und Chirurg öffnet bewusst die oberflächliche Inzision. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision.
- Diagnose des Chirurgen

Als tiefe Wundinfektion wird eine Infektion definiert, die innerhalb von 30 Tagen im Operationsgebiet die Faszien und Muskelschicht betrifft und mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ bzw. der Körperhöhle, da solche Infektionen dann zur Kategorie A3 gehören würden.
- Spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber ($> 38\text{ °C}$), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der Tiefe der Inzision.
- Abszesse oder sonstige Zeichen der Infektion in tieferen Schichten sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich.
- Diagnose des behandelnden Arztes.

Harnwegsinfektionen

Zur Diagnose von Harnwegsinfektionen muss eines der folgenden Anzeichen ohne andere erkennbare Ursache vorliegen:

- Harndrang
- erhöhte Miktionsfrequenz
- Dysurie oder suprapubische Missempfindungen

und eine Urinkultur >105 Kolonien/ml Urin mit nicht mehr als zwei Spezies von Mikroorganismen.

Alternativ kann eine Harnwegsinfektion bei Vorliegen von zwei der folgenden Anzeichen ohne andere erkennbare Ursache diagnostiziert werden:

- Harndrang
- erhöhte Miktionsfrequenz
- Dysurie oder suprapubische Missempfindungen

und mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Harnteststreifen für Leukozytenesterase und/oder Nitrat positiv

- Pyurie (>10 weiße Blutkörperchen/ml³ oder $>$ drei Leukozyten/Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung im nicht zentrifugiertem Urin)
- Bei Gram-Färbung einer nicht zentrifugierten Urinprobe Nachweis von Mikroorganismen.
- zwei Urinkulturen mit wiederholter Isolierung des gleichen Uropathogens mit $>10^2$ Kolonien/ml Urin im Katheterurin
- Urinkultur mit $>10^5$ Kolonien/ml Urin einzelner Uropathogene bei Patienten, die mit der entsprechenden antimikrobiellen Therapie behandelt werden.

SIRS (Systematic Inflammatory Response Syndrome)

Als SIRS wird ein Syndrom bezeichnet, das mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllen muss:

- Hypo- ($<36^{\circ}\text{C}$) oder Hyperthermie ($>38^{\circ}\text{C}$)
- Tachykardie ($>90/\text{min}$)
- Tachypnoe ($>20/\text{min}$) und/oder arterieller $\text{pCO}_2 < 4,3\text{kPa}$ (33mmHg) und/ oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose $>12.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $<4.000/\mu\text{l}$ und/ oder Linksverschiebung $>10\%$ im Differentialblutbild

Pneumonie

Grundlage für die Diagnose einer Pneumonie waren die ATS-Leitlinien (2005). Eine Pneumonie wird mit einer Röntgenuntersuchung des Thorax mit mindestens einem der folgenden Zeichen definiert:

- Neues oder progressives und persistierendes Infiltrat
- Verdichtung
- Kavernenbildung

und mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($< 4000/\text{mm}^3$)
- Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$ ohne andere Ursache
- Verwirrtheit ohne andere Ursache bei Pat. ≥ 70 Jahre

und mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- Neues Auftreten von eitrigem Sputum/Trachealsekret oder Veränderung des Sputums/Trachealsekrets (Farbe, Konsistenz, Geruch) oder vermehrte respiratorische Sekretion oder vermehrtes Absaugen
- Neuer oder zunehmender Husten oder Dyspnoe oder Tachypnoe
- Rasselgeräusche oder bronchiales Atemgeräusch
- Verschlechterung des Gasaustausches (z. B. erhöhter Sauerstoffbedarf, neue Beatmungsnotwendigkeit)

Bei Patienten ohne pulmonale oder kardiale Grunderkrankung reicht ein aussagekräftiger Röntgen-Thorax Befund aus.

Sepsis

Die Diagnose einer Sepsis wurde entsprechend der Leitlinien der „Society of Critical Care Medicine Consensus“ gestellt:

- Atemfrequenz: $<20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$ oder mechanische Ventilation
- Herzfrequenz: $>90/\text{min}$ ohne beta-Blockade
- Körpertemperatur: $>38^\circ\text{C}$ oder $<36^\circ\text{C}$
- Leukozytenzahl: $>12000/\text{mm}^3$ oder $<4000/\text{mm}^3$ oder $>10\%$ unreife Neutrophile
- Systemische Toxizität oder schlechte Organperfusion mit zwei oder mehr charakteristischen Merkmalen:
 - Akutes Nierenversagen (Oligurie $<0,5\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)
 - Erhöhtes Plasmalaktat ($>1,8\text{ mmol/l}$)
 - $\text{CI} >4,0\text{ l/min}$ mit $\text{SVR} <800\text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$
 - Metabolische Azidose ($\text{pH} <7,3$ oder Basendefizit >5)
 - Arterielle Hypoxie: $\text{PaO}_2 <75\text{ mmHg}$ ($<10\text{kPa}$)
 - Thrombozytenabfall innerhalb der letzten 24h ohne anderweitige Erklärung ($<100000/\text{ml}$ oder Abfall von 50% vom Ausgangswert)
 - Abnorme Gerinnungswerte innerhalb der letzten 24h ohne anderweitige Erklärung (Quick $>1,5$ oder PTT $>1,2\cdot\text{Kontrollwert}$)
 - Plötzlicher Abfall des Glasgow-Coma-Scale

- Hypotension, die anhand eines der folgenden Kriterien definiert wurden:
 - Systolischer Blutdruck <90 mmHg
 - Anhaltender Blutdruckabfall von 40 mmHg mit entsprechendem Flüssigkeitsbedarf ohne Antihypertensiva
 - Therapie mit Vasopressoren, um den Blutdruck über 90 mmHg

3.3 Labor

3.3.1 Blutentnahmen

Es erfolgten insgesamt sieben Blutentnahmen pro Patient:

- BE-1: in der Screeningphase zur Bestimmung der Einschlusskriterien
- BE 1: präoperativ mit HLA-DR-Bestimmung als Referenzwert
- BE 2-6: jeweils an den ersten fünf postoperativen Tagen zur Bestimmung der HLA-DR Expression

Die Blutproben wurden mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) antikoaguliert.

3.3.2 Messung der HLA-DR Expression

Die HLA-DR Expression auf Monozyten wurde mit dem Verfahren der Durchflusszytometrie im Labor des Institutes für Medizinischen Immunologie - Campus Virchow Klinikum bestimmt.

