

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

DISSERTATION

Einfluss einer perioperativen Physostigmingabe auf die Inzidenz
eines Systemischen Inflammatorischen Response-Syndromes
nach Leberteilresektion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Rummler
aus Magdeburg

Datum der Promotion: 25.11.2022

Abkürzungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	9
1 Einleitung	10
1.1 Einführung	10
1.2 Definition des SIRS	10
1.3 Epidemiologie	11
1.4 Pathophysiologie	12
1.4.1 Heterostase als Grundkonzept der SIRS-Entstehung	12
1.4.2 Patienteneigenschaften und Beschaffenheit des Pathogen	14
1.4.3 Pro- und antiinflammatorische Kaskade	14
1.4.4 Perfusionsstörung	17
1.5 Therapie und Prävention	17
1.6 Prognose	18
1.7 SIRS und PCT	18
1.8 Physostigmin und der cholinerge antiinflammatorische Weg	20
1.9 Zielsetzung	21
2 Methodik	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Studienpopulation	22
2.3 Studiendurchführung	24
2.3.1 Präoperativer Ablauf	24
2.3.2 Intraoperativer Ablauf	25
2.3.3 Postoperativer Ablauf	26
2.4 Datenerhebung	26
2.5 Primäres und Sekundäres Outcome	27
2.6 Statistische Analyse	27
3 Ergebnisse	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.2 Allgemeine Charakteristika der Patientengruppen	31
3.3 Intraoperative Charakteristika	32
3.4 Postoperative Charakteristika	33
3.5 Charakteristika und Vergleich mit den ausgeschlossenen Fällen	34
3.6 Primäre Zielgröße: Inzidenz des SIRS am POD 1 und POD 7	35
3.7 Sekundäre Zielgrößen	39
4 Diskussion	44
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	44
4.2 Bedeutung von SIRS	44
4.3 Einfluss von Physostigmin bei Leberchirurgie	45
4.4 Primäre Zielgröße: Inzidenz von SIRS am POD 1 und POD 7	45
4.5 Sekundäre Zielgrößen am POD 1	49
4.5.1 PCT-Werte	49
4.5.2 IL-8, Leukozytenzahl und CRP-Werte	49
4.6 Limitationen	50

4.7 Schlussfolgerungen	51
5 Literaturverzeichnis	52
6 Eidesstattliche Versicherung	58
Danksagung	61

Abkürzungsverzeichnis

95%-CI	95%-Konfidenzintervall
ACCP	American College of Chest Physicians
AChE	Acetylcholinesterase
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADL	Activities Of Daily Living nach Barthel
AE	Adverse Event
ALT	Alanin-Aminotransferase
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
AVP	Arginin-Vasopressin
BChE	Butyrylcholinesterase
BfArM	Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIS	Bispektralindex
BMI	Body Mass Index
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CCI	Charlson Komorbiditätsindex
CCM	Campus Charité Mitte
CRF	Case Report Form
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DAG	Gerichteter azyklischer Graph
DALY	Disability-Adjusted Life Years
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

HZV	Herzzeitvolumen
IBM	International Business Machines Corporation
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
I-FABP	Intestinal Fatty Acid Binding Protein
IL	Interleukin
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
ISS	Injury Severity Score
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
LPS	Lipopolysaccharide
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PCT	Procalcitonin
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
POD	Postoperativer Tag
PRR	Pattern Recognition Receptor
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
RHS	Retikuloendotheliales System
RTS	Revised Trauma Score
SAE	Serious Adverse Event
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SIRS	Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom
TLRs	Toll-like-Receptors

TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ein-und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie gemäß Prüfplan	23/24
Tabelle 2	Basischarakteristika der Patienten	31
Tabelle 3	Intraoperative Charakteristika	32
Tabelle 4	Postoperative Charakteristika	33
Tabelle 5	Gegenüberstellung der Charakteristika ein- und ausgeschlossener Patienten	34/35
Tabelle 6	SIRS nach Interventionsgruppe am POD 1 und POD 7	35
Tabelle 7	Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionen für SIRS am POD 1	37
Tabelle 8	Signifikante Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression für SIRS am POD 1	38
Tabelle 9	Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionen für SIRS am POD 7	38/39
Tabelle 10	PCT-Werte am POD 1, IL-8, Leukozyten und CRP am POD 1 und POD 7	39
Tabelle 11	Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für PCT am POD 1	40
Tabelle 12	Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für IL-8 am POD 1	41
Tabelle 13	Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für die Leukozytenzahl am POD 1	42
Tabelle 14	Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für CRP am POD 1	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Definition des SIRS entsprechend der Konsens-Konferenz des ACCP und der SCCM (August 1991)	11
Abbildung 2	Ätiologie des SIRS entsprechend der Beschaffenheit des Pathogen	15
Abbildung 3	Wirtsreaktion bei der schweren Sepsis	16
Abbildung 4	Selektion der Studienpopulation	30
Abbildung 5	DAG-Kausalität Physostigmin und SIRS	36

Zusammenfassung

Einleitung: Etwa ein Drittel aller Sepsisfälle treten postoperativ auf. Die Erkrankung ist mit einer hohen Morbidität und Letalität verbunden. Ein sensitives Instrument zur Identifikation einer systemischen Entzündung stellen die Kriterien des Systemischen Inflammatorischen Response-Syndromes (SIRS) dar. Sowohl in experimentellen als auch klinischen Studien ließen sich bereits antiinflammatorische und analgetische Effekte von Physostigmin nachweisen. In der vorliegenden Dissertation wurde der Zusammenhang zwischen der Gabe von Physostigmin und der Inzidenz eines postoperativen SIRS untersucht.

Methoden: Die in der Studie zur perioperativen Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitiven Defizit (PHYDELIO-Studie) erhobenen Daten wurden retrospektiv analysiert. 193 Patienten wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen, dabei blieb die Unterteilung wie auch in der Gesamtstudienpopulation in Placebo- und Verumgruppe erhalten. Primärer Endpunkt war die Inzidenz eines SIRS am ersten (POD 1) und siebten postoperativen Tag (POD 7). Sekundäre Endpunkte waren die Messungen der Werte des Procalcitonin (PCT), des Interleukin-8 (IL-8), die Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie die Leukozytenzahl am POD 1. Nach einer explorativen Datenanalyse folgte eine deskriptive Statistik der Gruppencharakteristika prä-, intra- und postoperativ nach Leberteilresektion. Mittels Nutzung eines gerichteten azyklischen Graphen (DAG) erfolgte eine sorgfältige Betrachtung möglicher Störfaktoren in Hinblick auf den primären Endpunkt. Diese Erkenntnisse flossen in die sich anschließende logistische Regression ein.

Ergebnisse: Die Inzidenzen des postoperativen SIRS betragen in der Verum-Gruppe 28,6 % und in der Placebo-Gruppe 21,2 % am POD 1. Respektive lagen die Inzidenzen am POD 7 bei 10,2 % in der Physostigmin-Gruppe beziehungsweise 10,5 % in der Placebo-Gruppe. Als unabhängiger Prädiktor für ein SIRS am POD 1 nach Hepatektomie zeigten sich der Body Mass Index (BMI) (Odds-Ratio (OR) (95%-Konfidenzintervall (CI)): 0,818 (0,672–0,994); $p = 0,044$) und eine Hyperbilirubinämie OR (95%-CI): 0,202 (0,047–0,869); $p = 0,032$). Ein Zusammenhang mit der Gabe von Physostigmin wurde nicht gefunden. Die PCT-Werte unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant ($p = 0,032$).

Zusammenfassung: Die perioperative Physostigmingabe hatte keinen Einfluss auf die postoperative SIRS-Inzidenz. Bei Patienten, die Physostigmin erhielten, zeigte sich ein signifikant höherer PCT-Wert am POD 1.

Abstract

Introduction: About one third of all sepsis cases occur postoperatively. The disease is associated with high morbidity and lethality. A sensitive tool for identifying inflammation are the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria. Both experimental and clinical studies have already demonstrated anti-inflammatory and analgesic effects of physostigmine. The objective of this thesis was to investigate the relationship between the physostigmine administration and the incidence of a postsurgical SIRS.

Methods: The data collected in the study on the perioperative administration of physostigmine in partial liver resection for the prophylaxis of delirium and postoperative cognitive deficit (PHYDELIO study) were analysed retrospectively. 193 patients were included in the present work, maintaining the subdivision into placebo and verum groups as in the primary study population. Primary endpoint was the incidence of SIRS on both the first (POD 1) as well as the seventh day (POD 7) after surgery. Secondary endpoints were the measurements of procalcitonin (PCT), interleukin 8 (IL-8), C-reactive protein (CRP) and leukocyte count on POD 1. Exploratory data analysis was followed by descriptive statistics of patient characteristics before, during, and after liver surgery. A directed acyclic graph (DAG) was used to carefully consider potential confounders with respect to the primary outcome. These findings were incorporated into the subsequent logistic regression.

Results: The incidence of postoperative SIRS was 28.6 % in the physostigmine group and 21.2 % in the placebo group on POD 1. Respectively, the incidence on POD 7 was 10.2 % in the physostigmine group and 10.5 % in the placebo group. Body mass index (BMI) (odds ratio (OR) (95% confidence interval (CI)): 0.818 (0.672-0.994); $p = 0.044$) and postoperative hyperbilirubinemia (OR (95% CI): 0.202 (0.047-0.869); $p = 0.032$) were shown to be independent predictors of early SIRS after hepatectomy. No association with physostigmine administration was found. PCT values were significantly different in both groups ($p = 0.032$).

Conclusion: Perioperative administration of physostigmine had no effect on postoperative SIRS incidence neither on POD 1 nor POD 7. Patients receiving physostigmine showed significantly higher PCT levels on POD 1.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Erstbeschreibung einer Inflammation geht auf den Philosophen und Arzt Ibn Sīnā (Avicenna) zurück [1]. Obwohl SIRS als Bestandteil der Entzündung immer besser verstanden wird und seine Therapie frühzeitiger und damit erfolgsversprechender begonnen wird, bleibt es ein ernsthaft bedrohlicher Erkrankungszustand mit potentiell letalem Ausgang [2]. Jeder vierte septische Patient und jeder zweite Patient mit septischem Schock stirbt trotz Antibiotikatherapie an den Folgen eines Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). Die Letalität liegt somit je nach Studie zwischen 25-30 % [3, 4]. Bei zunehmenden Antibiotikaresistenzen kann derzeit ohne Neuerungen im therapeutischen Bereich keine Verbesserung des Outcome angenommen werden [5]. Da die SIRS-Kriterien zur Früherkennung von postoperativen Komplikationen, u. a. eines MODS beitragen können, ist ihre Verwendung von essentieller Bedeutung für die Reduktion der Sterblichkeit [6].

Neben dem medizinischen Aspekt ist auch die wirtschaftliche Belastung durch Infektionen beachtlich: 2011 war die Sepsis die Erkrankung mit den meisten Ausgaben für die Krankenhäuser in den USA mit einer Gesamtbilanz von 20,3 Milliarden US-Dollar (5,2 % der Gesamtkosten im Gesundheitssektor für stationäre Aufenthalte) [7]. Daher verhängen die Centers for Medicare and Medicaid Services erhebliche Geldstrafen gegen Krankenhäuser, die nicht ausreichend früh mit einer kurativen Therapie beginnen [1]. Analog dazu wird in Deutschland von Ausgaben von etwa 9,1 Milliarden Euro und damit 3 % des Gesamtbudgets im Gesundheitswesen für das Jahr 2013 gesprochen [8].

1.2 Definition des SIRS

1991 kamen das American College of Chest Physicians (ACCP) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) überein, dass die vier Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur und Leukozytenzahl zum Systemischen Inflammatorischen Response-Syndrom zusammengefasst werden können (siehe Abbildung 1) [9]. Sind zwei oder mehr der unten aufgeführten Kriterien erfüllt, so spricht man von einem SIRS. Der Auslöser kann sowohl infektiöser als auch nicht-infektiöser Natur sein. Letzteres sind beispielsweise Pankreatitis,

Ischämie, Traumata, hämorrhagischer Schock sowie die Freisetzung von Tumornekrosefaktor (TNF) oder anderen Zytokinen [10]. Dementsprechend gestaltet sich auch die Kodierung nach Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM) [11]. Unter Anwendung des zum Studienzeitpunkt gültigen Sepsis-2-Konzeptes wurde so die Abgrenzung zu einer Sepsis, bei der eine Infektion mit einem exogen eingebrachten Krankheitserreger vorliegt, vorgenommen. Nyström et al. bekräftigten diese Ansicht, betonten jedoch gleichzeitig, dass SIRS weder ein diagnostisches Tool, noch ein Prognosefaktor ist und individuell interpretiert werden muss [12]. Laut den aktuell gültigen Sepsis-3-Kriterien muss das Alter der Patienten 16 Jahre oder mehr betragen [13]. Bei Kindern unter 16 Jahren erfolgt die Diagnose des SIRS mittels Körpertemperatur und Leukozytenzahl [14].

Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS)

1. *Körpertemperatur* $\geq 38\text{ °C}$ oder $\leq 36\text{ °C}$
2. *Tachykardie*: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
3. *Tachypnoe*: Atemfrequenz $\geq 20/\text{min}$ oder Hyperventilation ($\text{paCO}_2 < 4,3\text{ kPa}$ respektive 33 mmHg)
4. *Leukozytose* ($\geq 12000/\mu\text{l}$) oder *Leukopenie* ($\leq 4000/\mu\text{l}$) oder $> 10\%$ *unreife neutrophile Granulozyten* im Differentialblutbild

Abbildung 1: Definition des Systemischen Inflammatorischen Response-Syndromes entsprechend der Konsens-Konferenz des ACCP und der SCCM (August 1991) [9], °C-Grad Celsius, min-Minuten, paCO_2 -Kohlenstoffdioxidpartialdruck, kPa-Kilopascal, mmHg-Millimeter-Quecksilbersäule, μl -Mikroliter.

1.3 Epidemiologie

Zur Epidemiologie eines SIRS gibt es eine nur unzureichende Datenlage. Simpson verweist auf die hohe Letalität eines SIRS bei vorliegender Infektion (5-16 %) [15]. Exemplarisch zeigen die Ergebnisse einer Studie von Churpek et al. aus dem Jahr 2015, dass die Krankenhaussterblichkeit bei jenen höher lag, die zwei oder mehr SIRS-Kriterien erfüllten [16]. Bei den eingeschlossenen 269 951 Patienten lag bei 47 % während ihres Krankenhausaufenthaltes zu einem Zeitpunkt

SIRS vor, bei Aufnahme waren es 14,5 % [16]. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2016 kritisiert die limitierten Daten für die eng vergesellschaftete Sepsis in Bezug auf Fallzahlen und Inzidenz auf globalem Niveau. Die verfügbaren Zahlen für die Hochlohnländer basieren auf diversen ICD-Kodierungen [3]. Das Krankheitsbild der Sepsis wird auch nicht regulär als Teil der Global Burden of Disease Study veröffentlicht [17]. Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der World Bank geführt, erfasst dieser Inzidenz, Mortalität und Risikofaktoren der weltweit wichtigsten Krankheiten. Aus einem dieser Berichte von 2013 geht hervor, dass untere Atemwegsinfekte die Hauptursache von Disability-Adjusted Life Years (DALY) und für über 2,5 Millionen Tote weltweit verantwortlich waren. Anzunehmen ist, dass ein Großteil derer ebenfalls unter dem Begriff des SIRS zusammengefasst werden können [18]. Die Dunkelziffer scheint höher zu liegen, da es sich bei den Daten lediglich um hospitalisierte Erkrankte handelt. 2017 lag die Inzidenz der Sepsis weltweit bei 48,9 Millionen, mehr als die Hälfte davon betrafen Kinder. Etwa 20 % aller Todesfälle standen im Zusammenhang mit einer Sepsis [1].

1.4 Pathophysiologie

Obwohl über die letzten Jahre das Wissen um die Vorgänge auf zellulärer Ebene vervollständigt werden konnte, bleiben sowohl auf molekularer Ebene als auch im Bereich der klinischen Entscheidungsfindung Unsicherheiten bestehen [1, 18-20].

Die im folgenden Abschnitt verwendeten Unterüberschriften dienen der Strukturierung des Konzeptes anhand jener Teilbereiche, die laut derzeitigem Forschungsstand die dominierenden Ausgangspunkte für die Genese eines SIRS darstellen.