Nach der Blutentnahme und umgehendem Transport in das Labor wurden 50µl EDTA-Blut mit 20µl von einem Antikörpergemisch (Quantibrite™ von BD – Becton Dickinson Immunocytometry Systems, San Jose USA) versetzt [73]. Das Antikörpergemisch bestand aus monoklonalen HLA-DR- Antikörpern, die mit dem Farbstoff Phycoerythrin konjugiert waren, und CD-14 Antikörpern, zusammen mit Farbstoff Peridin Chlorophyll (PerCP-Cy5.5).

Die Durchflusszytometrie erfolgte nach Zugabe von FACS Lyselösung und weiterer Inkubation. Bei diesem Verfahren wird die Intensität der Fluoreszenz der Farbstoffe gemessen, die mit den jeweiligen Antikörpern konjugiert sind. In dem daraus entstehenden Streudiagramm lassen sich nun die CD-14 und HLA-DR positiven Monozyten von Granulozyten und weiteren Zellen differenzieren. Ein Analyseprogramm des Herstellers berechnet aus den erhobenen Daten die HLA-DR-Expression pro Monozyt [73-75].

3.4 Statistik

Ausgangspunkt der statistischen Auswertung war die Gruppenbildung in Bezug auf BMI zur Untersuchung des Einflussfaktors auf die HLA-DR Expression. Die Homogenität von klinisch relevanten Einflussgrößen zwischen den Gruppen wurde überprüft. Unterschiede in den kategorialen Einflussgrößen zwischen den Gruppen wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Die Homogenität der nominalskalierten Einflussgrößen zwischen den Gruppen wurde mit dem exakten Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Die Anzahl der HLA-DR Expression pro Monozyt im zeitlichen Verlauf wurde mit einer explorativen Datenanalyse untersucht und Unterschiede in den Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

Darüber hinaus wurde eine multivariate Analyse für longitudinale Daten (MANOVA) der HLA-DR Expression im zeitlichen Verlauf durchgeführt, wobei folgende Fragestellungen beantwortet wurden:

1. Unterschiede in den Gruppen,
2. Systematische Änderungen in der Zeit und
3. Wechselwirkungen zwischen Gruppenunterschiede und Zeit.

Zusätzlich zur MANOVA erfolgte eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA).

Im Anschluss wurde eine multiple logistische Regression zur Darstellung eines möglichen Einflusses von BMI auf das Auftreten von SIRS und postoperativen Infektionen durchgeführt.

Für alle statistischen Untersuchungen wurde eine Signifikanz von $p < 0,05$ angenommen. Alle statistischen Tests verstehen sich im Sinne einer explorativen Datenanalyse, weshalb keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen wurde.

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

4 Ergebnisse

Der durchschnittliche BMI im gesamten Patientenkollektiv lag bei 25,6 kg/m², der Median betrug 25,1 kg/m². Das BMI-Minimum lag bei 18,6 kg/m² und das Maximum bei 34,5 kg/m².

4.1 Basischarakteristika der BMI-Gruppen

Die BMI-Gruppen unterschieden sich signifikant in der Geschlechtsverteilung. In der Patientengruppe mit erhöhtem BMI waren deutlich mehr Patienten männlich. Bei allen weiteren Basischarakteristiken wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt (Tabelle 4).

		BMI ≤ 25 kg/m ²	BMI > 25 kg/m ²	p
Anzahl gesamt		19	20	
OP:	Pankreas	10 (56,6%)	12 (60%)	0,444
	Ösophagus	9 (47,4%)	8 (40%)	
Geschlecht:	männlich	7 (36,8%)	14 (70%)	0,039
	weiblich	12 (63,2%)	6 (30%)	
ASA:	I+II	15 (78,9%)	14 (70%)	0,394
	III	4 (21,1%)	6 (30%)	
NAS \bar{x}	in Ruhe	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,5	0,639
	maximal	1,7 ± 0,6	1,4 ± 0,6	0,651
Alter \bar{x}		62,2 ± 3,1	63,7 ± 2,5	0,944
NRS \bar{x}		2,4 ± 0,5	1,4 ± 0,3	0,159
Raucher		9 (47,4%)	5 (25%)	0,245
AUDIT (Alkohol) \bar{x}		2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,6	0,715

Tabelle 4: Basischarakteristika BMI-Gruppen

Häufigkeit (%), NAS, Alter, NRS und AUDIT: Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes, Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test zur Bestimmung des p-Wertes

4.2 HLA-DR Expression der BMI-Gruppen im Verlauf

Präoperativ und den in ersten beiden postoperativen Tagen zeigte sich in den BMI-Gruppen noch ein vergleichbarer Verlauf der HLA-DR Expression ohne signifikanten Unterschied. Bei übergewichtigen Patienten blieb die niedrige HLA-DR Expression über den gesamten Beobachtungszeitraum bestehen. Die univariate Analyse ergab signifikante Unterschiede in der HLA-DR Expression zwischen den BMI-Gruppen ab dem dritten postoperativen Tag (Tabelle 5).

präoperativ		BMI ≤ 25 kg/m ²	BMI > 25 kg/m ²	p
Anzahl:		19	20	
[AG/M]:	Mittelwert (SD)	38.650 ± (13.704)	37.818 ± (11.771)	0,911
	Median (25.-75. Perzentile)	38.465 (32.250 - 42.108)	36.820 (30.134 - 49.502)	
1.Tag postoperativ				
Anzahl:		18	20	
[AG/M]:	Mittelwert (SD)	10.032 ± (3.343)	8.247 ± (2.761)	0,108
	Median (25.-75. Perzentile)	10.197 (7.324 - 12.559)	8.032 (6.414 - 10.518)	
2.Tag postoperativ				
Anzahl:		19	19	
[AG/M]:	Mittelwert (SD)	8.092 ± (2.992)	6.941 ± (2.905)	0,358
	Median (25.-75. Perzentile)	7.581 (6.142 - 10.621)	7.202 (4.891 - 8.539)	
3.Tag postoperativ				
Anzahl:		18	19	
[AG/M]:	Mittelwert (SD)	10.663 ± (4.174)	7.737 ± (2.088)	0,042
	Median (25.-75. Perzentile)	9.327 (7.118 - 14.787)	7.471 (5.720 - 10.456)	
4.Tag postoperativ				
Anzahl:		19	19	
[AG/M]:	Mittelwert (SD)	13.420 ± (5.151)	9.141 ± (4.960)	0,012
	Median (25.-75. Perzentile)	13.883 (9.377 - 17.499)	8.268 (5.303 - 13.034)	
5.Tag postoperativ				
Anzahl:		18	18	
[AG/M]:	Mittelwert (SD)	14.256 ± (5.344)	10.113 ± (4.959)	0,034
	Median (25.-75. Perzentile)	13.802 (10.045 - 19.567)	10.185 (5.942 - 13.898)	

Tabelle 5: HLA-DR Expression der BMI-Gruppen im Verlauf, Standardabweichung (SD)

In der Gruppe (BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$) konnte man ab dem dritten postoperativen Tag eine beginnende Erholung der Antigenpräsentation beobachten (Abbildung 3).