1.4.1 Heterostase als Grundkonzept der SIRS-Entstehung

Anfänglich ging man davon aus, dass die überschießende proinflammatorische Immunantwort allein für die Entwicklung einer Sepsis verantwortlich sei. Bereits 1996 berief sich Robert C. Bone [21] auf die 3. Maxime von Sir Isaac Newton, dass jede Reaktion eine äquivalente Gegenreaktion hervorruft. Dabei benannte er den Vorgang in diesem Zusammenhang als Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS). Dieser immunsuppressive Anteil am Geschehen spiegelt sich hauptsächlich in der Apoptose von T- und B- sowie

dendritischen Zellen wider. Im Maus-Modell zeigte sich eine Korrelation zwischen der Anzahl apoptotischer Lymphozyten und der Schwere einer Sepsis [1]. Der Zelltod wirkt sich konkret mittels zweier Prozesse kompromittierend auf das biologische Abwehrsystem aus. Auf der einen Seite sind Monozyten vermehrt nicht mehr in der Lage, mit adäquater Sekretion proinflammatorischer Zytokine zu reagieren. Auf der anderen Seite kommt es zu einer verminderten Lymphozytenproliferation [22]. Aber auch nicht direkt am Infektionsgeschehen beteiligte Prozesse, wie DNA-Reparatur-Mechanismen und der Anabolismus, werden gedrosselt und potenzieren die vom CARS hervorgerufenen Effekte [23].

Neben der Idee von SIRS und CARS entwarf Bone auch ein 5-Stufen-Modell für den Ablauf einer Infektion [14, 24]. Demnach dämmt in Stadium 1 eine lokale Reaktion die Verletzung ein und limitiert deren Ausbreitung. Durch Zytokinausschüttung wird das retikulohistiozytäre System (RHS) stimuliert, welches durch eine Inflammation vor Ort die Wundheilung anregt. Darin involviert sind durch Prostaglandine und Stickstoffmonoxid (NO) dilatierte Gefäße. Entzündungsfördernde Proteasen führen zur Internalisierung von Vaskulär-endotheliale Cadherin, wodurch die Tight Junctions an Funktion verlieren und Leukozyten ins Gewebe übertreten. Proteinreiche Flüssigkeit gelangt in den extrazellulären Raum. Neben all dem zeigen sich Auswirkungen auf die somatosensorischen Nerven in Form von Schmerz, Funktionseinschränkungen und vermehrter Wärmefreisetzung [13]. Im Stadium 2 werden durch das frühe CARS Wachstumsfaktoren stimuliert und zeitgleich Makrophagen und Thrombozyten rekrutiert. Neben der Reduktion der proinflammatorischen Zytokine soll dies zur Wiederherstellung der Homöostase beitragen [14]. Als Stufe 3 beschreibt Bone das Ungleichgewicht zugunsten von SIRS, was sich in zunehmender endothelialer Dysfunktion, Koagulopathien und verstärkter Aktivierung der Gerinnung äußert. Er ordnet ebenfalls die Mikrothrombosierung von Endorganen und die progressive kapilläre Permeabilität, die sich letztlich als kompletter Verlust der Mikrozirkulation äußern, hier ein [14]. Wenn CARS über SIRS dominiert, spricht man laut Bone von Phase 4. Da es sich hierbei um einen Zustand der relativen Immunsuppression handelt, ist der Organismus anfälliger für Sekundärinfektionen, was wiederum die Entwicklung einer Sepsis fördert. Die letzte Stufe ist die Manifestation eines MODS, wobei sowohl SIRS als auch CARS in Funktion und Ausmaß dysreguliert sind [14].

1.4.2 Patienteneigenschaften und Beschaffenheit des Pathogen

Ausschlaggebend für den interindividuell ablaufenden Prozess auf molekularer Ebene, der schließlich zur Entwicklung des klinischen SIRS führt, sind einerseits die Charakteristika des Erregers. Hierzu zählen neben den Virulenzmerkmalen (Toxine, Quorum-Sensing, Virulom etc.) und der Taxonomie (bakteriell, viral, pilzartig oder parasitär) die Resistenz (Pathogenitätsinseln) [25]. Andererseits sind vor allem die Wirtseigenschaften fundamental [1, 26-28]. Näher beschrieben wurden diesbezüglich Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Body-Mass-Index (BMI) [29] sowie die Epigenetik [30]. So wurde eine erhöhte Anfälligkeit für eine Sepsis im Zusammenhang mit einem positiven Raucherstatus und einem erhöhten BMI beschrieben [29]. Gleichfalls zeigen ein höheres Alter und das männliche Geschlecht eine höhere Mortalität [31, 32]. Der genaue Ablauf der Immunmodulation, der mutmaßlich von den Sexualhormonen herrührt, ist bisher unbekannt und hatte in der Studie von Lin et al. nur einen signifikanten Einfluss auf das 1-Jahres-Überleben, sofern die Patienten jünger als 50 Jahre waren [32]. Außerdem hat die epigenetische Regulation der Genfunktion großen Einfluss auf die myeloischen Zellen bei Patienten mit Sepsis [30]. Einige Beobachtungen geben Anlass, auch die ethnische Herkunft detaillierter zu betrachten. So zeigten sich bei Afro-Amerikanern niedrigere Leukozytenzahlen bei Aufnahme auf die ITS und signifikant niedrigere Inzidenzen eines SIRS [33].

1.4.3 Pro- und antiinflammatorische Kaskade

Beruhet der Prozess auf einer Infektion, handelt es sich um die Einbringung eines Krankheitserregers oder seiner Bestandteile, die als Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) bezeichnet werden. Bei primär nicht-infektiöser Ursache wird das Geschehen von sogenannten Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) ausgelöst. Hierzu findet sich eine Auflistung möglicher Ursachen eines SIRS aufgegliedert nach PAMPs und DAMPs in Abbildung 2 [14].

Ätiologie des SIRS

PAMPs: bakterielle Infektion, viral bedingtes Influenza-ähnliches Syndrom, disseminierte Pilzinfektion bei Immunsupprimierten, toxisches Schocksyndrom (sowohl Exo- als auch Endotoxine)

DAMPs: Verbrennungen, Trauma, chirurgisches Trauma, akute Aspiration, akute Pankreatitis, Substanzabusus und Intoxikationen, akute Endorganischämie, akute Exazerbation einer Autoimmunvaskulitis, intestinale Ischämie und Perforation, maligne hämatologische Erkrankung, Erythema multiforme, Medikamentennebenwirkung

Abbildung 2: Ätiologie des SIRS entsprechend der Beschaffenheit des Pathogen nach Chakraborty RK und Burns B [14], DAMPs-Damage-Associated Molecular Patterns, PAMPs-Pathogen-Associated Molecular Patterns.

Familien sogenannter Pattern Recognition Receptors (PRRs) wie Toll-like- (TLRs) [34], RIG-I-like-, NOD-like-, C-Typ-Lektin- und Scavenger-Rezeptoren dienen der Erkennung des Erregers beziehungsweise der PAMPs und DAMPs. Sie führen bei Zellen des angeborenes Immunsystems zu einer verstärkten oder verminderten Transkription von Genen, die für Proteine der Inflammationskaskade kodieren [1, 34]. Dazu zählen in diesem Kontext vor allem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), IL-1 (IL-1), IL-6 [34] und IL-8 [12, 35]. Sie gelten auch als endogene Pyrogene und veranlassen durch Wirkung auf den Hypothalamus Fieber. Dort entstehen weiterhin das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Arginin-Vasopressin (AVP) sowie das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) in der Hypophyse. Das hierbei produzierte Cortisol supprimiert die NF- κ B-Aktivierung und wie in Abbildung 3 veranschaulicht, die Bildung proinflammatorischer Zytokine [36]. Daneben können die PRRs über Aktivierung des Komplementsystems als Teil der humoralen Zellantwort Autophagie induzieren [34].

Der Graft-versus-Host-Reaktion entlehnt, wird oft der Begriff des Zytokinsturmes benutzt, um die plötzlich anfallende Menge an produzierten proinflammatorischen Zytokinen zu beschreiben. Dieser Begriff ist allerdings nicht universell anwendbar [26]. Die besondere Rolle des TNF- α wird zwei verschiedenen Teilbereichen zugeordnet. Örtlich erhöhte Spiegel begünstigen die beschriebenen Entzündungszeichen Wärme, Schwellung, Schmerz und Rötung. Bei systemisch

zirkulierendem Zytokin tritt vor allem eine Destruktion des Gewebes auf, die durch das reduzierte Herzzeitvolumen (HZV), die Thrombose kleiner Gefäße und das Kapillarlecksyndrom bedingt ist.

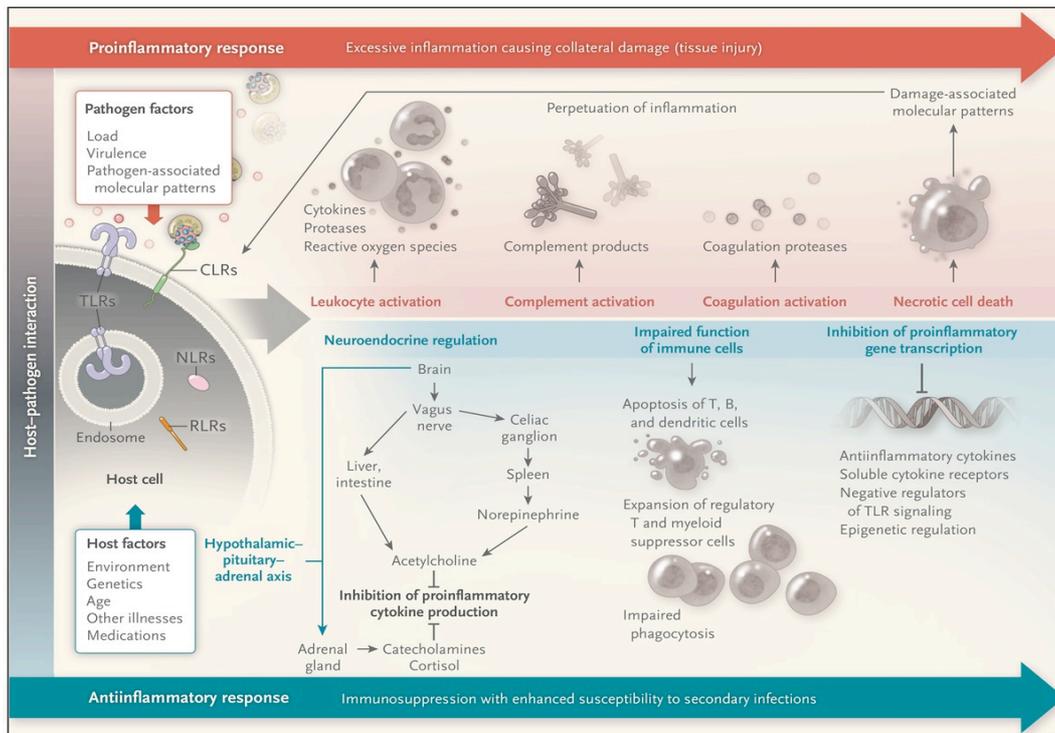


Abbildung 3: Wirtsreaktion bei der schweren Sepsis. Angus DC, van der Poll T. Mit Genehmigung von Copyright Massachusetts Medical Society [37]. TLRs-Toll-like-Rezeptoren, CLRs-C-Typ-Lektin-Rezeptoren, NLRs-NOD-like-Rezeptoren, RLRs-RIG-I-like-Rezeptoren.

Eine selbstlimitierende Entzündungsreaktion scheint vor allem durch abnehmende TNF-Aktivität charakterisiert [38].

Daneben können weitere sowohl lokale als auch systemische Effekte beobachtet werden [12, 35]. Hepatozyten werden zur Produktion von C-reaktivem Protein (CRP) angeregt. Dies führt wiederum zur Aktivierung des Komplementsystems. Bereits freigesetzte Zytokine veranlassen den Organismus, Stresshormone wie Adrenalin auszuschütten [12, 39]. Dadurch wird der gesamte Organismus in den Zustand der ‚Kampf-oder-Flucht-Reaktion‘ versetzt, folglich steigt anfänglich das HZV. Zudem kann eine Redistribution des Blutvolumens beobachtet werden [40, 41]. Aus dem Zusammenspiel der vorhergehenden Vorgänge ergibt sich letztlich das Bild mit den für eine Entzündung typischen Zeichen: calor (Wärme), tumor (Schwellung), rubor (Rötung), dolor (Schmerz) und functio laesa (eingeschränkte Funktion) [41].

1.4.4 Perfusionsstörung

Eine gestörte Mikrozirkulation führt neben der Kreislaufdepression und der Abnahme des Gefäßtonus zur Gewebshypoxie [42]. Durch ungenügende Sauerstoffzufuhr kann in den Mitochondrien die Konversion von Adenosindiphosphat (ADP) zu Adenosintriphosphat (ATP) nicht mehr stattfinden [43]. Hierzu kommt es vermehrt bei zellulärer Depletion, irreversibler Hemmung und genereller Abnahme des Bestandes der Cytochrom-C-Oxidase (COX). Ein weiterer Einflussfaktor ist der oxidative Stress, der die Lipidmembranen und mitochondrialen Strukturen angreift [44].

Neben einer beeinträchtigten Mikrozirkulation prägen vor allem die Defekte des Endothels mit sich interstitiell ansammelnder Flüssigkeit, demzufolge mangelhaftem zirkulierendem Volumen und vermindertem HZV den weiteren Verlauf. Die Kontraktilität des Herzmuskels wird u. a. durch das anfallende NO immer weiter herabgesetzt [45]. Unabhängig vom HZV konnte in vitro gezeigt werden, dass während einer Sepsis große Arteriolen dilatieren, Arteriolen kleinerer Kaliber mit einer Verengung reagieren. Laut Henrich et al. nimmt mit Abnahme der Perfusion auch die Sterblichkeit zu [46]. Davon entkoppelt ist die Situation der Makrozirkulation, die normalisiert fortbestehen kann [46]. Die sich ausbreitende Entzündung hat den schrittweisen Abbau der Glykokalyx zur Folge, der zur Freilegung der Adhäsionsmoleküle und damit letztlich auch zu Sekundärkomplikationen renaler, pulmonaler oder hepatischer Natur beiträgt. Leukozyten binden an Selektine und Integrine und erleichtern deren Migration [47]. Die schon limitierte Mikrozirkulation wird durch Okklusion weiter verstärkt [48].

In Zusammenschau der aufgeführten Abläufe lässt sich erkennen, dass die Funktionalität auf Zellebene Auswirkungen auf die Tätigkeit des gesamten Organismus hat. Je nach Grad der Einschränkung wird hierbei von sekundärer Dysfunktion oder gänzlichem Verlust der Funktion eines Organes gesprochen. Bei Ausweitung auf mehr als ein Organ liegt ein MODS vor.

1.5 Therapie und Prävention

Wenn der Zustand eines SIRS häufig einen selbstlimitierenden Prozess darstellt, so wird bei seinem Fortbestehen neben der antiinfektiven Therapie der Einsatz organunterstützender Maßnahmen angestrebt [40]. Daneben muss, wenn möglich, eine Identifikation sowie Sanierung

des Fokus erfolgen. Eine Therapie muss unverzüglich erfolgen und keinesfalls erst bei Manifestation einer Organdysfunktion [5].

Invasive Maßnahmen sollten nach der Devise: „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ stattfinden. Künstlich geschaffene potentielle Eintrittspforten wie Katheter müssen regelmäßig evaluiert, kontrolliert und bei Bedarf gewechselt werden [49]. Teil der stationären Prävention sind auch die reguläre Überwachung der Patienten sowie Gebrauch der Scores zur Früherkennung einer Sepsis, wie etwa dem Sequential Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) [50].

1.6 Prognose

Mit einem positiven SIRS besteht nicht nur eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines MODS, sondern gleichzeitig für einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS), häufigere Indikation zur mechanischen Beatmung, einen höheren Bedarf an Vasopressoren sowie Blutprodukten. Die durchschnittliche Zeitspanne, vom SIRS bis zu der Entwicklung einer Sepsis, ist umgekehrt proportional zur Anzahl der bei Aufnahme positiven SIRS-Kriterien [14]. Eine Studie von Rangel-Fausto et al. differenzierte die Mortalitätsraten wie folgt: 7 % bei SIRS, 16 % bei Sepsis, 20 % bei schwerer Sepsis und 46 % bei septischem Schock [51]. Die Angaben von Shapiro et al. dagegen lagen deutlich unter eben genannten Zahlen. In dieser Untersuchung konnte auch kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen des SIRS und der Krankenhausbeziehungsweise 1-Jahres-Mortalität nachgewiesen werden. Eher geeignet zeigten sich der SOFA- und der quick Sequential Organ Failure Assessment-Score (qSOFA-Score), die eine bestehende Organdysfunktion umfassen [52]. Unter Berücksichtigung der vielfältigen Begriffsänderungen der letzten Jahre kann somit keine einheitliche Aussage aus der derzeitigen Literatur bezüglich der Prognose eines SIRS getroffen werden [14].

1.7 SIRS und PCT

PCT ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Protein, das unter physiologischen Bedingungen in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird. Entsprechend seines Namens bildet es hierbei die Vorstufe des Hormons Calcitonin, welches bei intrazellulärer Proteolyse entsteht [53]. In

einer Studie von Al-Nawas et al. wird ein Cut-Off-Wert von $\geq 0,5$ ng/ml bei Erwachsenen benannt [54]. Aufgrund der Spezifität und des negativen Vorhersagewertes ist von einer infektiösen Erkrankung auszugehen [37, 47, 55]. Allerdings gehen Reinhardt et al. davon aus, dass bei kritisch kranken Patienten erst bei 1-1,5 ng/ml von einem Verdacht auf Sepsis auszugehen ist. Sie geben auch zu bedenken, dass größere Traumata oder chirurgische Eingriffe den PCT-Wert ansteigen lassen [56]. Eine weitere Studie schreibt dem Wert von 1,1 ng/ml eine Sensitivität von 97 % bei einer Spezifität von 78 % zur Diskriminierung zwischen SIRS und Sepsis bei Intensivpatienten zu [45]. Die Ergebnisse von Giamarellos-Bourboulis et al. widersprechen dieser These: Kein einzelner Marker kann die Unterscheidung zwischen dem SIRS und der Sepsis ermöglichen, gleichfalls müssen klinische und serologische Parameter einbezogen werden, von denen dem PCT jedoch eine wichtige Rolle zukommt. Die Vorhersagekraft für ein MODS bekräftigen sie [57].

Stand der Wissenschaft derzeit ist, dass die Erhebung des PCT durchaus zur besseren Steuerung der Antibiotikatherapie beiträgt, sich dies jedoch nicht auf die Verweildauer auf der ITS, die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus oder die frühe Mortalität auswirkt [58, 59]. Es stellt daher keinen unabhängigen Marker zur Diagnose dar. Überdies ist der Vorläufer des Calcitonin nicht spezifisch für Sepsis [47]. Bisher wurden Leber, Pankreas, Nieren, Lunge, Darm und Leukozyten als Ort der Synthese von PCT bei Einfluss von Endotoxinen oder Zytokinen wie TNF- α und IL-6 identifiziert [37]. Die Höhe des Serumwertes lässt keinen Rückschluss auf die Infektion selbst zu, mit zunehmender Höhe steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit einer schweren bakteriellen Infektion [44]. Die Bestimmung von PCT ist gängige Praxis, sollte aber in Zusammenschau mit dem etablierten CRP und der Leukozytenzahl sowie dem klinischen Zustand beurteilt werden [46]. Dennoch ist das PCT anderen Infektionsparametern wie CRP [60], IL-6 [61] und Leukozytenzahl [28] in Hinblick auf schwere bakterielle Infekte in Spezifität überlegen. Neben der einfachen Handhabung bei der Erhebung, trägt die Halbwertszeit von 20 bis 24 Stunden zur besseren Einschätzung des Infektionsverlaufes bei. Abschließend ist kein allgemeingültiger Cut-off für den Beginn oder das Ende einer Antibiotikatherapie definiert [37].

1.8 Physostigmin und der cholinerge antiinflammatorische Weg

Obwohl neben Physostigmin noch andere Indolalkaloide medizinische Verwendung finden, ist es als eines der wenigen in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die Struktur eines tertiärenamins ermöglicht den Einsatz als Therapeutikum beim Zentralen Anticholinergen Syndrom [62]. Physostigmin als Hemmer der Acetylcholinesterase (AChE) wirkt indirekt parasymphomimetisch, da es die Konzentration des Neurotransmitters im synaptischen Spalt erhöht. Zusätzlich fungiert es als direkter nicotinischer Rezeptor-Agonist [63]. In Konsequenz wird der Reflexbogen des cholinergen antiinflammatorischen Signalweges aktiviert [38]. Durch efferente Bahnen des *Nervus Vagus* kommt es zur Ausschüttung von Acetylcholin in allen dem retikulohistiozytären System zugehörigen Organen wie Leber, Lunge, Milz, Intestinum und Nieren. In vitro führt es in Zusammenspiel mit dem nicotinischen Rezeptor auf Gewebsmakrophagen zur Inhibition der Zytokinsekretion. So ist bei Vagotomie eine erhebliche Zunahme der TNF-Spiegel bei inflammatorischem Geschehen und in der Konsequenz eine höhere Letalitätswahrscheinlichkeit beschrieben [64]. Im Fall der Stimulation des *Nervus Vagus* zeigte sich dies im murinen Modell protektiv für eine Hypotension und unterband über die $\alpha 7$ -Subunit des Rezeptors die TNF-Antwort auf ischämische Stimuli. Zusätzlich verbesserte sich das Überleben [36]. Die umgangssprachlich oft genutzte Formulierung eines sechsten Sinnes schrieb Blalock einst dem Immunsystem zu [38]. Ein besonderes Zusammenspiel ist zwischen den TNF-Spiegeln und dem dorso-vagalen-Komplex, bestehend aus der Area postrema, den sensorischen Kernen des *Tractus solitarius* und dem *dorsalen Nucleus motorius nervi vagi* zu beobachten. Steigen die Zytokinpiegel, so hat dies Einfluss auf die motorische Aktivität des *Nervus Vagus*. Folglich kommt es zu Fieber und hypothalamisch-hypophysären Reaktionen. Afferente Bahnen nehmen die peripher produzierten Zytokine und Mediatoren der Inflammation u. a. über IL-1-Rezeptoren wahr und beziehen über oben genannte Wege den Nervus Vagus in das Geschehen mit ein, sodass letztlich die Synthese ebenjener Botenstoffe inhibiert wird. Diese antiinflammatorische Antwort wird verstärkt durch die Bildung von Katecholaminen im Rahmen der ‚Kampf-oder-Flucht-Reaktion‘ [38].

Unter der Bedingung einer frühzeitigen Gabe von Physostigmin konnten bei experimenteller Sepsis antientzündliche Effekte gezeigt werden. Im murinen Modell konnte eine Gleichwertigkeit zur Stimulation durch Acetylcholin und ein positiv beeinflusstes Überleben

festgestellt werden. Bei der Verabreichung von Lipopolysacchariden (LPS) und Physostigmin zeigte sich sowohl ein weniger ausgeprägtes Kapillarleck als auch eine geringere Interaktion zwischen Leukozyten und Endothel [36]. In einer Studie mit septischen Patienten aufgrund eines intraabdominalen Infektes zeigte sich die Tendenz zu weniger Bedarf an Noradrenalin in der Physostigmin-Gruppe. In der Folge war auch die Herzfrequenz im Mittel um 26 Schläge pro Minute reduziert, was die Beobachtungen erhöhter hämodynamischer Stabilität in vitro stützt [50].

1.9 Zielsetzung

Postoperative Komplikationen können mittels der sensitiven SIRS-Kriterien frühzeitig ermittelt werden [6, 65]. Physostigmin zeigt neben seiner antiinflammatorischen Eigenschaft auch eine positive Wirkung auf die Sterblichkeit im Tiermodell [36]. In dieser Arbeit soll als sekundäre Analyse ein hypothetischer Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Physostigmin als Teil des cholinergen antiinflammatorischen Weges und dem Auftreten eines SIRS nach Leberteilresektion untersucht werden. Primärer Endpunkt ist die Inzidenz des SIRS am POD 1 und POD 7. Als sekundäre Endpunkte werden die PCT-Werte, IL-8, die Leukozytenzahl sowie das CRP in den Behandlungsgruppen untersucht.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

In der prospektiven, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden, zweiarmigen, klinischen Prüfung der Phase IV wurde die Wirksamkeit einer perioperativen Physostigmingabe bei Leberteileresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativen kognitiven Defizit (POCD) untersucht [66]. Neben der Registrierung bei der europäischen Arzneimittelagentur mit der European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials-Nummer (EudraCT-Nummer): 2008-007237-47 erfolgte ein Eintrag im internationalen WHO-Register auf der Website der International Standard Randomised Controlled Trial Number/Network (ISRCTN) ISRCTN18978802 [67]. Von August 2009 bis August 2017 erfolgte die Durchführung monozentrisch am Campus Virchow-Klinikum (CVK) der Charité - Universitätsmedizin Berlin in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operativer Intensivmedizin (Campus Charité Mitte (CCM) /CVK). Die Genehmigung des Erstantrages des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) war am 17.12.2008 erteilt worden. Am 12.03.2009 ist von der Ethik-Kommission des Landesamtes für Gesundheit und Soziales Berlin ein positives Votum ohne weitere Auflagen abgegeben worden. Nach der klinischen Tätigkeit mit Anteilen der Laborarbeit im Rahmen der PHYDELIO-Studie, schloss sich in Hinblick auf die vorliegende Arbeit eine Sekundäranalyse a posteriori an.

2.2 Studienpopulation

Alle Patienten, 18 Jahre oder älter und stationär zur elektiven Leberteileresektion aufgenommen, wurden entsprechend den in Tabelle 1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien klassifiziert. Daraus hervor gingen 281 Patienten für die Stratifizierung. Stratum 1 richtete sich nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) Grad I-II sowie \geq III und Stratum 2 nach Resektionsart, genauer Hemihepatektomie oder Trisektorektomie. Aufgrund der Abbruchrate reduzierte sich das Gesamtkollektiv auf 261 Patienten. Ursächlich waren, neben anderen Faktoren, eine letztlich nicht stattgehabte Operation oder der Widerruf der Einwilligung in die Teilnahme der Studie.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie gemäß Prüfplan [67]

Einschlusskriterien
Geplante elektive Leberteilresektion
Alter \geq 18 Jahre
Durchgeführte Patientenaufklärung sowie schriftliche Einwilligung (laut AMG § 40 (1) 3b)
Keine Teilnahme an anderer Studie nach dem AMG einen Monat vor Studieneinschluss sowie während der gesamten Studienteilnahme
Ausschlusskriterien
BASISASSESSMENT:
<ul style="list-style-type: none">• Mitarbeiter der Charité• Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung• Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung (laut AMG § 40 (1) 4)• Analphabetismus oder fehlende Kenntnisse der deutschen Sprache• Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest (β-HCG im Urin) bei Frauen im Rahmen des Screenings, die nicht mindestens zwei Jahre postmenopausal oder chirurgisch steril sind, sowie Stillzeit
KARDIOVASKULÄR:
<ul style="list-style-type: none">• Kreislaufwirksame Bradykardien• Symptomatische Herzrhythmusstörungen• Bekanntes QTc-Intervall $>$ 456 ms• Regelmäßige Einnahme von Amiodaron• Koronare Herzerkrankung nach CCS Stadium IV oder Vorliegen einer Interventionsindikation bei Koronarer Herzerkrankung
ANÄSTHESIOLOGISCH:
<ul style="list-style-type: none">• ASA-Klassifikation \geq IV• Bekannte Allergien/Überempfindlichkeiten auf eine der arzneilich wirksamen oder sonstigen Bestandteile beziehungsweise auf eine der möglichen Produktionsrückstände des genannten Prüfpräparates oder auf einen der Inhaltsstoffe der verwendeten Elektrodenfixierungsmaterialien (nur bei Schlafstadienbestimmung)• Intoxikationen durch irreversibel wirkende Cholinesterasehemmer• Positive Anamnese eines Depolarisationsblocks nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans beziehungsweise nach Narkoseinduktion mit einem depolarisierendem Muskelrelaxans aufgetretener Depolarisationsblock

AMG-Arzneimittelgesetz, β -HCG- β -humanes Choriongonadotropin, CCS-Canadian Cardiovascular Society, ASA-American Society of Anesthesiologists.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der PHYDELIO-Studie gemäß Prüfplan [67]

NEUROLOGISCH UND PSYCHIATRISCH:

- Manifeste psychiatrische Erkrankung
- Regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka (einschließlich Schlafmittel und Benzodiazepine)
- Morbus Parkinson
- Geschlossene Schädelhirntraumata in Verbindung mit einer stationären Behandlung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss
- Vagotomie oder Vagusstimulation bei Epilepsie
- Therapie mit Cholinestern (Bethanechol)
- Dystrophia myotonica
- MMSE \leq 23

SONSTIGE:

- Wedgerektion
- Symptomatische Obstruktionen im Magen-Darm-Trakt und den ableitenden Harnwegen
- Colitis Ulcerosa
- Rheumatoide Vorerkrankung unter einer Anti-TNF- α -Therapie und/oder hoch dosierter Kortikoid-Therapie: Prednisolon/d $>$ 7,5 mg
- AIDS (nach der CDC-Klassifikation der HIV-Erkrankung Kategorie C)
- Gangrän
- Asthma bronchiale
- Neoadjuvante Chemo- oder Radiotherapie innerhalb der letzten 28 Tage
- Relevant eingeschränktes Seh- und Hörvermögen

MMSE-Mini-Mental State Examination, TNF-Tumornekrosefaktor, AIDS-Acquired Immune Deficiency Syndrome, CDC-Centers for Disease Control and Prevention, d-Tag.

2.3 Studiendurchführung

2.3.1 Präoperativer Ablauf

Nach einer Eingangsuntersuchung zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie einer mündlichen Aufklärung über die Studie, schlossen die Prüfarzte die in Frage kommenden Patienten nach schriftlicher Einwilligung in die Studie ein. Die Erstdiagnosen bei stationärer Aufnahme wurden retrospektiv vereinfacht und umfassen die Unterscheidung in maligne sowie benigne Tumoren, Infektion, die Kategorie Leberlebenspende und Sonstige. Zur standardisierten Erfassung der Komorbiditäten sowie des Suchtverhaltens kamen folgende Scores beziehungsweise Tests zum Einsatz: ASA, Klassifikation der New York Heart Association

(NYHA), Charlson Komorbiditätsindex (CCI), Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit und Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Letzterer galt bei Männer ab einem von Wert ≥ 8 und für Frauen ab ≥ 5 als prädestinierend für eine Alkoholabhängigkeit.

2.3.2 Intraoperativer Ablauf

Die Narkoseführung war dem einzelnen Anästhesisten überlassen. Die Induktion der Narkose erfolgte mittels Fentanyl (1,5-3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) teilweise in Simultangabe zu Ketamin (n=95) gefolgt von Propofol (2-3 mg/kg) bzw. in 34 Fällen Thiopenthal (3-5 mg/kg) und in einem Fall von Etomidat. Als Muskelrelaxans erhielten 133 Probanden Rocuronium (0,6-0,9 mg/kg), 47 Cisatracurium (0,1-0,2 mg/kg) und 10 Fälle eine Kombination beider Medikamente. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurde vorrangig Desfluran genutzt (n= 154). Daneben erhielten 33 Probanden Sevofluran. Beide Inhalationsanästhetika wurden bis zum Erreichen eines Bispektralindex (BIS) zwischen 40 und 50 titriert. Im Falle der balancierten sowie in sechs Fällen bei einer durch Propofol gesteuerten totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) begann die Applikation des Physostigminsalicylat mit einer Bolusgabe von 0,02 mg/kg Körpergewicht (KG). Dieser folgte eine kontinuierliche Infusion von 0,01 mg/kg KG pro Stunde über 24 Stunden. Alternativ erhielten die Patienten isotonische Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) als Bolus und für 24 Stunden nach Anästhesieeinleitung. Das hämodynamische Monitoring während der Operation wurde um eine ösophageal liegende Dopplersonde erweitert. Alle 15 Minuten wurden die dabei erhobenen Werte mit Angaben zum Herz-Kreislauf-System (u.a. Herzfrequenz, Blutdruck und zentraler Venendruck), der Beatmung (beispielsweise Atemfrequenz, Sauerstoffpartialdruck, Beatmungsdrücke), zu verabreichten Medikamenten und Dosierung der Anästhetika beziehungsweise Volumenboli sowie darüber hinaus die Menge der Diurese und Blutverluste dokumentiert. Ein festes Schema zur Volumentherapie lag vor. In Absprache mit dem zuständigen Anästhesisten wurde hierbei ein Ausgangswert des Herzschlagvolumens, gemessen mittels Dopplersonde, festgesetzt. In Orientierung an diesen Wert wurde sowohl bei einer Abweichung von $< 40 \text{ ml}/\text{m}^2$ als auch $> 40 \text{ ml}/\text{m}^2$ ein Bolus von 200 ml in Form von NaCl oder Bluttransfusionen über fünf Minuten appliziert. Kontinuierlich erhoben wurde der Blutdruck und eine mögliche Titration von Noradrenalin evaluiert. Zur Behandlung des zentralvenösen Druckes wurden Enoximon oder Nitroglycerin genutzt. Die Art des Eingriffs

wurde durch den Operationsschlüssel nach ICD-10 erfasst, wobei die Angaben zum Resektionsausmaß nachträglich dreigeteilt wurden in Hemihepatektomie, Trisektorektomie und keine stattgehabte Leberresektion. Ein weiterer Parameter war die Gesamtdauer der Operation in Stunden, die sich als Schnitt-Naht-Zeit definierte.