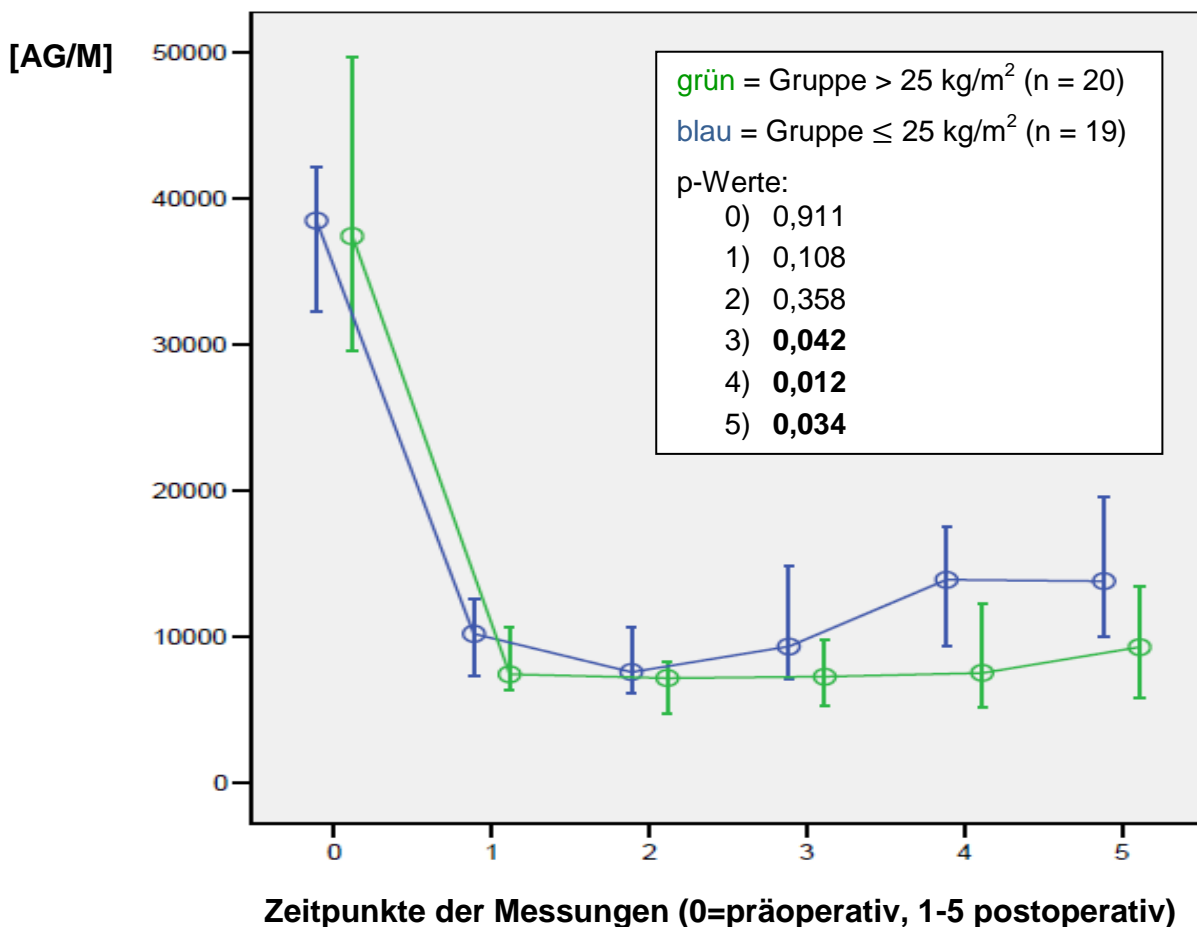


Abbildung 3: HLA-DR Expression (Median mit 25% - 75% Quartilen) der BMI-Gruppen im gesamten Verlauf

Die MANOVA (Tabelle 6) zeigte signifikante Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen und auch im zeitlichen Verlauf über die Gruppen. Darüber hinaus kam es zu einer unterschiedlichen Entwicklung der HLA-DR Expression in den BMI-Gruppen über den zeitlichen Verlauf.

pG = 0,024	pT = <0,001	pGT = 0,018
-------------------	-----------------------	--------------------

Tabelle 6: Multivariate Varianzanalyse (MANOVA)

pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz der Zeit über die Gruppen, pGT = Signifikanz der Wechselwirkungen (Gruppen gegenüber der Zeit)

In der Kovarianzanalyse (Tabelle 7) der HLA-DR Expression in den BMI-Gruppen wurde die erste HLA-DR Messung als Kovariate und Baseline verwendet. Im Gegensatz zu der Varianzanalyse wurden keine Wechselwirkungen für die BMI-Gruppen im zeitlichen Verlauf festgestellt.

$pG = 0,024$	$pT = <0,001$	$pGT = 0,174$
--------------	---------------	---------------

Tabelle 7: Multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA)

*pG = Signifikanz zwischen den Gruppen, pT = Signifikanz der Zeit über die Gruppen,
 pGT = Signifikanz der Wechselwirkungen (Gruppen gegenüber der Zeit)*

4.3 Infektionen im postoperativen Verlauf

Die Auswertung der postoperativen Infektionen zeigt, dass bei übergewichtigen Patienten im Vergleich zu der Patientengruppe ($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$) doppelt so viele Infektionen diagnostiziert wurden. In der univariaten Analyse ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant ($p = 0,145$).

Die meisten Infektionen waren Pneumonien, gefolgt von Harnwegsinfekten, wobei in Bezug auf die Verteilung der einzelnen Infektionen in den BMI-Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden.

		BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$	p
Infektion (ja/nein)	Gesamt	6/13	12/8	0,145
	Pneumonie	3/16	5/15	0,378
	Wundinfektion	1/18	1/19	0,744
	Harnwegsinfektion	2/17	2/18	0,678
	Sepsis	0/19	3/17	0,125
	andere Infektionen	0/19	1/19	0,513

Tabelle 8: Infektionen im postoperativen Verlauf

Die Hälfte aller Patienten in beiden BMI-Gruppen zeigten die klinischen Symptome eines SIRS (Tabelle 9).

	BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$	p
Anzahl gesamt	19	20	
SIRS	10/19	10/20	0,562

Tabelle 9: SIRS im postoperativen Verlauf

4.4 Ergebnisse der logistischen Regression für SIRS und Infektion

Zur Durchführung der logistischen Regressionen wurden folgende Einflussfaktoren definiert:

- Alter
- BMI
- Geschlecht
- ASA
- AUDIT
- Raucher
- NAS, maximaler Schmerzwert am präoperativen Tag in Ruhe
- NAS, maximaler Schmerzwert am präoperativen Tag bei Belastung
- OP-Art (Pankreas- oder Ösophagusresektion)

Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI auf das Auftreten von SIRS

Die logistische Regression (Tabelle 10) für das Auftreten von SIRS in dem untersuchten Patientenkollektiv zeigt, dass die Zunahme von 1 kg/m² das Risiko ein SIRS zu entwickeln um 20% erhöht, während zusätzlich 5 kg/m² eine 2,5 fache Zunahme des SIRS-Risikos verursachen.

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
BMI	0,191	0,06	0,255	1,211	0,871	1,684

Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI auf das Auftreten von SIRS

Odds Ratio (OR)

Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI auf das Auftreten von Infektionen

In dem untersuchten Patientenkollektiv lässt sich anhand der logistischen Regression (Tabelle 11) ein mit zunehmendem BMI steigendes Risiko für die Entwicklung von Infektionen im postoperativen Intervall beobachten. Höhere BMI-Werte führen bei den untersuchten Patienten zu einer Zunahme des Infektionsrisikos. Es kommt zu einer Zunahme von 20% für 1 kg/m² und zu einem dreifach erhöhten Risiko für 5 kg/m².

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
BMI	0,225	0,184	0,222	1,252	0,873	1,798

Tabelle 11: Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI auf das Auftreten von Infektionen

Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI und OP-Art auf das Auftreten von SIRS und Infektionen

In dieser logistischen Regression (Tabelle 12) wurde das Auftreten von SIRS und Infektionen zusammengefasst. Die Ergebnisse sind signifikant und lassen sich daher auf die Zielpopulation übertragen. Mit zunehmenden BMI steigt die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Infektionen und SIRS. Sie treten bei einem zusätzlichen kg/m² ca. 25% häufiger auf. Bei einer Erhöhung um 5 kg/m² verdreifacht sich das Risiko. Allerdings zeigte sich, dass die OP-Art, Pankreas- oder Ösophagusresektion, ebenfalls ein wichtiger Einflussfaktor ist. Patienten nach Ösophagusresektion haben gegenüber Patienten nach Pankreasresektion ein siebenfach erhöhtes Risiko für die Entstehung von SIRS und Infektionen.

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
BMI	0,229	0,101	0,024	1,258	1,031	1,534
OP-Art	2,008	0,947	0,034	7,447	1,164	47,625

Tabelle 12: Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI und OP-Art auf das Auftreten von SIRS und/ oder Infektionen

Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI nach Ösophagusresektionen auf das Auftreten von SIRS und/ oder Infektionen

Zur besseren Differenzierung wurde der Einfluss von BMI in den verschiedenen OP-Arten separat analysiert.

In dieser logistischen Regression (Tabelle 13) wurden lediglich die 17 Ösophagusresektionen berücksichtigt. Für den BMI zeigt sich eine signifikante, wenn auch sehr geringe, Zunahme des Risikos.

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
BMI	0,046	0,022	0,039	1,047	1,002	1,094

Tabelle 13: Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI nach Ösophagusresektionen auf das Auftreten von SIRS und/ oder Infektionen

Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von BMI nach Pankreasresektionen auf das Auftreten von SIRS und/ oder Infektionen

Für die logistische Regression (Tabelle 14) wurden ausschließlich die Daten der 22 Patienten nach Pankreasresektionen verwendet. Die Ergebnisse sind signifikant und die oben genannten Aussagen zum BMI werden bestätigt.

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz	OR	95% Konfidenzintervall für OR	
					Unterer Wert	Oberer Wert
BMI	0,352	0,159	0,027	1,422	1,041	1,943

Tabelle 14: Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf den Zusammenhang von Alter und BMI nach Pankreasresektionen auf das Auftreten von SIRS und/ oder Infektionen

Zusammenfassung der logistischen Regressionen

Das Risiko für SIRS und Infektion steigt mit zunehmenden BMI. Diese Aussage bestätigt sich für beide OP-Arten, obwohl nach Ösophagusresektion im Vergleich zu Pankreasresektionen bereits durch die OP-Art ein stark erhöhtes Risiko für SIRS und Infektionen besteht.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

- Unabhängig vom BMI kam es in beiden Patientengruppen zu einem Abfall der HLA-DR Expression im postoperativen Intervall.
- In der Patientengruppe $\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ konnte man ab dem dritten postoperativen Tag eine beginnende Erholung der erniedrigten HLA-DR Expression auf den Monozyten beobachten. Bei übergewichtigen Patienten blieb die postoperative Immunsuppression länger bestehen.
- BMI und die OP-Art waren signifikanten Einflussfaktoren auf das postoperative Auftreten von SIRS und Infektionen.

5.2 Entwicklung der postoperativen HLA-DR Expression

Bei allen Patienten wurde am ersten postoperativen Tag ein starker Abfall der HLA-DR Expression gemessen. Unabhängig von dem Einschlusskriterium, HLA-DR Expression unter 10.000 Antigenen pro Monozyt, wurde bei allen Patienten ein Abfall von mindestens 50% des präoperativen Ausgangswertes der HLA-DR Expression registriert.

Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass durch das operative Trauma im Rahmen von Pankreas- und Ösophagusresektionen eine Reaktion des Immunsystems ausgelöst wird.

5.3 Einfluss von BMI auf die postoperative HLA-DR Expression

Die Entwicklung der HLA-DR Expression verlief in den beiden BMI-Gruppen an den ersten beiden postoperativen Tagen ohne signifikanten Unterschied.

Der vergleichbare Abfall der HLA-DR Expression wird durch die Ergebnisse einer Studie bestätigt, die bei Patienten nach schwerem abdominellen Trauma die proinflammatorische Immunreaktion untersucht hat. Die Autoren haben in den ersten 24 Stunden unabhängig vom BMI der Patienten eine vergleichbare proinflammatorische Reaktion der Leukozyten registriert [76].

In dem untersuchten Patientenkollektiv kam es am dritten postoperativen Tag bei den Patienten mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ zu einem signifikanten Anstieg der HLA-DR Expression. Bei übergewichtigen Patienten blieb die Immunsuppression länger bestehen.

Diese Ergebnisse werden durch eine weitere Studie bestätigt, die bei 113 Patienten die HLA-DR Expression nach überwiegend großen viszeral-chirurgischen Eingriffen ausgewertet hat. Bei übergewichtigen Patienten wurde ebenfalls eine länger anhaltende Suppression der HLA-DR Expression festgestellt [77].