2.3.3 Postoperativer Ablauf

Neben der Begleitung vor und während des viszeralchirurgischen Eingriffes schlossen sich vier Stunden und acht Stunden nach Nahtzeit postoperative Visiten auf der Intensivstation an. Außerdem fanden zweimal täglich Verlaufsdocumentationen bis zum siebten postoperativen Tag statt. Im Anschluss wurden diese auf ein dreitägiges Intervall ausgeweitet. Die Kenngrößen zur Herz- und Atemfrequenz waren neben der Temperatur Bestandteil der klinischen Untersuchung beziehungsweise wurden beim Ablesen des Überwachungsmonitors (elektronisch mittels COPRA von COPRA System GmbH, Berlin, dokumentiert) erfasst, wohingegen die Leukozytenzahl dem Patientendatenmanagementsystem ‚Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung‘ (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf) entnommen wurden. Dabei flossen die ITS-Aufenthaltsdauer in Stunden und die Scores SAPS II, APACHE II und SOFA mit ein. Gleiches galt für den Teil der Patienten auf Normalstation, hier erfolgten die Visiten am POD 1 und POD 7 jeweils abends. Auch die Gesamtverweildauer im Krankenhaus nach der Operation in Tagen wurde dokumentiert. Die Einteilung von postoperativen Komplikationen erfolgte gemäß der Klassifikation nach Clavien-Dindo [48]. Bestandteil der Auswertung waren CRP und PCT, welche im Labor der Berlin-Charité Vivantes GmbH gemessen wurden. Ersteres analog zur Erfassung der SIRS-Kriterien am POD 1 und POD 7 und letzteres präoperativ, unmittelbar postoperativ und am POD 1 sowie POD 2. Weitere Untersuchungszeitpunkte waren der Tag der Entlassung, der 90. POD sowie nach einem halben und einem Jahr postoperativ.

2.4 Datenerhebung

Alle patientenbezogenen Daten, die aus direkter Anamnese sowie Untersuchung und aus der Patientenakte hervorgingen, wurden pseudonymisiert in schriftlicher Form mittels Case Report Forms (CRFs) festgehalten. Diese folgten der zeitlichen Unterteilung in je einen prä-, intra- und

postoperativen Bogen. Die auch im Besonderen für die hiesige Arbeit bedeutsame Erhebung von Adverse Events (AEs) und Serious Adverse Events (SAEs) erstreckte sich über die gesamte postoperative Woche. Dazu gehörten die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Schweregrad sowie ein kausaler Zusammenhang mit der Gabe von Physostigmin. Erfasst wurden dafür alle Abweichungen vom klinischen Verlauf seit Beginn der Gabe des Prüfpräparates wie u.a. SIRS, Bradykardien, Hypotonien, Shivering und Übelkeit respektive Vomitus. Eine Validierung war kontinuierlich dazu vor und nach Entblindung durch Prüfarzte erfolgt.

2.5 Primäres und Sekundäres Outcome

Primäres Endziel war die Inzidenz eines SIRS am POD 1 sowie am POD 7. Dem zu Grunde liegt die Definition des SIRS laut des American College of Chest Physicians und der Society of Critical Care Medicine von 1992 [9]. Demnach liegt das Syndrom vor, sobald zwei der insgesamt vier Kriterien erfüllt sind. In die vorliegende Subgruppenanalyse flossen 193 Patienten der Gesamtkohorte ein (siehe Abbildung 4). Eingeschlossen wurden nur solche Patienten, bei denen die Parameter zur Einteilung des SIRS am POD 1 und POD 7 dokumentiert worden waren. Da die ursprüngliche Datenerhebung SIRS auf der ITS oder Normalstation differenzierte, wurde das Auftreten des SIRS gewertet, falls es zu einem dieser Zeitpunkte erhoben wurde. Keine Rolle spielte hierbei die Uhrzeit der Erhebung, solange diese sich auf den ersten respektive siebten postoperativen Tag bezog. Als sekundäre Endziele wurden die PCT-Spiegel, IL-8, die Leukozytenzahl sowie das CRP untersucht.

2.6 Statistische Analyse

Bei der deskriptiven Auswertung nach den Gruppen Physostigmin und Placebo wurden bei metrischen Werten sowohl der Median als auch die 25. und 75. Perzentile angegeben. Hingegen diente bei nominalen und ordinalen Daten die Angabe des Prozentsatzes (n (%)). Eine vorherige Prüfung auf eine vorliegende Normalverteilung erfolgte visuell mittels Betrachtung von Histogrammen. Die univariate Statistik umfasste bei metrischen Variablen den Mann-Whitney-U-Test, beim kategorialen Pendant den Chi-Quadrat-Test nach Pearson sowie bei den ordinalen Variablen ASA und NYHA den Test auf linearen Trend. Bei der Größe höchster Claviengrad erfolgte zusätzlich der t-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgesetzt. Diese

Vorgehensweise wurde auch bei der Gruppe der ausgeschlossenen Patienten ($n = 68$) repliziert, um einen Selektionsbias zu identifizieren.

Es folgte die Auswertung zur Inzidenz eines SIRS. Hierzu wurden alle aus der Literatur bekannten Einflussfaktoren sowie das bereits in der deskriptiven Auswertung sich signifikant unterscheidende PCT mittels gerichteten azyklischen Graphen (DAG) visualisiert. Somit sollten mögliche Verzerrungen der Schätzfunktion aufgedeckt und Annahmen zur kausalen Struktur transparent gemacht werden [68]. Insbesondere wurde nach open backdoor path gesucht, die durch eine gemeinsame Ursache, eine Assoziation zwischen zwei Variablen erzeugt und damit das Ergebnis der Regressionsanalyse verfälschen würde. Daneben sollte auch das Adjustieren von collidern verhindert werden, die somit einen nichtkausalen Zusammenhang erzeugen würden (Berksons Paradoxon) [69]. Daran schloss sich eine univariate binär logistische Regression für jeden potenziellen Störfaktor an. Zeigte sich hierbei ein signifikantes Ergebnis, wurden die entsprechenden Faktoren in eine multiple logistische Regressionsanalyse aufgenommen. Zusätzlich wurde diese um eine Vorwärts- und Rückwärtsselektion erweitert. Außerdem erfolgte die Betrachtung möglicher Einflussfaktoren auf die Höhe des PCT in univariater Regressionsanalyse. Zur Einschätzung der Größe und Richtung des gemessenen Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen wurde die Effektstärke als Unterschied zwischen zwei Medianen berechnet. Dies erfolgte mittels standardisierter Abweichung vom Mittelwert (z-Wert) und der Fallzahl (n). Alle vorher genannten Analysen erfolgten unter Anwendung von Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics der Firma International Business Machines Corporation (IBM Corporation, Armonk, Vereinigte Staaten von Amerika (Version 27)). In beratender Funktion unterstützten Frau Dr. rer. nat. Sophie K. Piper und Herr Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa vom Biometrischen Institut der Charité - Universitätsmedizin Berlin die statistischen Berechnungen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Von der Gesamtkohorte $n = 193$ (100 %) konnten $n = 98$ (50,8 %) Patienten der Physostigmin-Gruppe zugeordnet werden. Die verbleibenden $n = 95$ (49,2 %) Patienten erhielten das Placebopräparat und stellen die zweite Subgruppe dar. Es ergaben sich 48 Fälle (24,9 %) mit einem SIRS für POD 1 und 20 Fälle (10,4 %) mit einem SIRS für POD 7 (vgl. Abbildung 4).

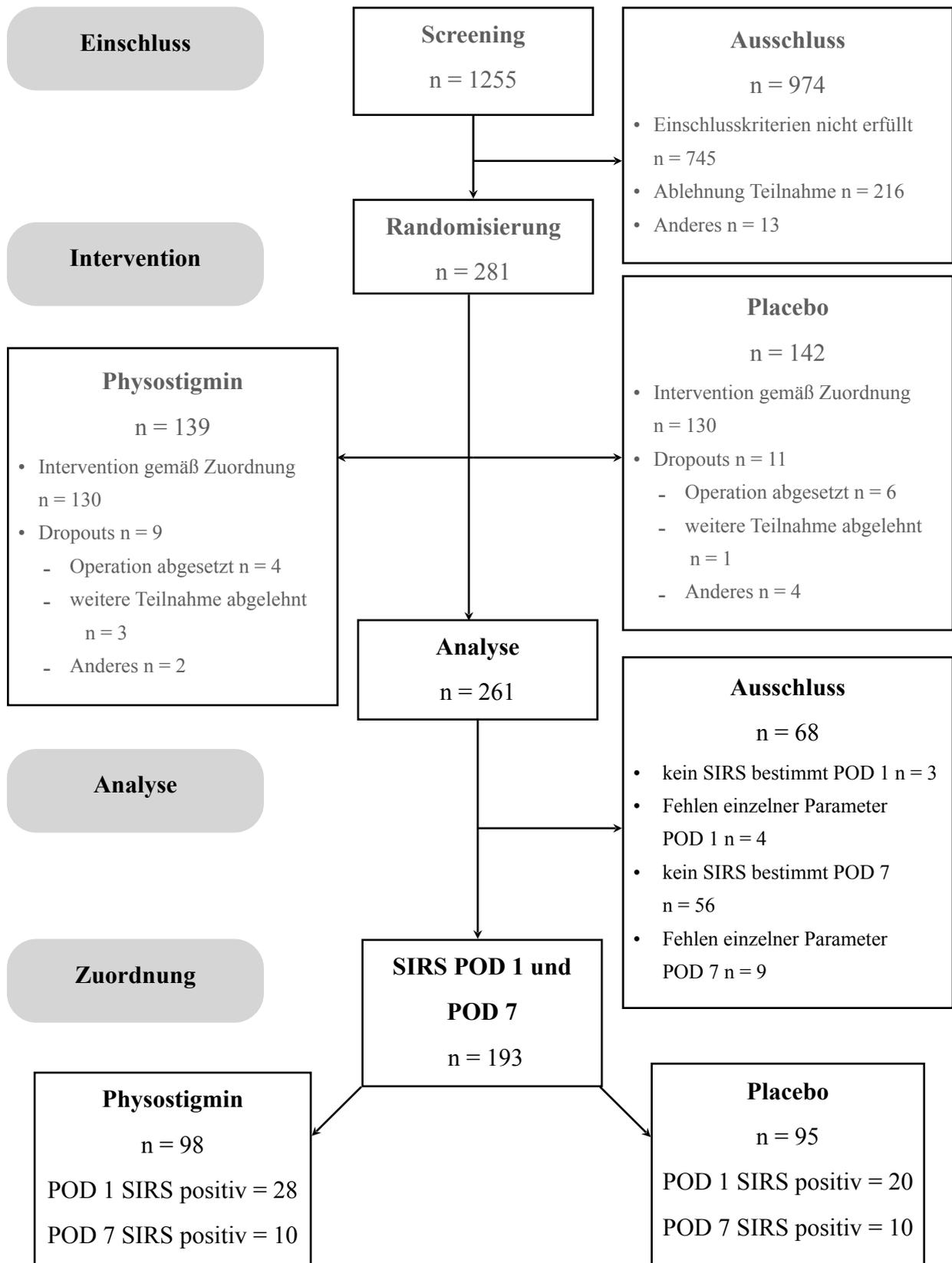


Abbildung 4: Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Diagramm, Selektion der Studienpopulation, Angaben mit grauem Schriftzug stammen aus der PHYDELIO-Studie, Angaben mit schwarzem Schriftzug sind Teil der vorliegenden Dissertation, grau hinterlegte Absätze als Gliederung, POD-Postoperativer Tag, n=Größe der Grundgesamtheit.

3.2 Allgemeine Charakteristika der Patientengruppen

Die untersuchten Gruppen zeigten sich homogen hinsichtlich Alter, Geschlecht und BMI. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Subgruppen lag der Median des Alters bei 62 beziehungsweise 61,5 Jahren. Weitere Charakteristika können der Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Basischarakteristika der Patienten

	n	Gesamtkollektiv	Physostigmin	Placebo	p-Wert
n (%)		193 (100 %)	98 (50,8 %)	95 (49,2 %)	
Alter in Jahren	193	62 [51; 69,5]	61,5 [50; 70]	62 [52; 69]	0,758 ^b
Geschlecht männlich	193	116 (60,1 %)	54 (55,1 %)	62 (65,3 %)	0,150 ^a
BMI in kg/m ²	193	25,10 [23,2; 28,7]	24,87 [22,6; 28,1]	25,83 [23,7; 29,2]	0,178 ^b
ASA	193				
I		16 (8,3 %)	11 (11,2 %)	5 (5,3 %)	0,162 ^c
II		140 (72,5 %)	72 (73,5 %)	68 (71,6 %)	
III		37 (19,2 %)	15 (15,3 %)	22 (23,2 %)	
CCI	193	6 [2; 6]	6 [2; 6]	6 [2; 6]	0,441 ^b
ADL präoperativ	193	100 [100; 100]	100 [100; 100]	100 [100; 100]	0,353 ^b
NYHA	193				
keine Herzinsuffizienz		129 (66,8 %)	62 (63,3 %)	67 (70,5 %)	0,306 ^c
I		59 (30,6 %)	32 (32,7 %)	27 (28,4 %)	
II		5 (2,6 %)	4 (4,1 %)	1 (1,1 %)	
Arterielle Hypertonie ja	193	78 (40,4 %)	36 (36,7 %)	42 (44,2 %)	0,290 ^a
Diabetes mellitus ja	193	30 (15,5 %)	14 (14,3 %)	16 (16,8 %)	0,624 ^a
AUDIT positiv	193	13 (6,7 %)	6 (6,1 %)	7 (7,4 %)	0,730 ^a
Nikotinabusus ja	193	35 (18,1 %)	17 (17,3 %)	18 (18,9 %)	0,773 ^a
Aufnahmediagnose	193				
maligne Tumore		168 (87 %)	86 (87,8 %)	82 (86,3 %)	0,743 ^b
benigne Tumore		8 (4,1 %)	3 (3,1 %)	5 (5,3 %)	
Infektion		3 (1,6 %)	2 (2 %)	1 (1,1 %)	
Sonstige		13 (6,7 %)	6 (6,1 %)	7 (7,4 %)	
Leberlebenspende		1 (0,5 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	

Metrische Größen als Median [25.; 75. Perzentile], Häufigkeiten als n (%), ^a Chi-Quadrat-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Test auf linearen Trend, BMI-Body Mass Index, ASA-American Society of Anesthesiologists, CCI-Charlson Komorbiditätsindex, ADL-Activities of Daily Living nach Barthel, NYHA-New York Heart Association-Classification, AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test.

3.3 Intraoperative Charakteristika

Die zeitliche Dauer der Operation unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen. Die Ergebnisse bezüglich Art der Anästhesie, Volumengabe und weiterer Parameter in beiden Gruppen finden sich im Folgenden dargestellt.

Tabelle 3: Intraoperative Charakteristika

	n	Gesamtkollektiv	Physostigmin	Placebo	p-Wert
n (%)		193 (100 %)	98 (50,8 %)	95 (49,2 %)	
TIVA	193	6 (3,1 %)	2 (2 %)	4 (4,2 %)	0,385 ^a
Resektionsausmaß	193				
keine Leberresektion		10 (5,2 %)	8 (8,2 %)	2 (2,1 %)	0,147 ^a
Hemihepatektomie		107 (55,4 %)	51 (52 %)	56 (58,9 %)	
Trisektorektomie		76 (39,4 %)	39 (39,8 %)	37 (38,9 %)	
Operationszugangsmethode	193				0,716 ^a
offen		182 (94,3%)	93 (94,9%)	89 (93,7%)	
laparoskopisch		11 (5,7%)	5 (5,1%)	6 (6,3%)	
Dauer der Operation in min	193	272 [215; 351]	272 [216,5; 350]	272 [210; 360]	0,807 ^b
Pringle-Manöver ja	189	96 (47,9 %)	46 (47,4 %)	50 (54,3 %)	0,341 ^a
Dauer des Pringle-Manövers in min	185	0 [0; 20]	0 [0; 20]	8 [0; 20]	0,275 ^b
Σ Blutverlust in ml	190	1000 [700; 1700]	1000 [600; 1750]	1100 [750; 1600]	0,336 ^b
Σ Einheiten FFP	193	3 [0; 6]	3 [0; 5,25]	3 [0; 6]	0,714 ^b
Σ balancierte Vollelektrolytlösung in ml	193	3000 [2350; 4000]	2950 [2287,5; 3850]	3100 [2400; 4000]	0,355 ^b
Σ Volumen im Rahmen der Studie appliziert in ml	193	99,85 [99,32; 100,35]	99,83 [99,15; 100,35]	99,85 [99,4; 100,45]	0,254 ^b
Max. Laufrate Noradrenalin in µg/kg/min	190	0,15 [0,09; 0,24]	0,17 [0,1; 0,25]	0,13 [0,08; 0,22]	0,056 ^b
Muskelrelaxantien	193				0,699 ^a
Rocuronium		133 (68,9 %)	71 (72,4 %)	62 (65,3 %)	
Cisatracurium		47 (24,4 %)	21 (21,4 %)	26 (27,4 %)	
Rocuronium & Cisatracurium		10 (5,2 %)	5 (5,1 %)	5 (5,3 %)	
PDK	193	38 (19,7 %)	20 (20,4 %)	18 (18,9 %)	0,799 ^a

Metrische Größen als Median [25.; 75. Perzentile], Häufigkeiten als n (%), ^a Chi-Quadrat-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test, TIVA-total intravenöse Anästhesie, min-Minuten, FFP-Fresh Frozen Plasma, PDK-Periduralkatheter.

3.4 Postoperative Charakteristika

Mit einem p-Wert von 0,032 zeigen sich signifikante Unterschiede der PCT-Werte in den Behandlungsgruppen. So liegt die Messung in der Physostigmin-Gruppe am Tag nach dem chirurgischen Eingriff 1,5-fach höher als in der Placebogruppe. Der Aufenthalt auf ITS lag mit einem Median von 35 Stunden bei Physostigmingabe 13 Stunden über der der Placebogruppe (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Postoperative Charakteristika

	n	Gesamtkollektiv	Physostigmin	Placebo	p-Wert
ITS-Aufenthalt in h	193	24 [20; 68,5]	35 [20; 69,25]	22 [20; 62]	0,304 ^b
Krankenhausverweildauer nach OP in d	193	14 [10; 25]	13 [10; 25]	14 [10; 25]	0,768 ^b
höchster Claviengrad	193	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,785 ^b
Gesamtanzahl der Komplikationen nach Clavien-Dindo	193	3 [2; 5]	3 [2; 5]	3 [2; 5]	0,484 ^b
SAPS II					
POD 1	82	28 [22; 34]	28 [23; 34,3]	25,5 [18,5; 31]	0,162 ^b
POD 7	18	33 [18; 54,3]	33 [22,5; 48,5]	32,5 [17,3; 67]	0,965 ^b
APACHE II					
POD 1	82	13 [10; 16]	12 [10; 17,25]	13,5 [10,25; 24]	0,793 ^b
POD 7	17	17 [9,5; 22,5]	17 [9,8; 20]	13 [9; 24]	0,887 ^b
SOFA					
POD 1	193	7 [6; 8]	7 [6;8]	7 [6; 8]	0,854 ^b
POD 7	16	6 [5; 12]	6 [3,5; 11]	7 [5; 14]	0,351 ^b
CRP in mg/l					
POD 1	170	41 [25,5; 76,3]	38,4 [24,6; 70,5]	43,5 [25,9; 87,1]	0,478 ^b
POD 7	35	49,6 [18,7; 82,5]	30 [18; 90,8]	59,9 [33,6; 80,7]	0,592 ^b
PCT in µg/l					
POD 1	124	0,805 [0,43; 1,72]	1,005 [0,46; 2,25]	0,645 [0,32; 1,38]	0,032^b
AChE in U/gHb					
POD 1	57	44,2 [40,4-50,8]	42,5 [39,2-48,9]	45,95 [41,8-51,9]	0,202 ^b
BChE in U/l					
POD 1	55	2773,1 [2056-3292,1]	2742,8 [2130,5-3148,3]	2861,3 [1599,1-3514,1]	0,794 ^b
30-Tages-Mortalität	193	6 (3,1 %)	1 (0,5 %)	5 (2,6 %)	0,090 ^a

Metrische Größen als Median [25.; 75. Perzentile], Häufigkeiten als n (%), ^a Chi-Quadrat-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test, ITS-Intensivstation, h-Stunden, d-Tage, SAPS II-Simplified Acute Physiology Score, APACHE II-Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SOFA-Sepsis-related Organ Failure Assessment, CRP-C-reaktives Protein, PCT-Procalcitonin, AChE-Acetylcholinesterase, BChE-Butyrylcholinesterase, POD-postoperativer Tag.

3.5 Charakteristika und Vergleich mit den ausgeschlossenen Fällen

Anschließend wurde die Kohorte der vorliegenden Arbeit (n = 193) mit den Patienten der Gesamtpopulation (n = 261) verglichen, die fehlende Werte für SIRS am POD 1 und/oder POD 7 aufwiesen (n = 68). In Tabelle 5 sind alle Charakteristika aufgeführt, die sich signifikant unterschieden. Dabei stellte sich heraus, dass die analysierten Daten der vorliegenden Arbeit von Patienten stammen, die häufiger an Herzinsuffizienz litten, einen höheren Gesamtclaviengrad erfüllten, deren Körpergewicht höher lag und die sowohl längere Operationsdauern, als auch längere Krankenhausaufenthalte vorwiesen. Darüber hinaus lag sowohl der SOFA- als auch der APACHE II-Wert der 68 ausgeschlossenen Patienten unter jenem der Referenzgruppe. Ebenso lag der PCT-Wert in der eingeschlossenen Kohorte deutlich höher. Im Resektionsausmaß war eine Tendenz zu erkennen, in der Gruppe der ausgeschlossenen Patienten fand eine Trisektorektomie weniger häufig statt.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Charakteristika ein- und ausgeschlossener Patienten

	Kollektiv PHYDELIO	Kohorte der vorliegenden Arbeit	ausgeschlossene Patienten	p-Wert
n (%)	261 (100 %)	193 (73,94 %)	68 (35,32 %)	
Gewicht in kg	76 [66; 86] n=239	76 [68; 87]	73,5 [61; 83] n=58	0,047^b
Aufnahmediagnose				0,005^a
maligne	216 (82,8 %)	168 (87 %)	48 (70,6 %)	
benigne	18 (6,9 %)	8 (4,1 %)	10 (14,7 %)	
Infektion	4 (1,5 %)	3 (1,6 %)	1 (1,5 %)	
Sonstige	19 (7,3 %)	13 (6,7 %)	6 (8,8 %)	
Leberlebendspende	4 (1,5 %)	1 (0,5 %)	3 (4,4 %)	
Resektionsausmaß				0,051^a
keine Leberresektion	16 (6,1 %)	10 (5,2 %)	6 (8,8 %)	
Hemihepatektomie	153 (58,6 %)	107 (55,4 %)	46 (67,6 %)	
Trisektorektomie	92 (35,2 %)	76 (39,4 %)	16 (23,5 %)	
Dauer der Operation in min	225 [166,3; 333,8]	274 [215; 353]	224 [162; 334]	0,009^b
Krankenhausverweil- dauer nach OP in d	9 [8; 18,75]	14 [10; 25]	8 [7; 14,25]	0,000^b

Metrische Größen als Median [25.; 75. Perzentile], Häufigkeiten als n (%), ^a Chi-Quadrat-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Test auf linearen Trend, PHYDELIO-Studie zur perioperativen Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitiven Defizit, min-Minuten, d-Tag.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Charakteristika ein- und ausgeschlossener Patienten

	Kollektiv PHYDELIO	Kohorte der vorliegenden Arbeit	aussgeschlossene Patienten	p-Wert
Gesamtanzahl der Komplikationen nach Claviend-Dindo	2 [1; 3]	3 [2; 5]	2 [1; 3]	0,002^b
höchster Claviengrad	1 [1; 2]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0,000^b
Herzinsuffizienz ja	75 (28,8 %)	63 (32,6 %)	12 (17,6 %)	0,022^a
APACHE II POD 1	11 [9; 13]	13 [10; 16]	11 [9; 13]	0,020^b
SOFA POD 1	6 [5; 7,8]	7 [6; 8]	6 [5; 7]	0,000^b
PCT in µg/l n = 14 POD 1	0,58 [0,3; 1,24]	0,81 [0,43; 1,72]	0,58 [0,29; 1,25]	0,050^b

Metrische Größen als Median [25.; 75. Perzentile], Häufigkeiten als n (%), ^a Chi-Quadrat-Test, ^b Mann-Whitney-U-Test, ^c Test auf linearen Trend, PHYDELIO-Studie zur perioperativen Gabe von Physostigmin bei Leberteilresektion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitiven Defizit, APACHE II-Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SOFA-Sepsis-related Organ Failure Assessment, PCT-Procalcitonin, POD-Postoperativer Tag.

3.6 Primäre Zielgröße: Inzidenz des SIRS am POD 1 und POD 7

Die Inzidenzen eines SIRS aufgeteilt nach Interventionsgruppe sowohl am POD 1 als auch POD 7 sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 6: SIRS nach Interventionsgruppe am POD 1 und POD 7

	Gesamtkollektiv n = 193	Physostigmin n = 98	Placebo n = 95	p-Wert
SIRS POD 1	48 (24,9 %)	28 (28,6 %)	20 (21,1 %)	0,227 ^a
POD 7	20 (10,4 %)	10 (10,2 %)	10 (10,5 %)	0,941 ^a

Häufigkeiten als n (%), ^a Chi-Quadrat-Test, SIRS-Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom, POD-Postoperativer Tag.

Zur Veranschaulichung potentieller Ursachen für Konfundierungseffekte, sowie Selektionsbias und Messunsicherheiten ist in Abbildung 5 der mögliche Effekt von Physostigmin auf ein postoperatives SIRS dargestellt [70, 71]. Hierbei wird die Beziehung zwischen Exposition in diesem Falle Physostigmin und Ergebnis, also dem Vorliegen eines SIRS visualisiert. Die Kovariaten, die ausgenommen dem PCT gemäß der Literatur in der Entstehung eines SIRS sowie der Beeinflussung der Beziehung des Acetylcholinstoffwechsels und der systemischen

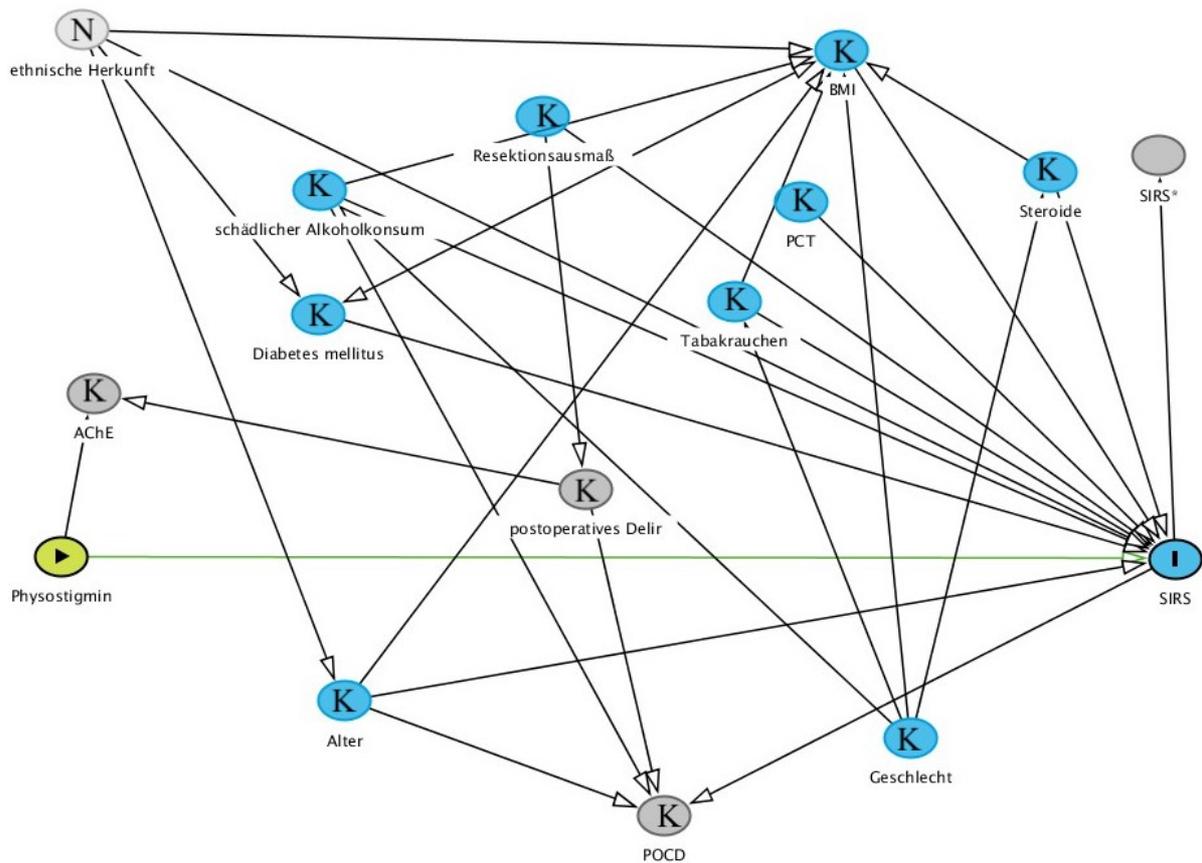


Abbildung 5: DAG-Kausalität Physostigmin und SIRS, ►-Exposition, I-Ergebnis, N-nicht erhoben, K-Kovariat, SIRS*-Messunsicherheiten, AChE-Acetylcholinesterase, POCD-Postoperative Cognitive Dysfunction, SIRS-Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom, PCT-Procalcitonin, erstellt mit Hilfe von <http://dagitty.net> [59].

Entzündungsreaktion eine Rolle spielen, sind mittels K repräsentiert. Hierdurch können alle bei dieser Arbeit gemachten Annahmen zur kausalen Struktur transparent gemacht werden. Da bei Betrachtung des gezeigten Grafen keinerlei kritische Punkte wie open backdoor paths oder collider [68], die zu einem Selektionsbias führen könnten, identifiziert werden konnten, wurde mit der Anwendung der Regression fortgefahren.

In der Tabelle 7 dargestellt sind die Ergebnisse der univariaten binär logistischen Regression hinsichtlich eines SIRS am POD 1. Bei der Variable AUDIT konnte das Modell nicht konvergieren.

Tabelle 7: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionen für SIRS am POD 1

	OR	95 %-CI	p-Wert	Cox & Snell R-Quadrat
Alter in Jahren	0,993	0,967-1,019	0,583	0,002
Hyperbilirubinämie (Bilirubin gesamt \geq 1,1 mg/dl)	0,196	0,049-0,783	0,021	0,093
BMI in kg/m ²	0,909	0,835-0,990	0,029	0,027
AUDIT	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Resektionsausmaß				0,02
keine Leberresektion	n.a.	n.a.	0,173	
Hemihepatektomie	0,241	0,029-2,009	0,188	
Trisektorektomie	0,593	0,304-1,157	0,126	
Geschlecht	0,907	0,467-1,761	0,773	0
NYHA				0,21
I	n.a.	n.a.	0,999	
II			0,999	
Aufnahmediagnose	0	0-n.a.	1	0,031
Interventionsgruppe	0,667	0,345-1,29	0,228	0,008
präoperative Steroideinnahme	0	0-n.a.	1	0,046
Nikotinabusus	2,243	0,818-6,157	0,117	0,015
Dauer der Operation in min	1,002	0,999-1,006	0,164	0,010
Dauer des Pringle- Manövers in min	1,005	n.a.	0,667	0,001
PCT in μ g/l	1,1	0,933-1,298	0,258	0,010
AChE in U/gHb POD 1	0,988	0,916-1,065	0,752	0,008
BChE in in U/l POD 1	1	0,999-1,001	0,690	0,003

BMI-Body Mass Index, AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test, NYHA-New York Heart Association, PCT-Procalcitonin, POD-Postoperativer Tag, min-Minuten, AChE-Acetylcholinesterase, BChE-Butyrylcholinesterase, OR-Odds Ratio, CI-Konfidenzintervall, n.a. not available,.

Zur Inzidenz eines SIRS wurden zusätzlich zu den aus der Literatur bekannten Einflussfaktoren die PCT-Werte nach Darstellung im DAG in die multivariate binär logistische Regression aufgenommen. Sowohl bei schrittweiser Vorwärts- als auch Rückwärtsselektion nach Wald zeigte sich, dass die Parameter Hyperbilirubinämie und BMI unabhängige Prädiktoren für ein postoperatives SIRS sind (siehe Tabelle 8). Das Modell ist daher als robust einzuordnen.

Tabelle 8: Signifikante Ergebnisse der multivariaten logistischen Regression für SIRS POD 1

	OR	95 %-CI	p-Wert	Cox & Snell R-Quadrat
Hyperbilirubinämie (Bilirubin gesamt \geq 1,1 mg/dl)	0,202	0,047-0,869	0,032	0,165
BMI in kg/m ²	0,818	0,672-0,994	0,044	0,92

BMI-Body Mass Index, OR-Odds Ratio, CI-Konfidenzintervall.

Bei der Analyse bezüglich des Auftretens eines SIRS am POD 7 konnte eine signifikante Assoziation zur 30-Tages-Mortalität festgestellt werden. Da SIRS laut Studienprotokoll als Komplikation galt und univariat signifikante Parameter wie die Verweildauer auf ITS oder die Gesamtverweildauer nach der Operation sich bezüglich eines SIRS gegenseitig bedingen, wurden diese nicht in die Analyse aufgenommen (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression für SIRS POD 7

	OR	95 %-CI	p-Wert	Cox & Snell R-Quadrat
Hyperbilirubinämie (Bilirubin gesamt \geq 1,1 mg/dl)	2,480	0,563-10,924	0,230	0,023
BMI in kg/m ²	0,993	0,892-1,105	0,898	0
AUDIT	0,611	0,125-2,977	0,542	0,002
Alter in Jahren	1,024	0,982-1,067	0,264	0,007
Resektionsausmaß				0,007
keine Leberresektion	n.a.	n.a.	0,460	
Hemihepatektomie	1,861	0,340-10,173	0,474	
Trisektorektomie	0,684	0,258-1,812	0,445	
Geschlecht	1,624	0,596-4,429	0,343	0,005
NYHA				0,002
I	0,448	0,047-4,318	0,488	
II	0,453	0,043-4,740	0,503	
Aufnahmediagnose	n.a.	n.a.	0,992	0,015
Interventionsgruppe	1,035	0,410-2,613	0,941	0
präoperative Steroideinnahme	0	0-n.a.	1	0,046

BMI-Body Mass Index, AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test, NYHA-New York Heart Association, OR-Odds Ratio, CI-Konfidenzintervall, n.a. not available.

Tabelle 9: Ergebnisse der univariaten logistischen Regression für SIRS POD 7

	OR	95 %-CI	p-Wert	Cox & Snell R-Quadrat
Nikotinabusus ja	2,243	0,818-6,157	0,117	0,015
Dauer der Operation in min	1,002	0,997-1,006	0,423	0,030
Dauer des Pringle-Manövers in min	0,994	0,959-1030	0,737	0,001
PCT in µg/l	1,045	0,797-1,370	0,752	0,010
AChE in U/gHb POD 1				
BChE in in U/l POD 1	1	0,999-1,001	0,990	0
30-Tages-Mortalität	0,1	0,019-0,535	0,007	0,032

PCT-Procalcitonin, AChE-Acetylcholinesterase, BChE-Butyrylcholinesterase, POD-Postoperativer Tag, min-Minuten, OR-Odds Ratio, CI-Konfidenzintervall, n.a. not available.

3.7 Sekundäre Zielgrößen

Tabelle 10: PCT-Werte am POD 1, IL-8, Leukozyten und CRP am POD 1 und POD 7

	n	Gesamtkollektiv	Physostigmin	Placebo	p-Wert
PCT in µg/l POD 1	124	0,805 [0,43; 1,72]	1,005 [0,46; 2,25]	0,645 [0,32; 1,38]	0,032 ^b
IL-8 in pg/ml POD 1	52	782 [392; 1150]	830 [392; 1102]	710 [366; 1289]	0,805 ^b
IL-8 in pg/ml POD 7	52	242 [147; 491]	228 [140; 416]	304 [169; 564]	0,365 ^b
Leukozytenzahl / nl POD 1	183	13,54 [10,53; 16,62]	13,7 [10,83; 16,23]	13,44 [10,48; 17,58]	0,821 ^b
Leukozytenzahl / nl POD 7	155	10,02 [7,16; 11,06]	8,98 [7,24; 11,22]	9,12 [6,93; 12,73]	0,517 ^b
CRP in mg/l POD 1	170	41 [25,5; 76,3]	38,4 [24,6; 70,5]	43,5 [25,9; 87,1]	0,478 ^b
CRP in mg/l POD 7	35	49,6 [18,7; 82,5]	30 [18; 90,8]	59,9 [33,6; 80,7]	0,592 ^b

Metrische Größen als Median [25.; 75. Perzentile], ^b Mann-Whitney-U-Test, PCT-Procalcitonin, POD-Postoperativer Tag, IL-8-Interleukin-8, CRP-C-reaktives Protein.

Die für die PCT-Werte mittels z-Wert von -2,144 berechnete Effektstärke ist mit einem $r = 0,15$ als gering zu klassifizieren.

Bei der Analyse bezüglich des PCT-Wertes am POD 1 konnte kein unabhängiger Prädiktor mittels univariater linearer Regression festgestellt werden (vgl. Tabelle 11). Daher erfolgte keine weitere Betrachtung mittels multivariater Analyse.

Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für PCT am POD 1

	Regressionskoeffizient	95 %-CI	p-Wert	R-Quadrat
Alter in Jahren	0,023	-0,012-0,058	0,201	0,013
Geschlecht	0,17	-0,646-0,986	0,680	0,001
BMI in kg/m ²	-0,01	-0,097-0,077	0,813	0
NYHA	0,563	-0,18-1,306	0,136	0,018
AUDIT schädlich	-0,422	-1,769-0,926	0,537	0,003
Nikotinabusus	-0,89	-1,857-0,078	0,071	0,026
Interventionsgruppe	0,356	-0,447-1,158	0,382	0,006
Aufnahmediagnose	0,529	-0,035-1,092	0,066	0,028
Resektionsausmaß	0,051	-0,651-0,753	0,773	0
Dauer der Operation in min	0	-0,005-0,004	0,827	0
Dauer des Pringle-Manövers in min	0,001	-0,025-0,027	0,936	0
30-Tages-Mortalität	-1,001	-4,164-2,162	0,532	0,003
SIRS POD 1	0,552	-0,375-1,478	0,241	0,011
SIRS POD 7	0,259	-1,365-1,883	0,753	0,001

BMI-Body Mass Index, NYHA-New York Heart Association, AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test, POD-Postoperativer Tag, min-Minuten, SIRS-Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom, CI-Konfidenzintervall.

Gleiches gilt für den IL-8-Wert am POD 1. Die Ergebnisse der univariaten linearen Regression sind im Folgenden dargestellt (vgl. Tabelle 12). Es erfolgte keine weitere Betrachtung mittels multivariater Analyse.

Tabelle 12: Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für IL-8 am POD 1

	Regressionskoeffizient	95 %-CI	p-Wert	R-Quadrat
Alter in Jahren	-3,826	-27,649-19,997	0,748	0,002
Geschlecht	-448,826	-980,099-82,447	0,096	0,054
BMI in kg/m ²	24,111	-24,004-72,225	0,319	0,020
NYHA	146,097	-427,830-720,024	0,611	0,005
AUDIT schädlich	-410,728	-1318,881-497,426	0,386	0,016
Nikotinabusus	-281,335	-1068,134-505,464	0,476	0,010
Interventionsgruppe	-142,714	-681,442-396,014	0,597	0,006
Aufnahmediagnose	-158,121	-412,038-95,796	0,217	0,030
OP-Dauer in min	4,216	1,669-6,764	0,002	0,181
Pringle-Dauer in min	13,030	-7,476-33,536	0,208	0,032
Resektionsausmaß	213,470	-248,631-675,571	0,358	0,017
SIRS POD 1	690,2	-31,783-1412,183	0,61	0,069
SIRS POD 7	14,817	-776,019-805,653	0,970	0
30-Tages-Mortalität	-36,741	-2002,166-1928,684	0,970	0

BMI-Body Mass Index, NYHA-New York Heart Association, AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test, min-Minuten, POD-Postoperativer Tag, SIRS-Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom, CI-Konfidenzintervall.

In der Tabelle 13 sind die Ergebnisse der univariaten Regression in Hinblick auf die Leukozytenzahl / nl am POD 1 zusammengefasst.

Tabelle 13: Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für die Leukozytenzahl am POD 1

	Regressionskoeffizien t	95 %-CI	p-Wert	R-Quadrat
Alter in Jahren	-0,031	-0,087-0,024	0,265	0,007
Geschlecht	-0,573	-1,962-0,817	0,417	0,004
BMI in kg/m ²	0,060	-0,092-0,212	0,439	0,003
NYHA	1,154	-0,105-2,413	0,072	0,018
AUDIT schädlich	-0,220	-2,854-2,414	0,869	0
Nikotinabusus	-1,054	-2,768-0,659	0,226	0,008
Interventionsgruppe	-0,015	-1,368-1,339	0,983	0
Aufnahmediagnose	0,143	-0,667-0,952	0,729	0,001
OP-Dauer in min	0,003	-0,004-0,010	0,357	0,005
Pringle-Dauer in min	-0,019	-0,070-0,032	0,471	0,003
Resektionsausmaß	1,547	0,400-2,694	0,008	0,038
30-Tages-Mortalität	0,488	-3,662-4,638	0,817	0

BMI-Body Mass Index, NYHA-New York Heart Association, AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test, min-Minuten, POD-Postoperativer Tag, CI-Konfidenzintervall.

Im Zusammenhang mit den gemessenen CRP-Werten am 1. POD zeigte sich die NYHA-Klassifikation als signifikant (vgl. Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen für CRP am POD 1

	Regressionskoeffizient	95 %-CI	p-Wert	R-Quadrat
Alter in Jahren	-0,102	-1,947-1,743	0,913	0
Geschlecht	-0,223	-45,289-44,843	0,992	0
BMI in kg/m ²	2,857	-1,990-7,705	0,246	0,008
NYHA	-41,285	-82,185-0,385	0,048	0,023
arterieller Hypertonus	-9,920	-54,342-34,503	0,660	0,001
AUDIT schädlich	8,754	-76,983-94,490	0,841	0
Nikotinabusus	-10,809	-66,970-45,352	0,704	0,001
Interventionsgruppe	-7,694	-51,653-36,265	0,730	0,001
Aufnahmediagnose	0,782	-27,152-28,716	0,956	0
OP-Dauer in min	-0,021	-0,244-0,202	0,851	0
Pringle-Dauer in min	-1,410	-3,066-0,245	0,094	0,017
Resektionsausmaß	-2,922	-40,908-35,063	0,879	0
30-Tages-Mortalität	-33,852	-163,739-96,036	0,608	0,002
SIRS POD 7	54,554	-20,203-129,310	0,152	0,012
SIRS POD 1	-6,835	-57,746-44,076	0,791	0

BMI-Body Mass Index, NYHA-New York Heart Association, AUDIT-Alcohol Use Disorders Identification Test, min-Minuten, SIRS-Systemisches Inflammatorisches Response-Syndrom, POD-Postoperativer Tag, CI-Konfidenzintervall.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Entgegen der Hypothese konnte kein Effekt von Physostigmin auf ein postoperatives SIRS weder am 1. POD noch am 7. POD gefunden werden. Stattdessen konnte der protektive Einfluss des BMI und die Bedeutung der Höhe des Bilirubinspiegel auf ein postoperatives SIRS gezeigt werden. Geschlecht, Alter, präoperative Steroideinnahme, Ausmaß der Resektion und Dauer des Pringle-Manövers zeigten keinen messbaren Zusammenhang. Signifikant war die Differenz der PCT-Werte, die höher in der Physostigmin-Gruppe am POD 1 waren.

4.2 Bedeutung von SIRS

Nach der neuen Sepsis-3-Definition haben die SIRS-Kriterien zunächst an Relevanz verloren. Jedoch zeigt sich nach vier Jahren der Anwendung, dass genauer differenziert werden muss. So postulieren Franchini et al. in ihrer Meta-Analyse, dass SIRS dem qSOFA bezüglich der negativen Vorhersagewahrscheinlichkeit der Letalität überlegen ist [65]. Gleichzeitig kann der qSOFA bei Erwachsenen mit Verdacht auf Infektion jene abgrenzen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit ein schlechteres Outcome aufweisen werden. So wird vorgeschlagen, zunächst ein Basis-Assessment anhand der SIRS-Kriterien durchzuführen und eine Evaluation durch den qSOFA anzuschließen [65]. Diese Ansicht wird auch in einem Bulletin des RKI aus dem Jahre 2017 bekräftigt, in dem SIRS die Früherkennung einer Infektion und dem qSOFA die Feststellung einer sich entwickelnden Organdysfunktion zugeschrieben wird [5]. Die SIRS- sind den SOFA-Kriterien insofern überlegen, als das eine signifikant höhere Genauigkeit der Vorhersage einer gesicherten Infektion besteht. Bei der Nutzung der drei Scores: SIRS, SOFA und qSOFA, konnten hinsichtlich der absoluten Zahlen zur Letalität bei einer Studie mit kardiothorakalen Patienten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden [72].

Einschränkungen wurden auch in Bezug auf die Anwendbarkeit der Sepsis-3-Definitionen benannt. Es besteht das Risiko, bestimmte Schockformen, die keinen Laktatanstieg verzeichnen, zu übersehen. Wiederkehrend angemerkt wurde ebenso der Umstand, dass in die Neuerungen weder die Expertise von Notfallmedizinern noch die Erfahrung aus Ländern mit begrenzten Ressourcen einfließen [73]. Laut letztem Konsens der Wissenschaft gilt, dass SIRS-Kriterien wie

Pyrexie und Neutrophilie Bestandteil der Diagnose von Infektionen bleiben und dabei Merkmale wie Hautausschlag, Lungenkonsolidierung, Dysurie, Peritonitis ergänzen. Daneben kann SIRS auch als adaptive Wirtsreaktion bestehen [74].

4.3. Einfluss von Physostigmin bei Leberchirurgie

Auch wenn in vitro bereits mehrfach Ergebnisse gewonnen werden konnten [75-77], die das antiinflammatorische Wirkungspotenzial von Physostigmin auch beim Menschen zeigen konnten, so ist die bisherige Wissenslage unzureichend. In der Vergleichsstudie von Pinder et al. zeigte sich ein geringerer Bedarf an Noradrenalin bei mit Physostigmin behandelten Patienten [50]. Konzipiert als doppelblinde, randomisierte, unizentrische Pilot-Studie war der primäre Endpunkt der SOFA-Score bis zum 14. Tag des ITS-Aufenthaltes. Die erwachsenen Patienten mit gesicherten intraabdominellen Infektion sowie positiven SIRS-Kriterien unterlagen einer Sepsis oder einem septischen Schock. Der geringere Bedarf an Vasopressoren und die im Durchschnitt um 26 Schläge pro Minute niedrigere Herzfrequenz der Physostigmin-Gruppe wurde als tendenzielle Überlegenheit der hämodynamischen Stabilität interpretiert. Die SOFA-Scores beider Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ein sekundärer Endpunkt war die Letalität, die in dieser Studie niedriger als aus der Literatur erwartet lag. Als mögliche Erklärung wird der Ausschluss von Patienten mit einem APACHE II ≥ 34 angegeben. Auch in der vorliegenden Arbeit folgte der Bolusgabe eine Dauerinfusion, allerdings lag die Dosierung bei der Hälfte beziehungsweise um ein Hundertstel niedriger als bei Pinder et al. [50]. Beide Patientengruppen wurden operiert, doch im Gegensatz zur vorliegenden Studie, war das Kollektiv bei Pinder et al. durch eine perioperative Sepsis und die Notwendigkeit von Vasopressoren charakterisiert [50]. Als Pilot-Studie war der Umfang auf 19 Patienten beschränkt. In beiden Studien konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den SOFA-Scores der Gruppen beobachtet werden.

4.4 Primäre Zielgröße: Inzidenz von SIRS am POD 1 und POD 7

Die Inzidenz des postoperativen SIRS unterschied sich nicht signifikant in den beiden Behandlungsgruppen, weder am POD 1 noch am POD 7. Möglicherweise wäre wegen der

geringen Spezifität der SIRS-Kriterien ein anderer Score für die Erfassung des momentanen inflammatorischen Geschehens des Organismus besser geeignet. Außerdem konnte kein signifikanter Einfluss von Physostigmin auf die Entwicklung eines SIRS gefunden werden. Messwerte zur Enzymaktivität der AChE miteinzubeziehen, kann in Anlehnung an weitere Studien mehr Klarheit schaffen [78]. Gemessen durch Quantifizierung des Enzyms in den Erythrocytenmembranen über fünf Tage nach Aufnahme auf die ITS konnte bei septischen Patienten signifikante Veränderungen beobachtet werden. Die gleiche Untersuchung schlägt in diesem Zusammenhang die kontinuierliche Messung von AChE für die frühzeitige Erkennung einer Sepsis-assoziierten Enzephalopathie vor [78]. Im Unterschied war die AChE-Aktivität für die nicht septischen Patienten, selbst bei jenen mit vorliegendem Delir oder einer POCD unverändert. Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Werte der AChE zeigten weder einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines SIRS am POD 1 noch am POD 7 und stützt die von Zujalovic et al. gemachten Beobachtungen.

Stattdessen erwies sich die körperliche Konstitution der Patienten im Sinne eines hohen BMIs als einen negativen Prädiktor bezüglich der Inzidenz eines SIRS. Es deckt sich mit den Ergebnissen von Mica et al., die bei polytraumatisierten Patienten ebenfalls eine protektive Eigenschaft des BMI auf die Entwicklung eines SIRS fanden [79]. Obwohl auch Untersuchungen existieren, in denen Übergewicht ein sogenanntes low-grade SIRS initiiert, sind diese Beobachtungen keinesfalls widersprüchlich, da es sich hierbei um die Beschreibung des Zustandes des Immunsystems ohne jegliche äußere Einwirkung handelt [80].

Auch die Höhe des Bilirubin im Blut ist in Anbetracht der vorliegenden Arbeit negativ assoziiert mit einem SIRS. In welcher zeitlichen Abfolge Bilirubin als Konsequenz oder Voraussetzung für SIRS entsteht, ist bidirektional zu betrachten. Das Bilirubin steigt in Folge einer durch den Krankheitsverlauf entstandenen intrahepatischen Cholestase oder auch durch die im Rahmen der Sepsis vorkommende Hämolyse [81]. Dennoch darf auch die umgekehrte Relation beider Faktoren nicht vernachlässigt werden. Alberti et al. berichteten 2005 von einem Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Bilirubin und dem Progress einer Sepsis [82].

Der mögliche Einfluss eines Alkoholabusus, der bei genauerer Untersuchung jedoch nur eine Tendenz erkennen ließ, ist auch aus der Literatur bekannt. Schon 2011 demonstrierte eine Untersuchung an 246 Patienten eine signifikante Korrelation zwischen Alkoholmissbrauch und SIRS [83]. Hierbei war auffällig, dass nicht nur eine Korrelation mit der Schwere des SIRS zu

beobachten war, sondern diese sich auch wesentlich von den restlichen Substanzen wie Marihuana oder Tabak abhob. So zeigte diese Studie etwa keinen nennenswerten Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und SIRS. Bei Santolaria et al. waren die inflammatorischen Antworten vergleichbar, doch die alkoholabhängigen Patienten hatten niedrigere Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor-Spiegel (G-CSF) [84]. Einen Schritt weiter geht die Studie von González-Reimers et al., die Alkoholismus als inflammatorische Kondition beschreibt [85]. Auch der Umstand, dass SIRS zur Vorhersage der Letalität und MODS bei Patienten mit Alkoholismus herangezogen werden kann, wurde bereits beschrieben [86].

Anders als bei Dharap et al., welche mittels Revised Trauma Score (RTS) und dem Injury Severity Score (ISS) eine signifikante Assoziation von der Größe des operativen Traumas zum SIRS nachwies, konnte dieser Sachverhalt nicht bestätigt werden [87].

Neben dem Ausmaß der Resektion steht laut Datenlage auch das Pringle-Manöver, wobei möglichst unter Aussparung des Ductus choledochus der Blutfluss mittels Gefäßklemme am Ligamentum hepatoduodenale unterbrochen wird, in engem Zusammenhang mit der Entwicklung eines SIRS. Gemäß Narita et al. stellt es bei einer Dauer von mehr als 30 Minuten, einen unabhängigen Faktor zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Sepsis dar [88]. In einer Studie von 2012 wurden das im Blut zirkulierende intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) gemessen, um daraus Rückschlüsse auf die Funktion des intestinalen Epithels zu ziehen. Der substanzielle Anstieg bei Nutzung des Pringle-Manövers war Hinweis darauf, dass sowohl epitheliale Zellschäden im Intestinum als auch damit verbunden ein vermehrter Übertritt von Endotoxinen begünstigt wird [89]. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer des Pringle-Manövers und einem postoperativen SIRS festgestellt werden. Damit stützt es die Ergebnisse von Narita et al., da in der vorliegenden Arbeit das beschriebene zeitliche Mindestmaß in keinem der Fälle erreicht wurde, um einen signifikanten Einfluss haben [88].

Auch die Variable Geschlecht konnte in dieser Arbeit, anders als bereits beschrieben [90], nicht als unabhängiger Prädiktor für ein SIRS bestätigt werden. Bisher existieren Studien zu Geschlechtsunterschieden bei Sepsis, als auch eine kürzlich veröffentlichte experimentelle Studie an präpubertären Ratten [90], die eine Assoziation zum männlichen Geschlecht beschreibt. Bei letzterer zeigte sich, dass sich vorrangig bestimmte Zellreihen hinsichtlich ihrer

Ausprägung unterscheiden. Entgegen der bisherigen Annahme, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede durch die Höhe der Sexualhormone bedingt sind [91], fanden sich hierzu keine bestätigenden Messwerte. Anstelle dessen konnten Veränderungen an der Lunge und der Leber beobachtet werden, die stärker bei Tieren männlichen Geschlechts ausgeprägt waren. Dazu zählte vor allem der Anstieg der Neopterin- und Kortikosteronspiegel sowie der Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase- (AST) Aktivität. Da letztere vor allem im Zytoplasma von Hepatozyten vorkommen, wäre anzunehmen, dass sich bei leberchirurgischen Eingriffen beim Menschen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ausprägung eines SIRS zeigen könnten.

Zum Alter zeigt sich die Datenlage widersprüchlich. Einerseits sind geriatrische Patienten (Median 71 Jahre), als auch Kinder und jüngere Menschen, insbesondere dann, wenn sie unter einer immunkompromittierenden Erkrankung leiden, von einem postoperativen SIRS betroffen [92]. Bei Pessaux et al. war Alter ein unabhängiger Prognosefaktor für infektiöse Komplikationen abdominalchirurgischer Fälle ausgenommen jene der kolorektalen Chirurgie [93]. Gleichfalls verwiesen sie auf die bereits 1989 nachgewiesene kutane Anergie bei Patienten über 75 Jahren [94]. Dies und der Umstand der zahlreichen Komorbiditäten, sowie die Funktions- und Leistungseinbußen könnten Erklärungsansätze für die Rolle des Alters im Zusammenspiel mit postoperativen Infektionen sein. Andererseits stellte das Alter bei kardiochirurgischen Patienten einen protektiven Faktor dar. So hatten Patienten, die älter als 72 Jahre waren, das geringste Risiko, ein SIRS nach der Operation zu entwickeln [95]. Da in der vorliegenden Arbeit weder eine positive noch negative relevante Korrelation bezüglich des Alters gezeigt werden konnte, können weder Aussagen zu protektiven noch zu nachteiligen Effekten in Hinblick auf ein SIRS getroffen werden.

Es konnte weiter gezeigt werden, dass eine immunsuppressive Ausgangslage, wie sie bei mit Steroiden therapierten Patienten vor Operation vorliegt, mit einem erhöhten Langzeitrisiko für die Entwicklung eines SIRS verbunden ist [96]. Allerdings zeigte sich in der Studie von Schmidt et al., dass Patienten, die Methylprednisolon vor Leberresektion erhielten, eine kürzere Hospitalisationsdauer und signifikant geringere TNF- α -Spiegeln hatten [97]. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen präoperativer Steroideinnahme und postoperativem SIRS gefunden werden.

4.5 Sekundäre Zielgrößen am POD 1

4.5.1 PCT-Werte

Soweit bekannt, gibt es nur eine weitere klinische Studie, die sowohl PCT als auch Physostigmin als Parameter miteinschließt. Hierbei handelt es sich um die eingangs zitierte Studie aus dem Jahr 2019 [50]. Neben der Parallele des intraabdominalen Fokus, wurde auch hier Physostigmin verabreicht. Das PCT der Interventionsgruppe lag im Median etwa dreifach so hoch wie in der Placebogruppe. Wenn auch nicht signifikant, stützt es die in dieser Arbeit gemachten Beobachtungen. Anzumerken bleibt, dass das Setting durch einen bereits etablierten septischen Schock und die höhere Dosis des Medikamentes nur bedingt vergleichbar ist. Weiterhin ist die Erhebung durch die kleine Kohorte stark limitiert [50].

4.5.2 IL-8, Leukozytenzahl und CRP-Werte

Für die IL-8-Spiegel am POD 1 zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Physostigmin- und der Placebo-Gruppe. Bei den univariaten linearen Regressionen lagen unter den untersuchten Parametern bezüglich der IL-8-Werte keine signifikanten Assoziationen vor. Auch die Mediane der Leukozytenzahl und des CRP zeigten keine signifikanten Abweichungen in den Interventionsgruppen. Bei weiterer Betrachtung mittels univariater linearer Regression zeigte sich das Ausmaß der Resektion als unabhängiger Prädiktor für die Anzahl an Leukozyten. So wurde bereits mehrfach beschrieben, dass große operative Eingriffe bei Patienten mit Malignomen mit Aktivierung sowohl des SIRS als auch des CARS einhergehen [98, 99]. In diesen Zusammenhang reißen sich auch die Leukozyten ein, die an der Stelle der Verletzung durch die Endothelzellen hindurchtreten und zur Sekretion verschiedener Substanzen angeregt werden. Das Ergebnis bildet somit die in der Pathophysiologie beschriebenen Abläufe ab [14, 21, 24]. Bei Analyse der Parameter hinsichtlich der CRP-Werte postoperativ wies die NYHA-Klassifikation eine signifikante Assoziation auf. Auch hier ist eine bidirektionale Betrachtung notwendig. Patienten mit kardialen Vorerkrankungen haben ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen [100]. Andersherum können die CRP-Werte sowohl die strukturellen und funktionalen Veränderung als auch die inflammatorische Komponente im Sinne eines Remodelling reflektieren [101].

4.6 Limitationen

Im Rahmen der PHYDELIO-Studie konnte nicht bei allen Patienten eine Erhebung der SIRS-Kriterien am POD 1 und POD 7 gesichert werden. Exemplarisch durch unvorhergesehene Verlegungen, Personalengpässe oder schlicht fehlende Werte sowie aufgrund falscher beziehungsweise nicht gestellter Blutproben, verkleinerte sich so die hier untersuchte Stichprobe auf 193 Patienten insgesamt. Nochmals minimiert auf 124 Fälle wurde die Population hinsichtlich der Analyse der PCT-Werte. Die Fallzahlen zu IL-8 und AChE- sowie BChE-Werten lagen nur bei 52 und 57 sowie 55 Fällen.

Da bei der vorliegenden Untersuchung der AUDIT-Test Grundlage für die Einteilung in schädlichen und nicht schädlichen Alkoholkonsum bildet, ist von Messunsicherheiten aufgrund der Selbstauskunft der Patienten auszugehen. Da die OR für den Alkoholkonsum irrational hoch ausfiel, muss davon ausgegangen werden, dass das verwendete Modell keine Aussagekraft besitzt.

Weiterhin unterscheidet sich die hier untersuchte Kohorte maßgeblich von der Anzahl der exkludierten Teilnehmer. Bei Patienten der vorliegenden Arbeit handelt es sich um bereits zum Zeitpunkt der Diagnose kränkere Patienten mit einem höheren BMI, für die längere Operationsdauern und Krankenhausaufenthalte verzeichnet wurden. Der hierbei entstandene Selektionsbias ist bei Interpretation der Ergebnisse in Betracht zu ziehen. Auch wurde der bereits in anderen Arbeiten beschriebene Einfluss der ethnischen Herkunft der Patienten vernachlässigt [33]. Außerdem müssen interindividuelle Schwankungen bei der Erhebung der sensiblen Parameter wie Herz- und Atemfrequenz bedacht werden. Sobald die Patienten auf die Normalstation verlegt wurden, ersetzen manuelle Messungen die bis dahin durch invasives Monitoring weitgehend standardisiert erfassten Werte. Auch die externen Einflüsse dieser situativen Messungen sind oft beschrieben worden, es kann hierbei zum sogenannten measurement bias gekommen sein [102, 103].

SIRS war in der PHYDELIO-Studie lediglich eine sekundäre Zielgröße. Der retrospektive Charakter nimmt daher auch Einfluss auf die Verlässlichkeit hier dargelegter Assoziationen. Wenn dies auch eine rückschauende Betrachtungsweise darstellt, so wurden die Daten an sich prospektiv erhoben. Neben dem deskriptiven Charakter der hierbei gewonnenen Erkenntnisse bleibt zu betonen, dass es sich um eine explorative Datenanalyse handelt. Wenngleich die

Adjustierung der Modelle bezüglich der erfassten Confounder nach bestem Wissen mögliche Störeffekte und -größen minimieren soll, so bleibt doch weiterhin die Möglichkeit bestehen, dass dies nicht in Gänze ausreicht. Die Auswahl der statistischen Algorithmen sollte bei zukünftigen Untersuchungen erweitert und verglichen werden.

Bei vorangehenden Kapiteln bleibt zu beachten, dass es sich um eine Studie handelt, die konzipiert wurde, als die Sepsis-2- und damit eine veraltete Definition eines SIRS galt. Das Konzept des SIRS wurde aufgrund geringer Spezifität und übermäßig hoher Sensitivität revidiert und gilt nunmehr als eigene Entität. Interpretationen müssen daher zwingend vor diesem Hintergrund stattfinden.

4.7 Schlussfolgerungen

In dieser Untersuchung konnte kein relevanter Effekt von Physostigmin auf ein postoperatives SIRS nachgewiesen werden. Obgleich seines antiinflammatorischen Einflusses auf Zellebene, bleibt seine klinische Anwendbarkeit limitiert. Weitere Studien sind nötig, um beispielsweise bei veränderter Darreichung und Messung weiterer Parameter den Zusammenhang mit der Entwicklung eines entzündlichen Geschehens genauer zu untersuchen.

Die Ursache für die unterschiedlichen Messungen des PCT-Wertes für die Physostigmin- und die Placebogruppe konnte nicht abschließend geklärt werden. Da es sich hierbei um eine vergleichsweise kleine Population handelt, sollte dieses Ergebnis in einer größeren Kohorte auf Reproduzierbarkeit geprüft werden.

Der signifikante Zusammenhang zwischen SIRS und früher Mortalität unterstreicht die Dringlichkeit, mit welcher dieses Syndrom im Zusammenhang mit leberchirurgischen Eingriffen besser untersucht und verstanden werden muss.

5 Literaturverzeichnis

1. Hotchkiss, R.S., et al., Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. **2**: p. 16045.
2. Caserta, S., et al., Severity of Systemic Inflammatory Response Syndrome Affects the Blood Levels of Circulating Inflammatory-Relevant MicroRNAs. *Front Immunol*, 2017. **8**: p. 1977.
3. Fleischmann, C., et al., Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016. **193**(3): p. 259-72.
4. Fleischmann, C., et al., Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. **113**(10): p. 159-66.
5. Weis S, P.M., Bauer M., Sepsis – neue Definition, neue Kontroversen. 2017(37): p. 415 – 419.
6. Koirala, U., et al., Systemic Inflammatory Response Syndrome following Gastrointestinal Surgery. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2017. **56**(206): p. 221-225.
7. Vucelić, V., et al., Sepsis and septic shock - an observational study of the incidence, management, and mortality predictors in a medical intensive care unit. *Croat Med J*, 2020. **61**(5): p. 429-439.
8. Fleischmann, C., et al., Epidemiology of Sepsis in Germany: Incidence, Mortality And Associated Costs of Care 2007-2013. *Intensive Care Medicine Experimental*, 2015. **3**(Suppl 1): p. A50.
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992. **20**(6): p. 864-74.
10. Balk, R.A., Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*, 2014. **5**(1): p. 20-6.
11. Medizinprodukte, B.f.A.u. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2021 Mit Aktualisierungen vom 11.11.2020 und 10.03.2021. 2021 18.09.2020 [cited 2021 Mar 18 2021]; Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.
12. Nyström, P.O., The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother*, 1998. **41 Suppl A**: p. 1-7.
13. Medizinprodukte, B.f.A.u. Was versteht man unter SIRS - Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom? (ICD-10-GM Nr. 1007). 2021 [cited 2021; Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/kodierfrage/Was-versteht-man-unter-SIRS-Systemisches-inflammatorisches-Response-Syndrom-ICD-10-GMnbspNr.nbsp1007/>.
14. Chakraborty, R.K. and B. Burns, Systemic Inflammatory Response Syndrome, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
15. Simpson, S.Q., New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*, 2016. **149**(5): p. 1117-8.

16. Churpek, M.M., et al., Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **192**(8): p. 958-64.
17. Rudd, K.E., et al., Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 2020. **395**(10219): p. 200-211.
18. Kellum, J.A., et al., Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(15): p. 1655-63.
19. Medzhitov, R., Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 2008. **454**(7203): p. 428-35.
20. Chousterman, B.G., F.K. Swirski, and G.F. Weber, Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*, 2017. **39**(5): p. 517-528.
21. Bone, R.C., Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, 1996. **24**(7): p. 1125-8.
22. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen, Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2013. **13**(12): p. 862-74.
23. Singer, M., The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, 2014. **5**(1): p. 66-72.
24. Bone, R.C., C.J. Grodzin, and R.A. Balk, Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*, 1997. **112**(1): p. 235-43.
25. Davies, M.G. and P.O. Hagen, Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg*, 1997. **84**(7): p. 920-35.
26. Schouten, M., et al., Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*, 2008. **83**(3): p. 536-45.
27. Horváth, A., et al., Characterisation of antibiotic resistance, virulence, clonality and mortality in MRSA and MSSA bloodstream infections at a tertiary-level hospital in Hungary: a 6-year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2020. **19**(1): p. 17.
28. Zheng, N., D. Zhu, and Y. Han, Procalcitonin and C-reactive protein perform better than the neutrophil/lymphocyte count ratio in evaluating hospital acquired pneumonia. *BMC Pulm Med*, 2020. **20**(1): p. 166.
29. Ponsford, M.J., et al., Cardiometabolic Traits, Sepsis, and Severe COVID-19: A Mendelian Randomization Investigation. *Circulation*, 2020. **142**(18): p. 1791-1793.
30. van der Poll, T., et al., The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*, 2017. **17**(7): p. 407-420.
31. Choudhry, M.A., K.I. Bland, and I.H. Chaudry, Trauma and immune response--effect of gender differences. *Injury*, 2007. **38**(12): p. 1382-91.
32. Lin, S., et al., Sex Differences in Short- and Long-Term Survival Among Critically Ill Patients with Sepsis. *Int J Gen Med*, 2021. **14**: p. 613-622.
33. NeSmith, E.G., et al., Demographic differences in systemic inflammatory response syndrome score after trauma. *Am J Crit Care*, 2012. **21**(1): p. 35-41; quiz 42.
34. Takeuchi, O. and S. Akira, Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010. **140**(6): p. 805-20.
35. Baggiolini, M. and I. Clark-Lewis, Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett*, 1992. **307**(1): p. 97-101.

36. Weismüller, K., et al., [The neuroendocrine axis and the pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2010. **45**(9): p. 574-8; quiz 579.
37. Angus, D.C. and T. van der Poll, Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2013. **369**(9): p. 840-51.
38. Tracey, K.J., The inflammatory reflex. *Nature*, 2002. **420**(6917): p. 853-9.
39. Losser, M.R., C. Damoiseil, and D. Payen, Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit Care*, 2010. **14**(4): p. 231.
40. Brunkhorst, F.M. and K. Reinhart, [Supportive and adjunctive sepsis therapy]. *Internist (Berl)*, 2009. **50**(7): p. 817-24, 826-7.
41. Wunder, C., [From comprehension to treatment of perioperative inflammation]. *Anaesthesist*, 2019. **68**(7): p. 419-420.
42. McCuskey, R.S., R. Urbaschek, and B. Urbaschek, The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res*, 1996. **32**(4): p. 752-63.
43. Brealey, D. and M. Singer, Mitochondrial Dysfunction in Sepsis. *Curr Infect Dis Rep*, 2003. **5**(5): p. 365-371.
44. Levy, R.J. and C.S. Deutschman, Cytochrome c oxidase dysfunction in sepsis. *Crit Care Med*, 2007. **35**(9 Suppl): p. S468-75.
45. Kozlov, A.V., et al., Mitochondria-mediated pathways of organ failure upon inflammation. *Redox Biol*, 2017. **13**: p. 170-181.
46. Henrich M, G.M., Weigand MA., Hämodynamische Veränderungen in der Sepsis [Haemodynamic changes during sepsis], in *Anästhesi Intensivmed*. 2012, DGAI e.V. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. p. 19-32.
47. Ince, C., et al., THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock*, 2016. **45**(3): p. 259-70.
48. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 2004. **240**(2): p. 205-13.
49. Arvand, M. and M. Mielke, [Intravascular catheter-related infections]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2017. **60**(2): p. 141-142.
50. Pinder, N., et al., Effect of physostigmine on recovery from septic shock following intra-abdominal infection - Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, monocentric pilot trial (Anticholium® per Se). *J Crit Care*, 2019. **52**: p. 126-135.
51. Rangel-Frausto, M.S., et al., The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*, 1995. **273**(2): p. 117-23.
52. Shapiro, N., et al., The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med*, 2006. **48**(5): p. 583-90, 590.e1.
53. Maruna, P., K. Nedelníková, and R. Gürlich, Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*, 2000. **49 Suppl 1**: p. S57-61.
54. Al-Nawas, B., I. Krammer, and P.M. Shah, Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res*, 1996. **1**(7): p. 331-3.
55. Assicot, M., et al., High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993. **341**(8844): p. 515-8.
56. Reinhart, K., Diagnosis of sepsis. Novel and conventional parameters. *Minerva Anesthesiol*, 2001. **67**(10): p. 675-82.

57. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient? *Intensive Care Med*, 2002. **28**(9): p. 1351-6.
58. Prkno, A., et al., Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2013. **17**(6): p. R291.
59. Johannes Textor, T.I.D., Radboud University Medical Center Nijmegen, The Netherlands. DAGitty — draw and analyze causal diagrams. 2020; Version 3.0:[Available from: <http://www.dagitty.net/>].
60. Tan, M., et al., The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*, 2019. **120**(4): p. 5852-5859.
61. Sharma, S. and N. Duggal, Role of procalcitonin, Il-6 and C- reactive protein in suspected cases of sepsis. *Indian J Pathol Microbiol*, 2019. **62**(4): p. 578-581.
62. Arens, A.M. and T. Kearney, Adverse Effects of Physostigmine. *J Med Toxicol*, 2019. **15**(3): p. 184-191.
63. Dawson, A.H. and N.A. Buckley, Pharmacological management of anticholinergic delirium - theory, evidence and practice. *Br J Clin Pharmacol*, 2016. **81**(3): p. 516-24.
64. Kessler, W., et al., The role of the vagus nerve: modulation of the inflammatory reaction in murine polymicrobial sepsis. *Mediators Inflamm*, 2012. **2012**: p. 467620.
65. Franchini, S., et al., SIRS or qSOFA? Is that the question? Clinical and methodological observations from a meta-analysis and critical review on the prognostication of patients with suspected sepsis outside the ICU. *Intern Emerg Med*, 2019. **14**(4): p. 593-602.
66. Berlin, C.-U. Clinical Trial Results: Perioperative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and postoperative cognitive dysfunction Perioperative Gabe von Physostigmin bei Leberenteilresktion zur Prophylaxe von Delir und postoperativem kognitivem Defizit. 2020 [cited 2020 Nov 17 2020]; Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007237-47/results>.
67. CVK/CCM, D.o.A.a.I.C. and C.-U. Berlin. ISRCTN18978802 <https://doi.org/10.1186/ISRCTN18978802>, Peri-operative physostigmine prophylaxis for liver resection patients at risk for delirium and post-operative cognitive dysfunction. 2009 [cited 2020 Nov 17 2020]; Available from: <https://www.isrctn.com/ISRCTN18978802>.
68. Lederer, D.J., et al., Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals. *Ann Am Thorac Soc*, 2019. **16**(1): p. 22-28.
69. de Ron, J., E.I. Fried, and S. Epskamp, Psychological networks in clinical populations: investigating the consequences of Berkson's bias. *Psychol Med*, 2021. **51**(1): p. 168-176.
70. Suttorp, M.M., et al., Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. **30**(9): p. 1418-23.
71. University, H.-F.o.c.f.H. Causal Diagrams: Draw Your Assumptions Before Your Conclusions. PH559x 2021 [cited 2021]; Available from: <https://www.edx.org/course/causal-diagrams-draw-your-assumptions-before-your>.
72. Zhang, Y., et al., Validation of prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among cardiac-, thoracic-, and vascular-surgery patients admitted to a cardiothoracic intensive care unit. *J Card Surg*, 2020. **35**(1): p. 118-127.

73. Jaramillo-Bustamante, J.C., B.E. Piñeres-Olave, and S. González-Dambrauskas, SIRS or not SIRS: Is that the infection? A critical review of the sepsis definition criteria. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2020. **77**(6): p. 293-302.
74. Singer, M., et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 2016. **315**(8): p. 801-10.
75. Kalb, A., et al., Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and -degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model. *PLoS One*, 2013. **8**(5): p. e62679.
76. Plaschke, K., et al., In-depth characterization of the neuroinflammatory reaction induced by peripheral surgery in an animal model. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018. **125**(10): p. 1487-1494.
77. Bitzinger, D.I., et al., In Vivo Effects of Neostigmine and Physostigmine on Neutrophil Functions and Evaluation of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase as Inflammatory Markers during Experimental Sepsis in Rats. *Mediators Inflamm*, 2019. **2019**: p. 8274903.
78. Zujalovic, B., et al., AChE-activity in critically ill patients with suspected septic encephalopathy: a prospective, single-centre study. *BMC Anesthesiol*, 2020. **20**(1): p. 287.
79. Mica, L., et al., The impact of body mass index on the development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis in patients with polytrauma. *Injury*, 2014. **45**(1): p. 253-8.
80. Cave, M.C., et al., Obesity, inflammation, and the potential application of pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract*, 2008. **23**(1): p. 16-34.
81. Chiarla, C., et al., Plasma bilirubin correlations in non-obstructive cholestasis after partial hepatectomy. *Clin Chem Lab Med*, 2008. **46**(11): p. 1598-601.
82. Alberti, C., et al., Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **171**(5): p. 461-8.
83. Elizabeth NeSmith, S.W., Jeannette Andrews, et al, Substance Use and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Following Trauma. *Journal of Trauma Nursing*, 2011. **18**(2): p. 79-84.
84. Santolaria, F., et al., Similar inflammatory response in alcoholic and non-alcoholic sepsis patients. *Eur Cytokine Netw*, 2011. **22**(1): p. 1-4.
85. González-Reimers, E., et al., Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(40): p. 14660-71.
86. Michelena, J., et al., Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 2015. **62**(3): p. 762-72.
87. Dharap, S.B. and S.V. Ekhande, An observational study of incidence, risk factors & outcome of systemic inflammatory response & organ dysfunction following major trauma. *Indian J Med Res*, 2017. **146**(3): p. 346-353.
88. Narita, M., et al., Prolonged portal triad clamping increases postoperative sepsis after major hepatectomy in patients with sinusoidal obstruction syndrome and/or steatohepatitis. *World J Surg*, 2012. **36**(8): p. 1848-57.
89. Dello, S.A., et al., Total intermittent Pringle maneuver during liver resection can induce intestinal epithelial cell damage and endotoxemia. *PLoS One*, 2012. **7**(1): p. e30539.

90. Kosyreva, A.M., et al., Sex differences of inflammatory and immune response in pups of Wistar rats with SIRS. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 15884.
91. Angele, M.K., et al., Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*, 2014. **5**(1): p. 12-9.
92. Frank, K., INSEP-Studie, Inzidenz und Prävalenz der schweren Sepsis und des septischen Schocks (INSEP) – eine multizentrische Studie auf der anästhesiologischen Intensivstation G1 des Regionalzentrums Ulm im nationalen Vergleich, in UKU. Klinik für Anästhesiologie UKU. Klinik für Innere Medizin II. 2015.
93. Pessaux, P., et al., Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg*, 2003. **138**(3): p. 314-24.
94. Schwab, R., C.A. Walters, and M.E. Weksler, Host defense mechanisms and aging. *Semin Oncol*, 1989. **16**(1): p. 20-7.
95. Dieleman, J.M., et al., Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2017. **119**(4): p. 637-644.
96. Chaudhary, N.S., et al., Association of baseline steroid use with long-term rates of infection and sepsis in the REGARDS cohort. *Crit Care*, 2017. **21**(1): p. 185.
97. Schmidt, S.C., et al., Preoperative high-dose steroid administration attenuates the surgical stress response following liver resection: results of a prospective randomized study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2007. **14**(5): p. 484-92.
98. Crockett-Torabi, E. and P.A. Ward, The role of leukocytes in tissue injury. *Eur J Anaesthesiol*, 1996. **13**(3): p. 235-46.
99. Dąbrowska, A.M. and R. Słotwiński, The immune response to surgery and infection. *Cent Eur J Immunol*, 2014. **39**(4): p. 532-7.
100. Kristensen, S.D., et al., 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2014. **35**(35): p. 2383-431.
101. Miroljubova, O.A., et al., [C-reactive protein and its associations with cardiometabolic risk factors and echocardiographic indicators of heart failure: results of "Know your heart" study in Arkhangelsk]. *Kardiologija*, 2020. **60**(9): p. 68-75.
102. Takayama, A., et al., A Comparison of Methods to Count Breathing Frequency. *Respir Care*, 2019. **64**(5): p. 555-563.
103. Takayama, A., T. Nagamine, and K. Kotani, Contrasting characters of quick methods to measure respiratory rate in a clinical setting. *Clin Respir J*, 2020.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Rummler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss einer perioperativen Physostigmingabe auf die Inzidenz eines Systemischen Inflammatorischen Response-Syndromes nach Leberteileresektion (Influence of the administration of physostigmine after partial liver resection on the incidence of the systemic inflammatory response syndrome) 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/-innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

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

Danksagung

Mein Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies, erst durch ihre Arbeit sei es bei der Konzeption und Durchsetzung der PHYDELIO-Studie als auch die Bereitschaft zur kritischen Auseinandersetzung mit den sich sekundär anschließenden Fragestellungen, war es mir möglich, dieses Thema aufzugreifen und sowohl die Daten als auch die personellen Ressourcen zur Erlangung des Dokortitels zu nutzen.

Besonders die Planung und Grundstruktur sind Dr. med. Maria Fabian zu verdanken. Neben dem Einsatz auf dieser Ebene, war Frau Dr. Fabian auch als Prüffärztin in jeder Situation Ansprechpartnerin, die sich mit Zeit und Empathie den an sie herangetragenen Unklarheiten widmete.

Neben den übrigen Mitdoktoranden, die ich immer als sehr gutes Team empfunden habe, gilt mein Dank besonders Cornelia Knaak. Da sie bereits Erfahrungen sowohl im wissenschaftlichen Bereich als auch der anästhesiologischen Tätigkeit in der Klinik sammeln konnte, nahm sie es zusätzlich zu ihrer Facharztweiterbildung auf sich, mir vom ersten Gedanken bis zum letzten Wort helfend zur Seite zu stehen.

Von statistischer Seite möchte ich vor allem Frau Dr. rer. nat. Sophie K. Piper meinen Dank aussprechen, die während der Erarbeitung des Basiskonzeptes immer wieder Anregungen gab und mich vor allem in der Fokussierung auf anvisierte Vorhaben bestärkte.

Ein wesentlicher Dank geht an die Kolleginnen und Kollegen aus der Pflege, sowie an die teilnehmenden Patienten selbst.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, die nicht nur Inspiration für diese Arbeit war, sondern stets interessiert an deren Vorankommen. Die Motivation und das Verständnis waren die Grundlage für die zeitintensive Arbeit und letztlich auch für den Abschluss des Projektes.

Zu guter Letzt waren es meine Freunde, die durch Zuspruch, eigene wertvolle Erfahrungen und ihre offenen Ohren am Gelingen der Arbeit beteiligt waren.