Vor dem Hintergrund, dass ein hoher BMI einen Risikofaktor für die Entwicklung von SIRS und Infektionen darstellt, sind die Ergebnisse zu dem Einfluss von BMI auf die postoperative HLA-DR Expression plausibel (siehe 5.4).

5.4 Einfluss von BMI auf das Auftreten von SIRS und Infektionen

In dem gesamten Patientenkollektiv wurden in den ersten neun postoperativen Tagen insgesamt 18 Infektionen diagnostiziert, wobei in der Patientengruppe (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu der Patientengruppe (BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$) doppelt so viele Infektionen erfasst wurden. In der univariaten Analyse ist das häufigere Auftreten von Infektionen bei den übergewichtigen Patienten bei einem p-Wert von 0,145 jedoch nicht signifikant. Die fehlende Signifikanz kann durch die geringe Fallzahl von 18 Infektionen bei 39 Studienpatienten erklärt werden, denn der Zusammenhang zwischen Übergewicht und erhöhter Infektionsanfälligkeit wird durch den überwiegenden Anteil der Studien bestätigt.

So konnten Wick et al. in ihrer retrospektiven Studie bei Kolonresektionen zeigen, dass Adipositas der wichtigste Prädiktor für die Entwicklung von postoperativen Infektionen ist. In diesem Patientenkollektiv führte Adipositas ebenfalls zu höheren Behandlungskosten und verlängerten Krankenhausaufenthalt [78]. Darüber hinaus haben übergewichtige Patienten einen längeren Aufenthalt auf Intensivstationen als normalgewichtige Patienten [79]. Auch nach anderen chirurgischen Eingriffen wurden bei Patienten mit erhöhten BMI mehr Infektionen diagnostiziert [61-63, 80].

In Bezug auf Pankreaschirurgie ist die Studienlage jedoch nicht eindeutig. Williams et al. konnten mit steigenden BMI ($>25 \text{ kg/m}^2$) eine höhere Komplikationsrate nachweisen [56]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Balentine et al., die keine Unterschiede

zwischen über- und normalgewichtigen Patienten in Bezug auf postoperative Komplikationen nach Pankreasresektionen registrierten [81].

Die Ergebnisse dieser Promotion zeigen wiederum einen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und einer steigender Infektionsanfälligkeit. Wir konnten zeigen, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv eine Zunahme des BMI um 5 kg/m^2 ein dreifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von SIRS und Infektionen zur Folge hat.

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Infektionen fällt auf, dass bei den übergewichtigen Patienten die Inzidenz von Pneumonien im postoperativen Intervall fast doppelt so häufig war. Eine Assoziation zwischen Übergewicht und einem erhöhtem Risiko für Pneumonien ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. Es gibt Studien, die Fettleibigkeit als einen Risikofaktor für das Auftreten von Pneumonien identifiziert haben [82], die jedoch im Widerspruch zu den Publikationen anderer Autoren stehen, die keinen Zusammenhang feststellen konnten [83].

Des Weiteren wurde bei Auswertung der Infektionen in dem untersuchten Patientenkollektiv dieser Promotion festgestellt, dass drei übergewichtige Patienten an einer Sepsis erkrankten, während in der Gruppe ($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$) kein Patient eine Sepsis erlitt.

Das häufigere Auftreten von Pneumonien und Sepsis bei den übergewichtigen Patienten im Rahmen dieser Promotion ist jedoch nicht signifikant und auf Grund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig.

In dieser Promotion wird Übergewicht entsprechend der Leitlinien der WHO definiert. Die WHO klassifiziert bereits einen $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ als Übergewicht [49]. Die in zahlreichen Studien aufgezählten negativen Folgen beziehen sich jedoch oft auf adipöse Patienten ($> 30 \text{ kg/m}^2$). Diese Differenzierung ist wichtig, weil es mehrere Studien gibt, die einen positiven Einfluss von leichtem Übergewicht ($25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$) nachweisen. In besonderem Maße profitieren geriatrische Patienten (> 75 Jahre) von einem leichten Übergewicht ($25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$). In dieser Patientengruppe wurde im Vergleich zu Normal- oder Untergewichtigen das geringste Infektionsrisiko gemessen [84]. Die Gesamtletalität ist ebenfalls verringert [85].

Diese positiven Effekte von leichtem Übergewicht auf die Gesamtletalität lassen sich ebenfalls in der postoperativen Phase nach gefäßchirurgischen Eingriffen nachweisen [86]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten, die sich einer

intensivmedizinischen Behandlung unterziehen mussten, ebenfalls von einem leicht erhöhten BMI profitieren [87, 88].

Der kausale Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhter Infektionsanfälligkeit kann bisher nicht eindeutig erklärt werden. Es muss von einem multifaktoriellen Geschehen in Kombination mit dem Einfluss von Komorbiditäten von übergewichtigen Patienten ausgegangen werden [76, 89].

Möglicherweise kann die schlechtere Immunfunktion übergewichtiger Patienten mit einer verminderten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine erklärt werden. Winefield et al. untersuchten die Konzentration diverser Zytokine im Blut von Patienten, die ein schweres Bauchtrauma erlitten haben. Die Autoren haben bei übergewichtigen Patienten eine geringere Zytokinkonzentration festgestellt [90].

Ein weiterer Erklärungsansatz könnte in der immun-modulatorischen Funktion des Hormons Leptin bestehen, das bei fettleibigen Menschen in hohen Plasmakonzentrationen vorkommt. Die Wirkung von Leptin ist vergleichbar mit anderen proinflammatorischen Zytokinen. Durch Leptin kommt es unter anderem zu einer Stimulation der Ausschüttung von Interleukin 1, Tumor-Nekrose-Faktor alpha und zu einer Differenzierung von TH- Zellen [91].

In diesem Zusammenhang müssen auch die Ergebnisse der Auswertung der HLA-DR Expression auf Monozyten beachtet werden. In dieser Promotion wird nachgewiesen, dass übergewichtigen Patienten im postoperativen Verlauf eine länger anhaltende Suppression der HLA-DR Expression aufweisen.

5.5 Limitationen

Eine Limitation dieser Untersuchung besteht in der teilweise erfolgten neoadjuvanten Therapie der Studienteilnehmer, die eine wichtige Rolle für die Funktion des Immunsystems hat. In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde als Ausschlusskriterium lediglich eine in den letzten 28 Tagen erfolgte Radio- oder Chemotherapie definiert. Die Ergebnisse von Heidecke et al. legen die Vermutung nahe, dass die neoadjuvante Therapie der Krebserkrankungen zu einer längerfristigen Immunsuppression führen [92].

Des Weiteren muss der Vergleich der HLA-DR Expression in den BMI-Gruppen in Bezug auf die Verteilung der Geschlechter kritisch gesehen werden. In der Analyse der Basischarakteristika wurde festgestellt, dass in der Gruppe $>25 \text{ kg/m}^2$ signifikant mehr Männer vertreten sind. Im Vergleich zu Frauen haben die männlichen Studienteilnehmer in einer Publikation von Ono et al. eine signifikant geringere HLA-DR Expression im postoperativen Verlauf nach Gastrektomien, sodass der Einfluss des Geschlechts als wahrscheinlich angesehen werden muss [93]. Auch in Bezug auf das Auftreten von postoperativen Infektionen stellt das männliche Geschlecht einen Risikofaktor dar. So konnte bei männlichen Patienten posttraumatisch ein höheres Risiko für Pneumonien gezeigt werden [94].

Die signifikanten Unterschiede in den BMI-Gruppen wurden vom dritten bis zum fünften postoperativen Tag gemessen. Im weiteren Verlauf erfolgte keine weitere HLA-DR Messung, sodass die weitere Entwicklung der HLA-DR Expression unklar bleibt. Der Zeitpunkt der vollständigen Erholung wurde bei vergleichbaren Studien erst ab dem sechsten postoperativen Tag gemessen [38, 40].

Die Auswertung des Einflusses von BMI auf das Auftreten von SIRS und Infektionen wird insbesondere durch eine zu geringe Patientenzahl limitiert. Auf Grund der geringen Patientenzahl konnte in dieser Promotion keine differenzierte Auswertung in der Patientengruppe $>25 \text{ kg/m}^2$ erfolgen. Hier wäre insbesondere eine Differenzierung zwischen den Patienten mit leichtem Übergewicht ($25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$) und den Patienten mit einer Adipositas ($\text{BMI} >30 \text{ kg/m}^2$) sinnvoll gewesen.

Möglicherweise gibt es neben dem BMI noch bessere Parameter, um Übergewicht zu klassifizieren. In einer Studie gibt es Hinweise darauf, dass der Anteil des Körperfetts im Vergleich zum BMI eine höhere Sensitivität zur Vorhersage von nosokomialen Infektionen im postoperativen Intervall hat [95].

5.6 Perspektiven

Die Ergebnisse dieser Promotion zeigen, dass der BMI-Wert Einfluss auf die Länge der postoperativen Immunsuppression hat. Ebenso konnte der Einfluss von dem BMI auf die Entstehung von SIRS und Infektionen gezeigt werden.

Diese Erkenntnisse könnten in Zukunft bei der Erkennung von Risikopatienten in der postoperativen Phase hilfreich sein. Risikopatienten könnten von einem festgelegten Immunmonitoring profitieren, das unter anderem in der Messung der HLA-DR Expression besteht. Eine standardmäßige Messung des postoperativen Immunstatus macht jedoch erst Sinn, wenn potente Medikamente zur Behandlung der Immunsuppression zur Verfügung stehen. Hier könnten die Ergebnisse der ART VI Studie richtungsweisend sein.

Zur besseren Differenzierung der Einflussfaktoren, besonders mit Hinblick auf die Entwicklung von postoperativen Infektionen, wäre eine Studie mit größeren Patientenzahlen und einem längeren Zeitraum für die Messung der HLA-DR Expression hilfreich.

6 Abkürzungsverzeichnis

AG/M	Antigene pro Monozyt
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATS	American Thoracic Society
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification
BE	Blutentnahme
BMI	Body-Mass-Index
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center of Disease Control
DAMP	Damage associated molecular pattern
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FACS	Fluorescence activated cell sorting
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen- DR
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
MANCOVA	Multivariate Analysis of Covariance
MANOVA	Multivariate Analysis of Variance
MHC	Major Histocompatibility Complex
NAS	Numerische Analogskala
NRS	Nutritional Risk Screening
OR	Odds Ratio
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
RNA	Ribonucleic acid
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic inflammatory Response Syndrome
TH	T-Helferzellen
WHO	World Health Organisation

7 Literaturverzeichnis

1. K. Bergmann GM, Körpermaße und Übergewicht. Das Gesundheitswesen, 1999.
2. Helmert U and Strube H, The development of obesity in Germany in the period from 1985 until 2000. Gesundheitswesen, 2004. 66(7): p. 409-15.
3. Prugger C and Keil U, Development of obesity in Germany--prevalence, determinants and perspectives. Dtsch Med Wochenschr, 2007. 132(16): p.892-7.
4. Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland 2007/2008, 8.Auflage. Robert Koch Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin 2012.
5. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, and Buchler MW, Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. Br J Surg, 2004. 91(5): p. 586-94.
6. Stahl M, Budach W, Meyer HJ, and Cervantes A, Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v46-9.
7. Spies CD, Kern H, Schroder T, et al., Myocardial ischemia and cytokine response are associated with subsequent onset of infections after noncardiac surgery. Anesth Analg, 2002. 95(1): p. 9-18, table of contents.
8. Strohmeyer JC, Blume C, Meisel C, et al., Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients. Cytometry B Clin Cytom, 2003. 53(1): p. 54-62.
9. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, et al., Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. Crit Care, 2010. 14(6): p. R208.

10. Tschoeke SK and Ertel W, Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury*, 2007. 38(12): p. 1346-57.
11. Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR, and Polk HC, Jr., HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *Am J Surg*, 1991. 161(6): p. 639-45.
12. Asadullah K, Woiciechowsky C, Docke WD, et al., Very low monocytic HLA-DR expression indicates high risk of infection--immunomonitoring for patients after neurosurgery and patients during high dose steroid therapy. *Eur J Emerg Med*, 1995. 2(4): p. 184-90.
13. Allen ML, Peters MJ, Goldman A, et al., Early postoperative monocyte deactivation predicts systemic inflammation and prolonged stay in pediatric cardiac intensive care. *Crit Care Med*, 2002. 30(5): p. 1140-5.
14. Gastmeier P and Geffers C, [Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. 133(21): p. 1111-5.
15. Ruden H, Gastmeier P, Daschner FD, and Schumacher M, Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP). *Infection*, 1997. 25(4): p. 199-202.
16. Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H, et al., Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006. 27(5): p. 493-9.
17. Herwaldt LA, Cullen JJ, Scholz D, et al., A prospective study of outcomes, healthcare resource utilization, and costs associated with postoperative nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2006. 27(12): p. 1291-8.

18. Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Naehrig J, Sarbia M, and Siewert JR, Early esophageal cancer: pattern of lymphatic spread and prognostic factors for long-term survival after surgical resection. *Ann Surg*, 2005. 242(4): p. 566-73; discussion 573-5.
19. Oh DS, Hagen JA, Chandrasoma PT, et al., Clinical biology and surgical therapy of intramucosal adenocarcinoma of the esophagus. *J Am Coll Surg*, 2006. 203(2): p. 152-61.
20. Gastinger I, [Esophageal carcinoma. Results after esophageal resection]. *Chirurg*, 2008. 79(1): p. 61-5.
21. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, and Winchester DP, Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg*, 1999. 189(1): p. 1-7.
22. Varty PP, Linehan IP, and Boulos PB, Intra-abdominal sepsis and survival after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg*, 1994. 81(6): p. 915-8.
23. Behrman SW and Zarzaur BL, Intra-abdominal sepsis following pancreatic resection: incidence, risk factors, diagnosis, microbiology, management, and outcome. *Am Surg*, 2008. 74(7): p. 572-8; discussion 578-9.
24. McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, and Fearon KC, Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Br J Surg*, 1995. 82(4): p. 524-9.
25. Beutler B, Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*, 2004. 40(12): p. 845-59.
26. Akira S, Takeda K, and Kaisho T, Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2001. 2(8): p. 675-80.
27. Matzinger P, The danger model: a renewed sense of self. *Science*, 2002. 296(5566): p. 301-5.

28. Menger MD and Vollmar B, Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg*, 2004. 389(6): p. 475-84.
29. Brun-Buisson C, The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*, 2000. 26 Suppl 1: p. S64-74.
30. Bone RC, Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*, 1996. 125(8): p. 680-7.
31. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, and Wenzel RP, The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, 1995. 273(2): p. 117-23.
32. Faist E, Schinkel C, and Zimmer S, Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg*, 1996. 20(4): p. 454-9.
33. Berguer R, Bravo N, Bowyer M, Egan C, Knolmayer T, and Ferrick D, Major surgery suppresses maximal production of helper T-cell type 1 cytokines without potentiating the release of helper T-cell type 2 cytokines. *Arch Surg*, 1999. 134(5): p. 540-4.
34. Decker D, Schondorf M, Bidlingmaier F, Hirner A, and von Ruecker AA, Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery*, 1996. 119(3): p. 316-25.
35. Hensler T, Hecker H, Heeg K, et al., Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun*, 1997. 65(6): p. 2283-91.
36. Ni Choileain N and Redmond HP, Cell response to surgery. *Arch Surg*, 2006. 141(11): p. 1132-40.

37. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al., A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med*, 2011. 208(13): p. 2581-90.
38. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Tomihisa T, Okamoto K, and Shigematsu A, Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery. *Anesth Analg*, 2001. 92(5): p. 1322-6.
39. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, et al., Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg*, 2012. 255(2): p. 216-21.
40. Carlei F, Schietroma M, Cianca G, et al., Effects of laparoscopic and conventional (open) cholecystectomy on human leukocyte antigen-DR expression in peripheral blood monocytes: correlations with immunologic status. *World J Surg*, 1999. 23(1): p. 18-22.
41. Brune IB, Wilke W, Hensler T, Feussner H, Holzmann B, and Siewert JR, Normal T lymphocyte and monocyte function after minimally invasive surgery. *Surg Endosc*, 1998. 12(8): p. 1020-4.
42. Brune IB, Wilke W, Hensler T, Holzmann B, and Siewert JR, Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg*, 1999. 177(1): p. 55-60.
43. Menges P, Kessler W, Kloecker C, et al., Surgical trauma and postoperative immune dysfunction. *Eur Surg Res*, 2012. 48(4): p. 180-6.
44. Wolk K, Docke W, von Baehr V, Volk H, and Sabat R, Comparison of monocyte functions after LPS- or IL-10-induced reorientation: importance in clinical immunoparalysis. *Pathobiology*, 1999. 67(5-6): p. 253-6.

45. Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, and Gogos CA, Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004. 11(1): p. 161-7.
46. Heagy W, Kelley VE, Strom TB, et al., Decreased expression of human class II antigens on monocytes from patients with acquired immune deficiency syndrome. Increased expression with interferon-gamma. *J Clin Invest*, 1984. 74(6): p. 2089-96.
47. Gercken J, Pryjma J, Ernst M, and Flad HD, Defective antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis-infected monocytes. *Infect Immun*, 1994. 62(8): p. 3472-8.
48. Shirakawa F, Yamashita U, and Suzuki H, Decrease in HLA-DR-positive monocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *J Immunol*, 1985. 134(6): p. 3560-2.
49. World Health Organisation, Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, 2000.
50. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, and Heath CW, Jr., Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 1999. 341(15): p. 1097-105.
51. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al., General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*, 2008. 359(20): p. 2105-20.
52. Lenz M, Richter T, and Muhlhauser I, The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(40): p. 641-8.

53. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al., Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, 2009. 373(9669): p. 1083-96.
54. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, and Wood JL, The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*, 1998. 338(1): p. 1-7.
55. Janssen I and Mark AE, Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*, 2007. 8(1): p. 41-59.
56. Williams TK, Rosato EL, Kennedy EP, et al., Impact of obesity on perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*, 2009. 208(2): p. 210-7.
57. Blom RL, Lagarde SM, Klinkenbijn JH, Busch OR, and van Berge Henegouwen MI, A high body mass index in esophageal cancer patients does not influence postoperative outcome or long-term survival. *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(3): p. 766-71.
58. Pausch T, Hartwig W, Hinz U, et al., Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer. *Surgery*, 2012. 152(3 Suppl 1): p. S81-8.
59. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Buchler MW, Friess H, and Martignoni ME, Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(7): p. 1193-201.
60. Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, Hotte GJ, van der Stok EP, Tilanus HW, and van Lanschot JJ, Prognostic value of body mass index on short-term and long-term outcome after resection of esophageal cancer. *World J Surg*, 2010. 34(11): p. 2621-7.

61. Potapov EV, Loebe M, Anker S, et al., Impact of body mass index on outcome in patients after coronary artery bypass grafting with and without valve surgery. *Eur Heart J*, 2003. 24(21): p. 1933-41.
62. Lilienfeld DE, Vlahov D, Tenney JH, and McLaughlin JS, Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am J Infect Control*, 1988. 16(1): p. 3-6.
63. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, et al., Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *J Bone Joint Surg Am*, 2008. 90(1): p. 62-9.
64. Bamgbade OA, Rutter TW, Nafiu OO, and Dorje P, Postoperative complications in obese and nonobese patients. *World J Surg*, 2007. 31(3): p. 556-60; discussion 561.
65. Gupta R, Knobel D, Gunabushanam V, et al., The effect of low body mass index on outcome in critically ill surgical patients. *Nutr Clin Pract*, 2011. 26(5): p. 593-7.
66. Jiao L, Mitrou PN, Reedy J, et al., A combined healthy lifestyle score and risk of pancreatic cancer in a large cohort study. *Arch Intern Med*, 2009. 169(8): p. 764-70.
67. Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, et al., Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(2): p. 150-5.
68. Enzinger PC and Mayer RJ, Esophageal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(23): p. 2241-52.
69. ICH and Guideline HT, *Statisticals Principles for Clinical Trials E9*. 1998.

70. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, and Stanga Z, Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr, 2003. 22(3): p. 321-36.
71. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, and Grant M, Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. Addiction, 1993. 88(6): p. 791-804.
72. Robert-Koch-Institut, Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Kriterien). 2005.
73. Becton-Dickinson-Immunocytometry-Systems, QuantiBRITE™ Anti-HLA-DR PE*/ Anti-Monocyte PerCP-Cy5.5. 1999.
74. Docke WD, Hoflich C, Davis KA, et al., Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study. Clin Chem, 2005. 51(12): p. 2341-7.
75. Harms H, Prass K, Meisel C, et al., Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. PLoS One, 2008. 3(5): p. e2158.
76. Winfield RD, Delano MJ, Dixon DJ, et al., Differences in outcome between obese and nonobese patients following severe blunt trauma are not consistent with an early inflammatory genomic response. Crit Care Med, 2010. 38(1): p. 51-8.
77. Hegenbart A-K, Charakterisierung der monozytären HLA- DR Expression und des Aktivierungszustandes von T- Lymphozyten nach großen visceralchirurgischen Eingriffe. Ernst- Moritz- Arndt- Universität, Greifswald, Deutschland, 2009.
78. Wick EC, Hirose K, Shore AD, et al., Surgical site infections and cost in obese patients undergoing colorectal surgery. Arch Surg, 2011. 146(9): p. 1068-72.

79. Dossett LA, Heffernan D, Lightfoot M, et al., Obesity and pulmonary complications in critically injured adults. *Chest*, 2008. 134(5): p. 974-80.
80. Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, and Carlsson M, Surgical-site infections within 60 days of coronary artery by-pass graft surgery. *J Hosp Infect*, 2004. 57(1): p. 14-24.
81. Balentine CJ, Enriquez J, Cruz G, et al., Obesity does not increase complications following pancreatic surgery. *J Surg Res*, 2011. 170(2): p. 220-5.
82. Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, and Fawzi WW, A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med*, 2000. 160(20): p. 3082-8.
83. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, et al., New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*, 2008. 31(6): p. 1274-84.
84. Dorner TE, Schwarz F, Kranz A, Freidl W, Rieder A, and Gisinger C, Body mass index and the risk of infections in institutionalised geriatric patients. *Br J Nutr*, 2010. 103(12): p. 1830-5.
85. Flodin L, Svensson S, and Cederholm T, Body mass index as a predictor of 1 year mortality in geriatric patients. *Clin Nutr*, 2000. 19(2): p. 121-5.
86. Davenport DL, Xenos ES, Hosokawa P, Radford J, Henderson WG, and Endean ED, The influence of body mass index obesity status on vascular surgery 30-day morbidity and mortality. *J Vasc Surg*, 2009. 49(1): p. 140-7, 147 e1; discussion 147.
87. Oliveros H and Villamor E, Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 16(3): p. 515-21.

88. Smith RL, Chong TW, Hedrick TL, et al., Does body mass index affect infection-related outcomes in the intensive care unit? *Surg Infect (Larchmt)*, 2007. 8(6): p. 581-8.
89. Milner JJ and Beck MA, The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc*, 2012. 71(2): p. 298-306.
90. Winfield RD, Delano MJ, Cuenca AG, et al., Obese patients show a depressed cytokine profile following severe blunt injury. *Shock*, 2012. 37(3): p. 253-6.
91. La Cava A and Matarese G, The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*, 2004. 4(5): p. 371-9.
92. Heidecke CD, Weighardt H, Feith M, et al., Neoadjuvant treatment of esophageal cancer: Immunosuppression following combined radiochemotherapy. *Surgery*, 2002. 132(3): p. 495-501.
93. Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Takahata R, Kinoshita M, and Mochizuki H, Sex differences in cytokine production and surface antigen expression of peripheral blood mononuclear cells after surgery. *Am J Surg*, 2005. 190(3): p. 439-44.
94. Gannon CJ, Pasquale M, Tracy JK, McCarter RJ, and Napolitano LM, Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. *Shock*, 2004. 21(5): p. 410-4.
95. Waisbren E, Rosen H, Bader AM, Lipsitz SR, Rogers SO, Jr., and Eriksson E, Percent body fat and prediction of surgical site infection. *J Am Coll Surg*, 2010. 210(4): p. 381-9.

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Frau Prof. Dr.med. Claudia Spies für die Überlassung des Themas, die engagierte Unterstützung bei der Planung und die schnelle und kompetente Hilfe bei Fragen zur Auswertung dieser Promotion, sowie bei der kritischen Durchsicht des Manuskripts, bedanken.

Herrn Prof. Dr.rer.nat.habil. Klaus Wernecke gilt mein Dank für die Betreuung bei der statistischen Planung und Auswertung.

Bei Herrn Dr. med. Meisel, Laborleiter des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum, möchte ich mich für die Messung der HLA-DR Expression bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei den Prüfvärzten der ART VI Studie Alexander Schiemann und Marco Paupers für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Datenerhebung. In diesem Zusammenhang geht ein besonderes Dankeschön für die tolle Teamarbeit und gegenseitige Motivation an die Mit-Doktoranden Anja Vanessa Philippeit, Julia Schäfer und Gunnar Lachmann.

Ich danke Robert Hättasch nicht nur für die Beratung bei vielen technischen Fragen und engagiertes Korrekturlesen, sondern auch dafür, dass ich mich in Berlin jederzeit auf ihn verlassen konnte.

Ich danke meinen Eltern, die den Grundstein für meinen Weg gelegt haben, und mich immer zuversichtlich und liebevoll begleitet haben. Außerdem danke ich meinen Geschwistern, Großeltern und Freunden für die jahrelange Unterstützung.

Ich danke meiner Freundin Christine Merkens die mir schon seit vielen Jahren in allen Lebenslagen bedingungslos Rückhalt geboten hat. Trotz großer Entfernung, eigenen Prüfungen und vielen Diensten, hat sie es geschafft, Zweifel aus dem Weg zu räumen und mir Kraft und Zuversicht zu geben.

9 Lebenslauf

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

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dominik Stöber, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss des BMI auf die postoperative HLA-DR Expression nach Pankreas- und Ösophagusresektionen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit 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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Dominik Stöber hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

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

Spies CD, Lütz A, Renius M, Lachmann G, Schiemann A, Paupers M, Wernecke KD, Meisel C

In Review: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

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

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin