

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

DISSERTATION

**Einfluss intraoperativer Blutglukosekonzentrationen auf die  
Plasmazytokine Tumornekrosefaktor alpha, Interleukin-6 und  
Interleukin-10 und die postoperative Infektionsrate bei  
Risikopatienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Sepideh Ghafari-Tamer-Abadi  
aus Bremen

Gutachter:

1. Rtkh0F t0b gf 0E0Ur kgu
2. Rtkh0F t0b gf 0Ej t0Ngj o cpp
3. Rtkx0F q| 0F t0b gf 0U0Xgkv

Datum der Promotion: 60Hgdwtct"4233

*Für Philipp und  
meine Eltern*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	6
1.1 Allgemeines.....	6
1.2 Perioperative Stressreaktion.....	6
1.3 Perioperativer Stress und Glukosestoffwechsel.....	6
1.4 Ursachen der Stress – Hyperglykämie.....	7
1.5 Therapieansätze bei Stress – Hyperglykämie.....	8
1.6 Weitere Risikofaktoren.....	10
1.7 Plasmazytokine.....	11
1.7.1 Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-6.....	11
1.7.2 Interleukin-10.....	12
1.8 Regulation der Stress – Hyperglykämie durch Plasmazytokine.....	12
2 Fragestellung.....	14
3 Materialien.....	15
3.1 Verwendete Geräte zur Blutentnahme.....	15
3.2 Verwendete Materialien zur Bestimmung der Plasmazytokine.....	15
3.3 Verwendete Software.....	18
4 Methodik.....	19
4.1 Studie.....	19
4.2 Studiendesign.....	19
4.2.1 Einschlusskriterien.....	20
4.2.2 Ausschlusskriterien.....	20
4.3 Studienprotokoll.....	20
4.3.1 Studieneinschluss.....	20
4.3.2 Computerfragebogen zum Lebensstil.....	21
4.3.3 Art der Operationen.....	22
4.3.4 Blutabnahmeprotokoll.....	22
4.3.5 Bestimmung der Blutglukosekonzentration und Insulingaben.....	22
4.3.6 Erfassung von Diabetikern.....	23
4.4 Studienzeitraum und Einschlussbaum.....	23
4.5 Plasmazytokine.....	25
4.6 Dokumentation des weiteren Verlaufs und von Infektionen.....	26

Sepideh Ghafari-Tamer-Abadi	4
4.7 Definitionen der perioperativen Infektionen.....	27
4.8 Statistik.....	31
5 Ergebnisse.....	32
5.1 Basischarakteristika.....	32
5.2 Postoperatives Outcome.....	34
5.2.1 Infektionen.....	34
5.2.2 Infektionsarten.....	34
5.2.3 Intraoperative Blutglukosekonzentration und postoperative Infektionen.....	36
5.2.4 Dauer der stationären Behandlung und Mortalität.....	37
5.3 Immunologische Parameter.....	37
5.3.1 TNF $\alpha$ .....	37
5.3.2 IL-6.....	39
5.3.3 IL-10.....	41
6 Diskussion.....	44
6.1 Ursache und Auswirkung der Hyperglykämie auf Infektionsrisiko und Infektionsart.....	44
6.2 Interventionsmaßnahmen, IIT.....	47
6.3 Plasmazytokine.....	49
6.4 Zeitliche Komponente.....	50
6.5 Kritik und allgemeine Überlegungen.....	51
7 Zusammenfassung.....	53
8 Literaturverzeichnis.....	55
9 Anhang.....	65
9.1 Abbildungsverzeichnis.....	65
9.2 Tabellenverzeichnis.....	65
9.3 Ausreißer.....	66
9.3.1 Legende der Ausreißer für TNF $\alpha$ .....	66
9.3.2 Legende der Ausreißer für IL-6.....	67
9.3.3 Legende der Ausreißer für IL-10.....	67
9.4 Lebenslauf.....	69
9.5 Danksagung.....	70
9.6 Versicherung an Eides Statt.....	71

## Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ASA	American Society of Anesthesiologists
aPTT	aktivierte Thrombinzeit
BE	Blutentnahme
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CD	Cluster of Differentiation
CCM	Campus Charité Mitte
CDC-Kriterien	Center of Disease Control-Kriterien
CRP	Kapsel-reaktives Protein
CVK	Campus Virchow-Klinikum
HAP	Hospital-Acquired Pneumonia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Humane Leukozytenantigene
HWI	Harnwegsinfektion
IIT	Intensive Insulintherapie
IL	Interleukin
INR	International Normalised Ratio
intraop	intraoperativ
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
OP	Operation
PC	Personal Computer
PPD	3-Phosphoryloxy-Phenyl-1,2-Dioxetane
SAP	Systolischer Arterieller Druck
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SQL	Structured Query Language
Th	T-Helferzellen
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha

# **1 Einleitung**

## **1.1 Allgemeines**

In Deutschland werden jährlich bis zu 13,3 Millionen Operationen durchgeführt (Statistisches Bundesamt 2008). Die postoperative Wundinfektion tritt mit 1-5% als häufigste nosokomiale Infektion nach elektiven Eingriffen auf. In Deutschland sind schätzungsweise bis zu 225000 Fälle pro Jahr betroffen (Gastmeier und Geffers 2006). Daneben besteht die Möglichkeit anderer postoperativer Infektionen, was eine erhöhte Morbidität und Mortalität zur Folge hat (Panknin 2007). Zusätzliche Interventionen und eine verlängerte Krankenhausverweildauer führen zu einer Steigerung der Kosten (Herwaldt 2006). Daher sind präventive Maßnahmen zur Reduktion oder Vermeidung von postoperativen Infektionen von großer Bedeutung.

## **1.2 Perioperative Stressreaktion**

Operationen führen zu einer Stressreaktion des Organismus (Lennard 1985; Guillou 1993). Diese äußert sich unter anderem in der Aktivierung von Zellen des Immunsystems und der Ausschüttung von Zytokinen (Decker 2005). Eine adäquate Immunreaktion zur Vermeidung oder Bewältigung von Stress besteht in einer ausgeglichenen Interaktion zwischen pro- und antiinflammatorischen Komponenten des Immunsystems (Engelmann et al. 2006). Eine inadäquate Antwort auf Stress durch ein Ungleichgewicht zwischen den oben genannten Komponenten, hervorgerufen durch operative Eingriffe (Esposito et al. 2002; Inzucchi und Rosenstock 2005; Thomann und Keller 2006), eine Sepsis, oder ein Myokardinfarkt (Taylor et al. 2005; Thomann und Keller 2006), führt zu einer Schädigung des Organismus. Das durch eine Operation bedingte immunologische Ungleichgewicht kann die Entstehung perioperativer Komplikationen begünstigen (Decker 2005). Genauere Kenntnisse über die Faktoren, die während eines stressauslösenden Ereignisses das Ungleichgewicht verursachen, könnten einen Beitrag zur Beherrschung oder Vermeidung von Komplikationen leisten.

## **1.3 Perioperativer Stress und Glukosestoffwechsel**

Eine weitere Folge von Stressreaktionen im Organismus ist die Hyperglykämie (Mizock 2003). Besonders bei intensivpflichtigen Patienten und der Chirurgie und Traumatologie ist eine Hyperglykämie als Antwort auf operativen Stress häufig zu beobachten (Volk et al. 2002; Taylor

et al. 2005; Van der Voort et al. 2006). Dieser Zustand wird als Stress-Hyperglykämie (Mizock 2003) oder als Stress-Diabetes (Vanhorebeek et al. 2007) bezeichnet.

Eine Studie von Frankenfield et al. beschreibt eine Inzidenz der Stress-Hyperglykämie bei intensivpflichtigen Patienten von über 50 % (Frankenfield et al. 1994). Eine Hyperglykämie erhöht die Komplikationsrate, sowie Morbidität und Mortalität signifikant (Finney et al. 2003; Ouattara et al. 2005; Gale et al. 2007). Zu den Komplikationen zählen Wundheilungsstörungen, Harnwegsinfektionen (Gale et al. 2007), eine erhöhte Rate myokardialer Ischämien, ein verschlechtertes neurologisches Outcome (Smith et al. 2005) und eine allgemein erhöhte Wahrscheinlichkeit nosokomialer Infektionen (Van den Berghe et al. 2001; Capes et al. 2001; Mizock 2003; Collier et al. 2005; Nasraway 2006). Ein linearer Zusammenhang zwischen intraoperativen Blutzuckerkonzentrationen (BZ-Konzentrationen), Morbidität und Mortalität konnte für kardiochirurgische Patienten nachgewiesen werden (Gandhi et al. 2005). Je höher die durchschnittliche Blutglukosekonzentration war, um so mehr Infektionen traten auf, und um so höher waren Morbidität und Mortalität. Patienten auf Intensivstationen mit niedrigeren Blutglukosekonzentrationen weisen hingegen eine höhere Überlebenschance auf als hyperglykämie Patienten (Kransley 2007).

Eine strenge Einhaltung und Kontrolle von Blutzuckerkonzentrationen vor, während und nach Operationen ist signifikant assoziiert mit einer Senkung der Morbidität und Mortalität (Van den Berghe et al. 2001). Auch bei der Behandlung von intensivmedizinischen Patienten gewinnt die Kontrolle der postoperativen Blutglukosekonzentration immer mehr an Bedeutung (Collier et al. 2005).

#### **1.4 Ursachen der Stress – Hyperglykämie**

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die Ursache der Stress-Hyperglykämie. Einige Studien nennen für die Entstehung einer Stress-Hyperglykämie eine verstärkte Produktion von Glukagon, Cortisol und Epinephrin als Ursache, die die endogene, hepatische Glukoneogenese verstärken und die Glukoseaufnahme peripher, durch Beeinflussung der Insulinsekretion inhibieren (Thorell et al. 2004; Bochicchio et al. 2005; Thomann und Keller 2006). Verstärkt wird dies durch eine hepatische und periphere Insulinresistenz (Ellger et al. 2005). Der Defekt der Glukoseregulation bei intensivpflichtigen Patienten ist nach Mesotten et al. jedoch nicht peripher, sondern nur in der Leber lokalisiert (Mesotten et al. 2002). Aktuell gibt es noch keine exakte Aussage darüber, wo genau der Glukosestoffwechsel gestört ist. Eine vermehrte

Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha ( $\text{TNF}\alpha$ ) und Interleukin-6 (IL-6) bei Stress, führt ihrerseits zu einer Beeinflussung des Glukosestoffwechsels durch gegenregulatorische Hormone (Edmond et al. 1996) und bedingt eine Insulinresistenz. Geerlings und Hoepelman fanden heraus, dass bei nicht diabetischen Patienten mit einer Stress-Hyperglykämie,  $\text{TNF}\alpha$  und IL-6 ähnlich reagieren, wie bei Diabetikern (Geerling und Hoepelman 1999). So kann Stress über verschiedene Wege zu einer Veränderung des Glukosestoffwechsels und zur Hyperglykämie führen (Nasraway 2006).

## 1.5 Therapieansätze bei Stress – Hyperglykämie

Die ersten Publikationen zur Therapie der Stress-Hyperglykämie waren von Van den Berghe. Sie und ihre Kollegen beschreiben, dass eine strenge BZ-Kontrolle und Einhaltung der BZ-Werte von 80-110 mg/dl signifikant mit einer Senkung der Morbidität und Mortalität assoziiert seien (Van den Berghe et al. 2001). Dieser Zielwert wird in einigen anderen Studien kritisch bewertet. Diabetische Patienten, die auf BZ-Konzentration von  $>125$  mg/dl adaptiert sind (Smith et al. 2005) und schwer kranke Patienten auf chirurgischen und traumatologischen Intensivstationen sind unmöglich oder nur schwer auf diese Zielwerte einstellbar (Collier et al. 2005). Collier et al. geben  $<150$  mg/dl als sicheren und realistischen Richtwert an (Collier et al. 2005). In einer Publikation von Gale et al. wird das Ziel von Van den Berghe sogar als riskant angesehen, da in diesem Konzentrationsbereich das Risiko einer Hypoglykämie erhöht ist. Wie bei Bochicchio et al. wird in dieser Studie eine Blutglukosekonzentration  $<140$  mg/dl als sicherer Zielwert vorgegeben (Bochicchio et al. 2005; Gale et al. 2007). Diese Empfehlung lehnt sich an eine Studie von Finney an, die einen Zielwert  $<145$  mg/dl als erstrebenswert ansieht (Finney et al. 2003).

Trotz unterschiedlicher Richtwerte wird gezeigt, dass Patienten mit höheren Blutglukosekonzentrationen auf intensivmedizinischen Stationen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit Infektionen entwickeln und eine schlechtere Überlebensrate aufweisen (Van der Voort et al. 2006; Lipshutz und Gropper 2009).

Die Intensive Insulintherapie (IIT) ist eine in vielen Studien untersuchte Therapieoption. Bei einer Stress-Hyperglykämie entsteht unter anderem durch Plasmazytokine eine Insulinresistenz, die in eine periphere und eine zentrale Form unterteilt wird. Mizock geht davon aus, dass es sich in stressinduzierten Fällen um einen Anstieg der hepatischen Glukoseproduktion und um eine periphere Resistenz am Skelettmuskel handelt, deren Ursache eine 10-14 Tage postoperativ

wiederhergestellte Stoffwechselfunktion ist. Die resultierende Hyperglykämie und die periphere Insulinresistenz kann durch Insulin normalisiert werden (Mizock 2003). Andere Autoren beschreiben eine Kombination aus peripherer und hepatischer Insulinresistenz als Ursache für eine Stress-Hyperglykämie (Ellger et al. 2005). Insulin selbst wirkt antiinflammatorisch, indem es die proinflammatorischen Komponenten hemmt und die antiinflammatorische Antwort verstärkt (Goldberg et al. 2004). Nach Insulingabe sinken die Blutkonzentrationen von TNF $\alpha$  und IL-6 (Stentz et al. 2004) und das antiinflammatorische Interleukin-10 (IL-10) wird verstärkt exprimiert (Jeschke et al. 2004). Außerdem vermindert Insulin die Produktion und Freisetzung hepatischer Akut-Phase-Proteine (Jeschke et al. 2004) und supprimiert die Konzentration des Kapsel-reaktiven Proteins (CRP), was zu einer Verkürzung von Leukopenie, Leukozyturie, Hyper- und Hypothermie führen kann (Van den Berghe 2004). Eine Studie führt eine beobachtete Verminderung der Mortalität durch Organversagen mit Hilfe der Insulintherapie besonders auf die Erniedrigung des CRP zurück (Hansen et al. 2003). Brunkhorst et al. hingegen beobachteten, dass intensivmedizinischen Patienten mit Sepsis durch Hypoglykämie infolge einer Insulintherapie geschadet wurde (Brunkhorst et al. 2008). Ebenfalls keinen Vorteil durch die IIT hatten Diabetiker (Van den Berghe et al. 2006). Die genaue Pathophysiologie der Insulinwirkung bei Stress-Hyperglykämie ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unklar (Nunnally et al. 2009).

Die Kontrolle und Einhaltung der BZ-Konzentration mit konventionellen Mitteln steht laut Mizock an erster Stelle (Mizock 2003). Insbesondere Medikamente, die den Glukosestoffwechsel weiter belasten, sollten vermieden werden (Van den Berghe et al. 2003; Lanier und Pasternak 2009). Glukokortikoide hemmen den Insulineffekt auf die Glykogensynthese, woraus eine Aufrechterhaltung der Hyperglykämie resultiert (Taylor et al. 2005). Eine Anpassung der Ernährung des Patienten muss erfolgen und parenterale Ernährung sollte nach Möglichkeit vermieden werden (Lanier und Pasternak 2009). Eine strikte Kontrolle der BZ-Konzentration verbessert zudem das Outcome maßgeblich (Nasraway 2006). Erst nach Ausschöpfung dieser Optionen sollte eine Therapie mittels Insulin erfolgen (Van den Berghe, Wouters et al. 2003). Um Phasen der Hypoglykämie zu minimieren, erfolgt die Dosierung nach einem festem Schema. Die Dosis wird dem Grad der Hyperglykämie proportional angepasst (Mizock 2003). Hypoglykämie ist eine häufige Komplikation der IIT (Mizock 2003). Van den Berghe et al. untersuchten, dass unter einer IIT 5% der Patienten eine Hypoglykämie aufwiesen (Van den Berghe et al. 2003). Brunkhorst et al. beschreiben ein Auftreten der Hypoglykämie mit

BZ-Konzentrationen unter oder gleich 40 mg/dl und damit verbundene erhöhte Morbidität und Mortalität bei 17% der Patienten unter IIT (Brunkenhorst et al. 2008).

## 1.6 Weitere Risikofaktoren

Neben einer erhöhten Blutglukosekonzentration bestimmen weitere Faktoren den Krankheitsverlauf und führen zu einer erhöhten postoperativen Infektionsrate. Neben Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht beeinflussen Alkohol- und Nikotinkonsum, Körpergewicht und das Vorhandensein von Begleiterkrankungen das postoperative Outcome.

Ältere Patienten leiden nach größeren operativen Eingriffen häufiger an Komplikationen wie Nachblutungen, Nahtdehiszenzen, Thrombosen und Wundinfektionen. Eine postoperative Wundinfektion führt bei >65 jährigen Patienten viermal häufiger zum Tode als bei jüngeren Patienten und verlängert die Krankenhausverweildauer signifikant (Kaye et al. 2009).

Alkoholranke Patienten weisen eine deutlich erhöhte perioperative Komplikationsrate auf. Insbesondere das Risiko für die Entwicklung postoperativer Infektionen ist um das zwei- bis fünffache erhöht, woraus eine Verlängerung der intensivstationären und stationären Behandlungszeit resultiert (Spies et al. 1999).

Rauchen ist ebenfalls mit einer erhöhten Infektionswahrscheinlichkeit assoziiert (McCrea et al. 1994), die unter anderem durch eine Suppression der inflammatorischen Abwehrreaktion bedingt ist (Meuronen et al. 2008).

Übergewichtige Patienten weisen in allen Altersgruppen erhöhte postoperative Entzündungsparameter auf. Das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen ist erhöht. (Visser et al. 1999). Patienten mit Body Mass Index-Werten (BMI)  $>35 \text{ kg/m}^2$  weisen deutlich längere Operationsdauern auf (Khandanpour et al. 2009). Daraus resultieren verlängerte Krankenhausverweildauern. Patel et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Komplikationsrate an Patienten mit elektiven Wirbelsäulenoperationen. 14% der Patienten mit einem BMI größer oder gleich  $25 \text{ kg/m}^2$ , 20% mit einem Wert von größer oder gleich  $30 \text{ kg/m}^2$  und 36% mit BMI-Werten um  $40 \text{ kg/m}^2$  hatten eine signifikant erhöhte Rate an Komplikationen. Es handelte sich um Wundinfektionen, kardiovaskuläre Komplikationen, Pneumonie und verlängerte Intubationszeiten.

Internistische Vorerkrankungen stellen einen weiteren Risikofaktor für postoperative Komplikationen dar (Rädle 2007). Lebererkrankungen führen auch in der modernen Chirurgie zu lebensbedrohlichen Komplikationen, wie Infektionen, weshalb Indikation und Nutzen einer Operation vor elektiven Eingriffen sorgfältig abgewogen werden müssen (Rädle et al. 2007). Ein guter Index zur Abschätzung des individuellen operativen Risikos, der den Komorbiditäten der Patienten Rechnung trägt, ist die Einteilung der American Society of Anesthesiologists (ASA). Für die Einteilung gilt:

- ASA I: Normaler, gesunder Patient;
- ASA II: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung;
- ASA III: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung;
- ASA IV: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt;
- ASA V: moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird;
- ASA VI: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden.

Patienten der ASA-Klassen III und IV entwickeln signifikant häufiger postoperativ Wundinfektionen als Patienten der ASA-Klassen I und II (Woodfield et al. 2007).

## **1.7 Plasmazytokine**

Plasmazytokine wie  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 und IL-10 sind Mediatoren im Immunsystem. Man unterscheidet pro- und antiinflammatorische Komponenten (Engelmann et al. 2006).

### **1.7.1 Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-6**

$\text{TNF}\alpha$  und IL-6 gehören zur Gruppe der proinflammatorischen Zytokine (Engelmann et al. 2006).  $\text{TNF}\alpha$  wird von Zellen des Immunsystems, darunter Makrophagen und  $\text{CD4}^+$ T-Zellen, aber auch von Astrozyten und glatten Muskelzellen gebildet. Die Rezeptoren für  $\text{TNF}\alpha$  sitzen beinahe auf allen Zellarten, außer auf Erythrozyten. Dadurch besitzt dieses Zytokin ein breites Wirkspektrum (Thomas et al. 1998).  $\text{TNF}\alpha$  dient als ein früher Entzündungsmediator. Die Konzentrationen von  $\text{TNF}\alpha$  können besonders bei Infektionskrankheiten und bei

Immunreaktionen des Körpers gegen diese, wie bei Harnwegsinfektionen oder Sepsis, deutlich erhöht sein (Simpson et al. 2000; Engelmann et al. 2006).

IL-6 kann von verschiedenen Zellgruppen wie Makrophagen, Fibroblasten und Mastzellen bei Entzündungen und Gewebeschädigungen synthetisiert werden. IL-6 hat sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften (Tilg et al. 1994; Atreya et al. 2000). Unter anderem stimuliert es die B-Zell-Funktion, führt zur Auslösung der Produktion von Akut-Phase-Proteinen und Fieber (Thomas et al. 1998). Erhöhte Plasmaspiegel dieses Zytokins können Ausdruck einer systemischen Entzündungsreaktion des Organismus oder Organschädigungen sein. Dabei korreliert eine persistierende, erhöhte IL-6-Konzentration mit einer schlechten Prognose bei intensivpflichtigen Patienten, die an (Multi-)Organversagen leiden (Simpson et al. 2000; Lekkou et al. 2003).

### **1.7.2 Interleukin-10**

IL-10 stellt in einer Entzündungsreaktion eine antiinflammatorische Komponente dar (Volk et al. 2002; Engelmann et al. 2006). Induziert wird dessen Produktion durch inflammatorische Zytokine wie  $\text{TNF}\alpha$ , aber auch durch Stressmediatoren wie Katecholaminen und Steroiden (Thomas et al. 1998). IL-10 kann von Monozyten und Makrophagen, T-Helfer-2-Zellen (Th-2-Zellen) und B-Zellen produziert werden (Volk et al. 2002). Es trägt zur Regulation der Immunantwort durch Inhibierung der Zytokinsynthese von Th-1-Zellen und der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in Monozyten bei (Bühling et al. 2000). Weiterhin stimuliert es die Freisetzung anderer antiinflammatorischer Mediatoren. Es verhindert somit eine überschießende Immunantwort. Persistierend hohe IL-10-Konzentrationen im Blutplasma können auf eine systemische Immunsuppression hinweisen (Thomas et al. 1998; Lekkou et al. 2003).

In der Intensivmedizin können die Konzentrationen von  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 und IL-10 zusammenhängend betrachtet Hinweise auf Infektionsverläufe geben und zur Erstellung von Prognosen beitragen (Lekkou et al. 2003; Engelmann et al. 2006).

## **1.8 Regulation der Stress – Hyperglykämie durch Plasmazytokine**

Bei Patienten mit stressinduzierter Hyperglykämie kommt es zu einem starken Anstieg der proinflammatorischen Zytokine  $\text{TNF}\alpha$  und IL-6 (Gale et al. 2007), der die Entzündungsreaktion

im Organismus verstärkt (Esposito et al. 2002; Stentz et al. 2004; Engelmann et al. 2006). Ein darauffolgender Anstieg der IL-10-Konzentration peri- und postoperativ kann als Modulator der überschießenden proinflammatorischen Zytokine betrachtet werden (Kato et al. 1998). Es ist ein Versuch des Organismus, das Gleichgewicht der Immunparameter wieder herzustellen und eine überschießende Entzündungsreaktion zu vermeiden (Kato et al. 1998). Ein erhöhter Spiegel von IL-10 über einen langen Zeitraum ist, besonders bei chirurgischen Patienten, mit infektiösen Komplikationen assoziiert (Sander et al. 2002). Bei überschießenden Abwehrreaktionen erfüllen die Zytokine keine Schutzfunktion mehr. Sie erschöpfen den Organismus und beginnen körpereigene Zellen zu schädigen (Van der Voort et al. 2006). Dies kann je nach Schwere der Schädigung zu Multiorganversagen und zum Tode führen (Simpson et al. 2000, Engelmann et al. 2006).

## 2 Fragestellung

Sowohl das Auftreten intraoperativer Hyperglykämien als auch eine Imbalance der Plasmazytokine gelten als Risikofaktoren für postoperative Infektionen und führen zu längeren Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten (Engelmann et al. 2006; Ceriello et al. 2007). Bislang veröffentlichte Studien greifen diese Thematik nur für ein bestimmtes Patientenkollektiv auf, wie Patienten mit Diabetes mellitus oder Patienten mit bestimmten operativen Eingriffen (Zerr et al. 1997; Van den Berghe et al. 2001). Der Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie auf das Auftreten einer postoperativen Infektion für ein breites Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Risikofaktoren und Operationen ist bisher unklar. Insbesondere bei ASA III und IV Patienten, die definitionsgemäß über zusätzliche Risikofaktoren verfügen, steigt die postoperative Infektionsrate exponentiell und verschlechtert sich das Outcome (Woodfield et al. 2007). Insbesondere bei diesem Patientenkollektiv sind zusätzliche Erkenntnisse über den Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie auf die immunologische Balance von besonderer Bedeutung, um die erhöhte postoperative Infektionsrate reduzieren zu können.

Ziel dieser Arbeit war daher die Untersuchung folgender Fragen:

1. Steigert eine intraoperative Hyperglykämie bei Patienten der ASA-Klassen III und IV die Wahrscheinlichkeit, postoperativ Infektionen zu entwickeln?
2. Welchen Einfluss haben intraoperative Blutglukosekonzentrationen auf die Plasmazytokine TNF $\alpha$ , IL-6 sowie IL-10 beziehungsweise auf die Immunantwort des Organismus?
3. Welchen Zusammenhang gibt es zwischen den Verläufen der Plasmazytokine TNF $\alpha$ , IL-6 sowie IL-10 und der Wahrscheinlichkeit, postoperativ Infektionen zu entwickeln?

### 3 Materialien

#### 3.1 Verwendete Geräte zur Blutentnahme

Verwendete Materialien	Produktbezeichnung	Firma
Blutentnahme-Röhrchen: EDTA, Heparin	BD-Vacutainer	Becton Dickinson & Company, 2004, Bd, UK
Butterfly	Butterfly-21	Venisystems, Irland
Vakuumsystem	Vacutainer Brand, Direct Draw Adapter	Becton Dickinson Vacutainer Systems, USA
Vakuumverbindungssystem	Vacutainer Luer Adapter	Becton Dickinson & Company, 2004, Bd, UK

#### 3.2 Verwendete Materialien zur Bestimmung der Plasmazytokine

Plasmazytokin	Probenbehandlung	Menge	Lagerung
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Heparin-Plasma	100 $\mu$ l, zusätzlich 100 $\mu$ l Probenüberschuss	Bei -80 °C
<b>IL-6</b>	EDTA-Plasma	100 $\mu$ l	Ein Tag bei 2 bis 8 °C oder 6 Monate bei -80 °C.
<b>IL-10</b>	Heparin-Plasma	100 $\mu$ l	Ein Tag bei 2 bis 8 °C oder 6 Monate bei -80 °C.

<b>Reagenzien/Materialien für TNF<math>\alpha</math>, im Testkit enthalten</b>	<b>Erläuterung</b>
LNF1	TNF $\alpha$ -Teströhrchen – enthalten Polystyrol-Kugeln beschichtet mit monoklonalen Anti-TNF $\alpha$ -AK
LNF2	TNF $\alpha$ -Reagenz-Modul – enthält TNF $\alpha$ -AK (polyklonal), konjugiert mit alkalischer Phosphatase (mit Konservierungsmittel) – gebrauchsfertig
LNFL, LNFH	TNF $\alpha$ -Kalibratoren – Sollwerte im Barcode gespeichert in zwei Konzentrationen, humane Serum-Matrix (mit Konservierungsmitteln), lyophilisiert

<b>Reagenzien / Materialien für IL-6, im Testkit enthalten</b>	<b>Erläuterung</b>
L6P1	IL-6-Teströhrchen – enthalten Polystyrol-Kugeln die mit AK gegen monoklonales Anti-IL-6 beschichtet sind
L6PA, L6PB	IL-6-Reagenz-Container – L6PA enthält gepufferte Proteinmatrix – L6PB enthält IL-6-AK (polyklonal), konjugiert mit alkalischer Phosphatase
L6PL, L6PH	IL-6-Kalibratoren – Sollwerte im Barcode gespeichert in zwei Konzentrationen, humane Serum-Matrix (mit Konservierungsmitteln), lyophilisiert

<b>Reagenzien / Materialien für IL-10, im Testkit enthalten</b>	<b>Erläuterung</b>
LXP1	IL-10-Teströhrchen – enthalten Polystyrol-Kugeln die mit AK gegen monoklonales Anti-IL-10 beschichtet sind
LXP	IL-10-Reagenz-Container
LXC1, LXC2	IL-10-Kalibratoren – Sollwerte im Barcode gespeichert in zwei Konzentrationen, humane Serum-Matrix (mit Konservierungsmitteln), lyophilisiert

<b>Außerdem erforderlich für TNF<math>\alpha</math>, IL-6, IL-10</b>	<b>Erläuterung</b>
LSUB X	Chemilumineszenz-Substratmodul – gebrauchsfertig
LPWS 2	Waschmodul – Konzentrat
LKPM	Reinigungsmodul
LPMS	Reinigungslösung
LCH 1-99	Probenträger – barcodiert, wiederverwendbar
LSCP	Probenröhrchen – Einweg DPC Biermann GmbH, A Siemens Company, Deutschland
Destilliertes oder entionisiertes Wasser	
Mikroliterpipetten mit Kunststoffspitzen	Eppendorf AG, Deutschland
Immulate-Gerät	DPC Biermann GmbH, A Siemens Company, Deutschland

### **3.3 Verwendete Software**

Medvision, Medvision AG, Deutschland.

Medlinq, Medlinq Softwaresysteme GmbH, Deutschland.

SPSS-Programm für statistische Auswertungen, Version 15.0, SPSS Inc., USA.

SAS zur Durchführung der Brunner Analyse, Version 9.1.3., SAS Institute GmbH, Deutschland.

## 4 Methodik

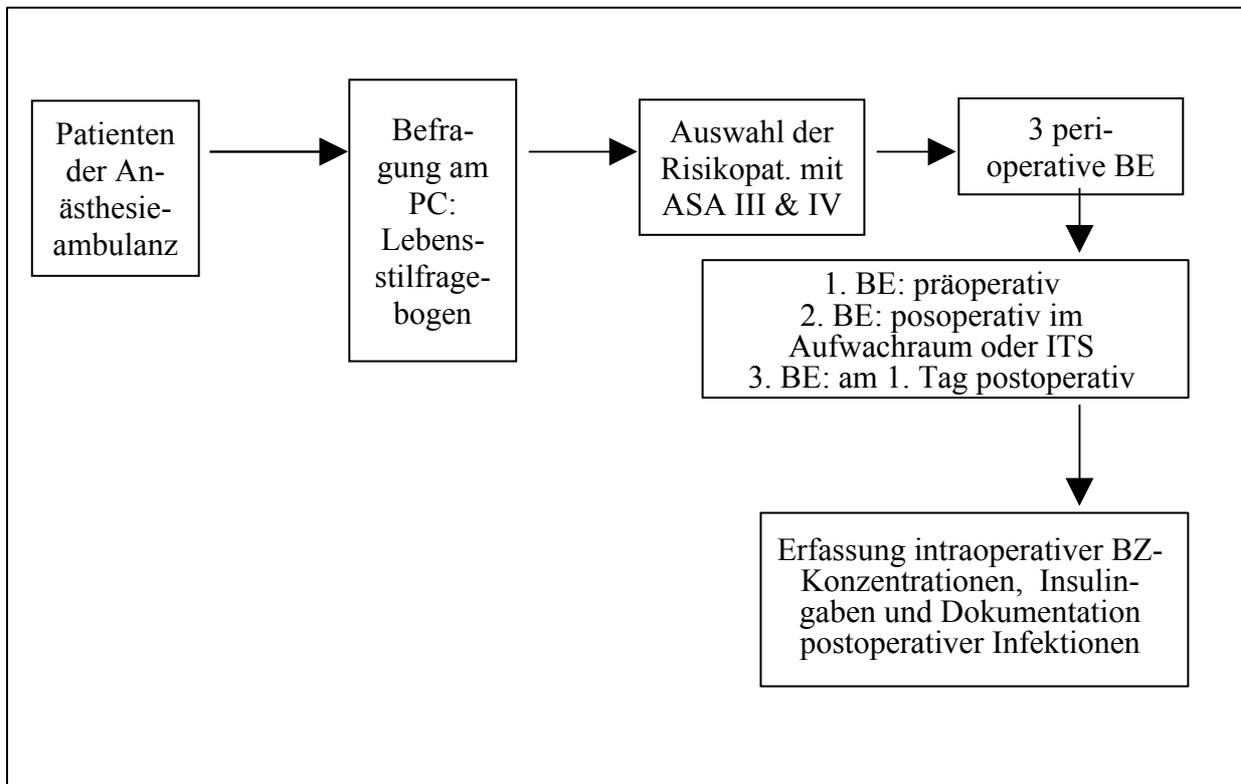
### 4.1 Studie

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

### 4.2 Studiendesign

Der Einschluss erfolgte in den Anästhesieambulanzen am CCM und CVK. Nach Ihrer mündlichen und schriftlichen Zustimmung wurden die Patienten pseudonymisiert und anhand eines computergestützten Fragebogens zu möglichen Vorerkrankungen und ihrem Lebensstil befragt. Im Studiendesign (**Abbildung 1**) sind Auswahl der Risikopatienten und Zeitpunkte der Blutentnahmen (BE) schematisch dargestellt.

**Abbildung 1:** Studiendesign



Nur Risikopatienten mit einem ASA-Score  $\geq$ III wurden unter Berücksichtigung der weiteren Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Zur Ermittlung Ihres Immunstatus erfolgten perioperativ drei Blutentnahmen.

#### **4.2.1 Einschlusskriterien**

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

#### **4.2.2 Ausschlusskriterien**

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

### **4.3 Studienprotokoll**

#### **4.3.1 Studieneinschluss**

Den Patienten wurde nach der Aufnahme in der Anästhesieambulanz von Studienärzten die Teilnahme an der Studie angeboten. Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten über den Inhalt der Studie sowie den Datenschutz aufgeklärt. Nach der mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen.

### 4.3.2 Computerfragebogen zum Lebensstil

Die Studienteilnehmer teilten im Fragebogen Basisangaben zu Geschlecht (m/w), Alter (Jahre) und BMI (in kg/m<sup>2</sup>) mit. Weiterhin gaben die Patienten Auskunft über ihren Lebensstil, was Fragen zu ihrem Alkohol- und Nikotinkonsum beinhaltete.

Der Charité-Algorithmus wurde angewendet, um umfassende Angaben über den Alkoholkonsum der Patienten zu erhalten (Sander et al. 2006). Der standardisierte Fragebogen Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) diente hierbei der Erfassung von riskantem Alkoholkonsum (Saunders et al. 1993), während anamnestiche Daten aus dem Fragebogen der Erfassung des Nikotinkonsums dienten.

Der AUDIT (Saunders et al. 1993) besteht aus 10 Fragen mit je fünf Antwortmöglichkeiten. Diese werden mit 0 bis 4 Punkten bewertet, so dass eine maximale Punktzahl von 40 erreicht werden kann. Die Fragen sind im Einzelnen:

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

Eine Punktzahl von  $\geq 8$  bei Männern und  $\geq 5$  bei Frauen weist auf einen schädigenden Alkoholkonsum hin. Der Parameter Alkohol wurde bei Erreichen dieser Punktzahl als positiv bewertet.

Raucher wurden durch die Frage: „Rauchen Sie zur Zeit?“ als positiv ermittelt. Insgesamt gab es maximal 111 multiple choice Fragen zum Lebensstil der Patienten. Weitere Fragen behandelten Themenkomplexe wie Komorbiditäten, Schmerzverhalten, Wohlbefinden, sozialer Status, Familienstand, Schlafverhalten, Ernährung und Sport. Alle Antworten bezüglich der Themenkomplexe im Fragebogen sind Eigenangaben der Patienten. Die Beantwortung der Fragen am Computer erfolgte teilweise in der Anästhesieambulanz der Anästhesiologie, an den jeweiligen Standorten oder direkt auf den Stationen.

#### **4.3.3 Art der Operationen**

Patienten folgender Fachabteilungen wurden in die Studie eingeschlossen: Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Hals-Nasen-Ohren- beziehungsweise Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Urologie, Gynäkologie oder Traumatologie.

#### **4.3.4 Blutabnahmeprotokoll**

Es erfolgten drei Blutentnahmen mit einer Menge von jeweils ca. 20 ml venösen Blutes zur Untersuchung der immunologischen Parameter im perioperativen Verlauf. Die erste Blutentnahme (BE) erfolgte unmittelbar vor Narkoseeinleitung. Nach Operationsende erfolgte die zweite BE. Die dritte und letzte BE für die Studie erfolgte am ersten postoperativen Tag zwischen 8 und 10 Uhr auf der Station.

#### **4.3.5 Bestimmung der Blutglukosekonzentration und Insulingaben**

Eine retrospektive Analyse der Anästhesiologie-Protokolle im Programm Medlinq-Easy-Anästhesie (Version 4.6), eine Structured Query Language-Datenbank (SQL-Datenbank) in der Narkoseprotokolle gespeichert vorliegen, ermöglichte die Verwendung intraoperativ dokumentierter Blutglukosekonzentrationen und Insulingaben.

Für jeden Patienten wurde der Median der Blutglukosekonzentrationen, der aus bis zu sechs intraoperativ dokumentierten Werten ermittelt wurde, angegeben. Dieser Wert wird im Folgenden als MedianBZ bezeichnet. Die Einteilung der Patienten erfolgte retrospektiv in zwei

Gruppen: die Normoglykämiegruppe mit BZ-Konzentrationen  $<140$  mg/dl und die Hyperglykämiegruppe mit BZ-Konzentrationen  $\geq 140$  mg/dl. Die Einteilung der Gruppen resultierte nach Abwägung unterschiedlicher BZ-Richtwerte. Van den Berghe et al. gaben BZ-Werte zwischen 80-110 mg/dl an (Van den Berghe 2001), die von anderen mit dem Risiko einer Hypoglykämie als unerreichbar oder riskant angesehen werden (Finney et al. 2003, Bochicchio et al. 2005, Smith et al. 2005, Collier et al. 2005, Gale et al. 2007). Die Festlegung der Gruppen in dieser Studie lehnt sich an aus unserer Sicht sichere Richtwerte von Gale et al. und Bochicchio et al. an (Bochicchio et al. 2005, Gale et al. 2007).

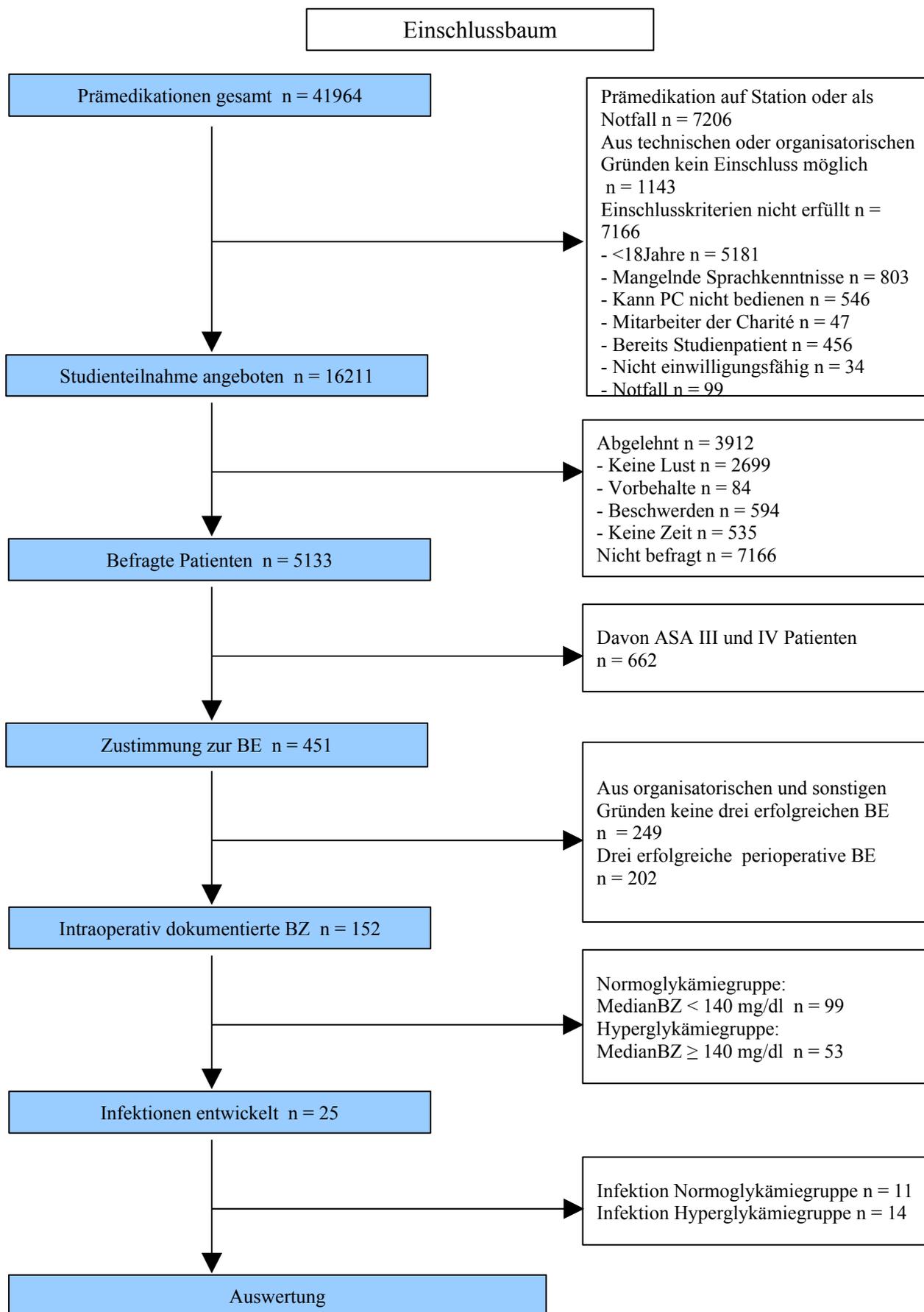
#### **4.3.6 Erfassung von Diabetikern**

Alle Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus, wurden mittels des medizinischen Dokumentationssystem Medvision erfasst.

#### **4.4 Studienzeitraum und Einschlussbaum**

Von Januar 2006 bis August 2007 wurden 202 Patienten eingeschlossen. 152 Datensätze konnten bearbeitet werden. Für die restlichen 50 Patienten waren die Datensätze unvollständig.

**Abbildung 2:** Einschlussbaum für den Zeitraum Mai 2006 - August 2007.



## 4.5 Plasmazytokine

Die Bestimmung der Plasmazytokine erfolgte in den Laboren des Instituts für medizinische Immunologie, CCM und wurde gemäß der jeweiligen Verfahrensanweisung des Instituts (wie im Gespräch festgelegt) durchgeführt.

### a) **Verfahrensanweisung zur Durchführung der Bestimmung von TNF $\alpha$ mittels IMMULITE**

#### Untersuchungsmethode

Das Prinzip der TNF $\alpha$ -Quantifizierung ist ein Festphasen-Sandwich-Chemilumineszenz-Immunoassay, mit einer Festphase aus mit spezifischen monoklonalen Anti-TNF $\alpha$ -Antikörpern (Anti-TNF $\alpha$ -AK) einer Maus beschichteten Polystyrolkugeln. Hinzugegeben werden TNF $\alpha$  aus der zu untersuchenden Patientenprobe und ein mit alkalischer Phosphatase markierter polyklonaler Anti-TNF $\alpha$ -Antikörper eines Kaninchens. Eine Komplexbildung erfolgt nach sechzigminütiger Inkubation bei 37 °C. Nach spezieller Waschung, Zugabe des Chemilumineszenz-Substrats PPD (3-Phosphoryloxy-Phenyl-1,2-Dioxetane) und zehnminütiger Inkubation wird die Lichtemission gemessen, die der Konzentration von TNF $\alpha$  in den Proben direkt proportional ist.

#### Durchführung der Untersuchung

Das Reagenzmodul in das Reagenzienkarussell stellen, dieses in das entsprechende Gerät einsetzen und die vorher angebrachten Barcodes einlesen lassen. Patientenproben in die Proberöhrchen überführen (mindestens 100 $\mu$ l Probenüberschuss) und mit Probeträger in die Ladestation stellen. Ein oder mehrere Teströhrchen (bis zu fünf) in beliebiger Reihenfolge hinter den Probeträger stellen und Messung starten.

Die Bekanntgabe der Messergebnisse erfolgte schriftlich. Der Normbereich definierte sich über Konzentrationen <4 pg/ml.

**b) Verfahrensanweisung zur Durchführung der Bestimmung von IL-6 mittels IMMULITE**

Untersuchungsmethode

Der IL-6-IMMULITE- Test ist ein sequentieller immunometrischer Assay.

Durchführung der Untersuchung

Das Reagenzmodul in das Reagenzienkarussell stellen und in das entsprechende Gerät einsetzen. Die vorher angebrachten Barcodes einlesen lassen und Patientenproben in Proberöhrchen überführen (mindestens 100µl Probenüberschuss). Diese mit Probenträger in die Ladestation stellen. Ein oder mehrere Teströhrchen (bis zu fünf) in beliebiger Reihenfolge hinter den Probeträger stellen und Messung starten.

Die Bekanntgabe der Messergebnisse erfolgte schriftlich. Der Normbereich definierte sich über Konzentrationen <5 pg/ml.

**c) Verfahrensanweisung zur Durchführung der Bestimmung von IL-10 mittels IMMULITE**

Untersuchungsmethode

Der IL-10-IMMULITE- Test ist ein sequentieller immunometrischer Assay.

Durchführung der Untersuchung

Die Untersuchung wird entsprechend IL-6 durchgeführt.

#### **4.6 Dokumentation des weiteren Verlaufs und von Infektionen**

Dokumentation und Auswertung der peri- und postoperativen Krankheitsverläufe erfolgten mittels Durchsicht der Patientenakten und des Datenverarbeitungsprogramms Medvision.

Postoperative Infektionen wurden anhand der CDC-Kriterien (Center of Disease Control-Kriterien, Garner et al. 1991) und Kriterien der SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (Levy et al. 2003) diagnostiziert.

Dazu zählen:

- postoperative Wundinfektionen
- Infektionen der unteren Atemwege
- nosokomiale Pneumonie mit Diagnoseerhebung anhand der HAP-Kriterien (Hospital-Acquired Pneumonia, American Thoracic Society-Guidelines 2005)
- Sepsis (Diagnoseerhebung nach Kriterien der International Sepsis Definitions Conference (Levy et al. 2003))
- Harnwegsinfektionen

## 4.7 Definitionen der perioperativen Infektionen

### a) Postoperative Wundinfektionen

Nach Definition nosokomialer Infektionen gemäß CDC-Kriterien (Garner et al. 1991) gilt:

#### Postoperative oberflächliche Wundinfektion

Eine Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die nur Haut oder subkutanes Gewebe mit einbezieht, muss mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllen:

- eitrige Sekretion aus oberflächlicher Inzision
- kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe von der oberflächlichen Inzision
- eines der folgenden Anzeichen: Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit, lokalisierte Schwellung, Rötung oder Überwärmung, und Chirurg öffnet die oberflächliche Inzision bewusst. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht beim Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur von der oberflächlichen Inzision
- Diagnose des behandelnden Arztes.

#### Postoperative tiefe Wundinfektion

Eine Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die mit dieser in Verbindung steht und sich über Faszienschicht und Muskelgewebe erstreckt, muss mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllen:

- eitrige Sekretion aus der Tiefe der Inzision, aber nicht aus dem operierten Organ

beziehungsweise der Körperhöhle, da solche Infektionen dann zur Kategorie „Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet“ gehören würden

- spontan oder vom Chirurgen bewusst geöffnet, wenn der Patient mindestens eines der nachfolgenden Symptome hat: Fieber ( $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), lokalisierter Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit. Dieses Kriterium gilt jedoch nicht bei Vorliegen einer negativen mikrobiologischen Kultur aus der Tiefe der Inzision
- Abszess oder sonstige Zeichen der Infektion, die tieferen Schichten betreffend, sind bei der klinischen Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich
- Diagnose des behandelnden Arztes.

#### Infektion von Organen und Körperhöhlen im Operationsgebiet

Eine Infektion innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, die mit dieser in Verbindung steht und Organe oder Körperhöhlen erfasst, muss mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllen:

- eitrige Sekretion aus einer Drainage, die Zugang zu dem Organ beziehungsweise der Körperhöhle im Operationsgebiet hat
- kultureller Nachweis von Erregern aus einem aseptisch entnommenen Wundsekret oder Gewebe aus einem Organ beziehungsweise der Körperhöhle im Operationsgebiet
- Abszesse oder sonstiges Zeichen einer Infektion des Organs beziehungsweise der Körperhöhle im Operationsgebiet sind bei klinischer Untersuchung, während der erneuten Operation, bei der histopathologischen Untersuchung oder bei radiologischen Untersuchungen ersichtlich
- Diagnose des behandelnden Arztes.

#### **b) Infektion der unteren Atemwege**

Nach der Definitionen nosokomialer Infektionen nach CDC-Kriterien (Garner et al. 1991) gilt:

#### Pneumonie (klinisch definierte Pneumonie)

Mindestens eines der folgenden Zeichen lässt sich wiederholt bei Röntgenuntersuchungen des Thorax nachweisen:

- neues oder progressives und persistierendes Infiltrat
- Verdichtung
- Kavernenbildung

- Leukozytose (Leukozyten  $\geq 12000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie (Leukozyten  $< 4000/\text{mm}^3$ )
- Fieber  $> 38^\circ\text{C}$  ohne andere Ursache
- neues Auftreten von eitrigem Sputum/Trachealsekret
- neuer oder zunehmender Husten oder Dyspnoe oder Tachypnoe
- Rasselgeräusche oder bronchiales Atemgeräusch.

#### Bronchitis, Tracheobronchitis, Tracheitis ohne Diagnose einer Pneumonie

Bronchitis, Tracheobronchitis, Tracheitis ohne Diagnose einer Pneumonie müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllen:

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

und mindestens eins der folgenden Kriterien:

- kultureller Nachweis von Erregern aus Trachealsekret oder bronchoalveolärer Lavage
- positiver Antigennachweis in relevanten Atemwegssekreten.

#### **c) Sepsis**

Die Definition ist nach den Kriterien der SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference aufgeführt (Levy et al. 2003).

#### Allgemeine Symptome (SIRS, systemic inflammatory response syndrome)

- Fieber (Kerntemperatur  $> 38,8^\circ\text{C}$ )
- Hypothermie (Kerntemperatur  $< 36^\circ\text{C}$ )
- Herzfrequenz  $> 90$  Schläge/min oder  $> 2$  SD (Standardabweichung) über Altersnorm
- Tachypnoe  $> 30$  Atemzüge/min
- akut beeinträchtigter mentaler Status
- Ödeme oder positive Flüssigkeitsbilanz (20 ml/kg in 24 Stunden)
- Hyperglykämie (BZ  $> 110$  mg/dl) ohne Diabetes

### Inflammatorische Parameter

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

### Hämodynamische Parameter

- arterielle Hypotension: systolischer arterieller Druck (SAP)  $<90$  mmHg oder mittlerer arterieller Druck (MAP)  $<70$  mmHg oder Druckabfall  $>40$  mmHg oder  $>2$  SD unter Altersnormwert
- gemischt-venöse  $\text{SO}_2$   $>70\%$
- Herzindex  $>3,5$  l/min/m<sup>2</sup>

### Organdysfunktion

- arterielle Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$   $<300$ )
- akute Oligurie (Diurese  $<0,5$  ml/kg/h oder  $<45$  ml in 2 h), Kreatininanstieg (0,5 mg/dl)
- Gerinnungsstörungen (International Normalised Ratio (INR)  $>1,5$  oder aPTT  $>60$  s)
- Thrombopenie (Thrombozyten  $<100000/\mu\text{l}$ )
- Ileus (fehlende Darmgeräusche)
- Hyperbilirubinämie ( $>4$  mg/dl)

### Parameter der Gewebepfusion

- Laktatämie ( $>3$  mmol/l)
- verminderte Kapillarperfusion oder marmorierte Haut

#### **d) Harnwegsinfektion**

Die Harnwegsinfektion muss einem der folgenden Kriterien entsprechen:

- Fieber ( $>38$  °C)
- Harndrang
- erhöhte Miktionsfrequenz
- Dysurie
- suprapubischen Missempfindungen

und eine Urinkultur  $\geq 10^5$  Kolonien/ml Urin mit nicht mehr als zwei Spezies von Mikroorganismen, oder zwei der folgenden Anzeichen aufweisen:

- Fieber ( $>38$  °C)
- Harndrang
- erhöhte Miktionsfrequenz
- Dysurie
- suprapubischen Missempfindungen

und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Harnstreifen für Leukozytenesterase und/oder Nitrat positiv
- Pyurie ( $\geq 10$  Leukozyten/ $\text{mm}^3$  oder  $>3$  Leukozyten/Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung im nicht-zentrifugierten Urin)
- bei Gramfärbung einer nicht-zentrifugierten Urinprobe Nachweis von Mikroorganismen
- zwei Urinkulturen mit wiederholter Isolierung des gleichen Uropathogens mit  $>10^2$  Kolonien/ml Urin im Katheterurin
- Urinkultur mit  $<10$  Kolonien/ml Urin einzelner Uropathogene bei Patienten, die mit der entsprechenden antimikrobiellen Therapie behandelt werden
- Diagnose des Arztes
- Arzt beginnt mit entsprechender antimikrobieller Therapie.

#### 4.8 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. P. Martus) der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zur Analyse wurden die Programme SPSS (Version 15.0) und SAS (Version 9.13) verwendet: Für Vergleiche von metrischen Variablen in unabhängigen Gruppen wurde der Mann-Whitney-Test angewendet. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurden kategoriale Daten verglichen. Um den Verlauf der immunologischen Parameter über den gesamten Beobachtungszeitraum in Betracht zu ziehen, wurde zusätzlich die nichtparametrische, multivariate Analyse für longitudinale Daten nach Brunner durchgeführt (Brunner und Langer 1999). Gemäß den statistischen Standards wurde ein Niveau von  $p < 0,05$  als signifikant gewertet und in den Ergebnissen mit einem Sternchen (\*) gekennzeichnet.

## 5 Ergebnisse

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

### 5.1 Basischarakteristika

Die Gruppen unterschieden sich in den Basischarakteristika signifikant in BMI und Insulingaben (**Tabelle 1**). Die übrigen Parameter unterschieden sich zwischen Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe nicht signifikant. Weiterhin zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich Operationsart und Operationsdauer (**Tabelle 2**).

Im Vergleich der Gruppen bestanden signifikante Unterschiede für das Vorhandensein von Komorbiditäten bei Hypertonie und Lebererkrankung (**Tabelle 3**). In der Hyperglykämiegruppe waren beide Parameter signifikant häufiger. Für weitere Komorbiditäten bestanden keine signifikante Unterschiede.

**Tabelle 1:** Allgemeine Basischarakteristika

Parameter	Normoglykämiegruppe (n=99)	Hyperglykämiegruppe (n=53)	p
Geschlecht (m/w)	64/35	34/19	0,95
Alter (in Jahren)	64±11	65±11	0,72
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	25±4	28±4	*<0,01
Diabetiker	25 (25%)	17 (32%)	0,37
Insulingabe (intraop)	2 (2%)	25 (47%)	*<0,01
Insulindosis (IE)	6±1	18±14	0,19
Alkohol (AUDIT)	5 (5%)	2 (4%)	0,71
Rauchen	19 (19%)	5 (9%)	0,11

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

**Tabelle 2:** Operationsarten

Parameter	Normoglykämiegruppe (n=99)	Hyperglykämiegruppe (n=53)	p
Operationsarten			<b>*&lt;0,02</b>
Leber-OP	11 (11%)	18 (34%)	0,19
Pankreas-OP	11 (11%)	4 (8%)	0,07
Gastrointestinal-OP	18 (18%)	12 (23%)	0,27
Kopf-Hals-OP	8 (8%)	4 (8%)	0,24
Uro-Genital-OP	11 (11%)	4 (8%)	0,07
Traumatologische-OP	9 (9%)	1 (2%)	<b>*&lt;0,01</b>
Kleinere OP	17 (17%)	8 (15%)	0,13
Sonstige OP	30 (17%)	10 (15%)	0,13
OP-Dauer (Minuten)	211±105	267±113	<b>*&lt;0,01</b>

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

**Tabelle 3:** Komorbiditäten

Parameter	Normoglykämiegruppe (n=99)	Hyperglykämiegruppe (n=53)	p
Bluthochdruck	36 (36%)	30 (57%)	<b>*&lt;0,01</b>
Fettstoffwechsel	15 (15%)	6 (11%)	0,67
Magen	11 (11%)	7 (13%)	0,53
Ulcus	7 (7%)	3 (6%)	0,85
Darm	19 (19%)	13 (25%)	0,25
Schilddrüse	12 (12%)	7 (13%)	0,66
Nerven	6 (6%)	3 (6%)	0,95
Migräne	3 (3%)	1 (2%)	0,74
Depression	7 (7%)	2 (4%)	0,49
Skelett	32 (32%)	16 (30%)	0,87
Rücken	26 (18%)	10 (13%)	0,47
Gelenke	18 (18%)	7 (13%)	0,58
Allergien	16 (16%)	7 (13%)	0,81
Lebererkrankung	13 (13%)	17 (32%)	<b>*&lt;0,01</b>
Leberzirrhose	2 (2%)	1 (2%)	0,97
Krebs	49 (49%)	24 (45%)	0,91

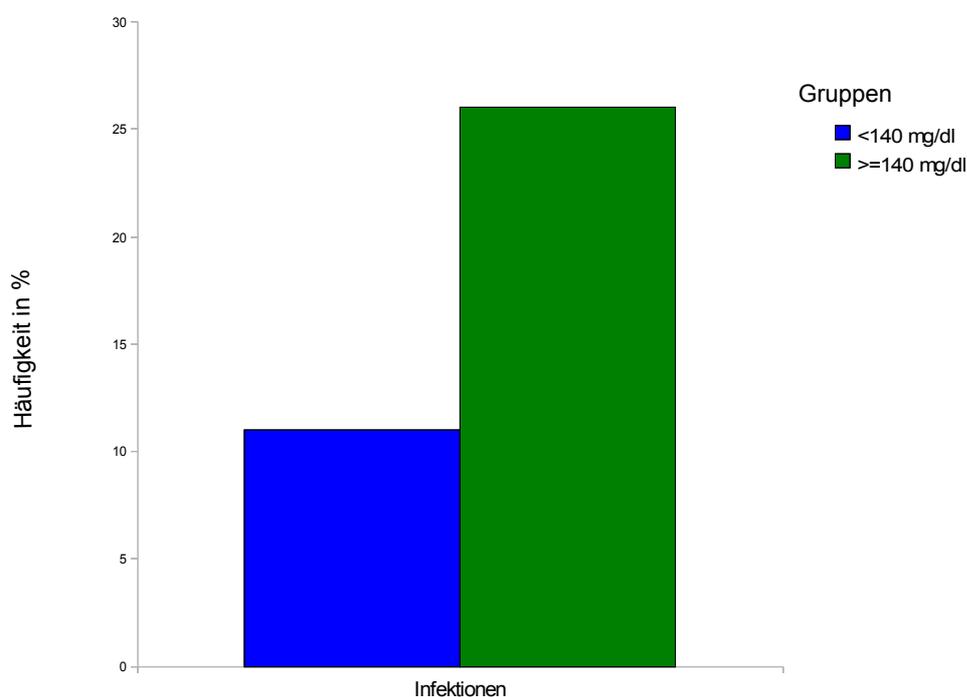
Häufigkeit (%) (Mehrfachantworten waren möglich), n=Patientenanzahl, Chi-Quadrat-Test, p=Signifikanz zwischen den Gruppen, \*p<0,05 ist signifikant.

## 5.2 Postoperatives Outcome

### 5.2.1 Infektionen

Patienten aus der Hyperglykämiegruppe entwickelten postoperativ signifikant häufiger Infektionen im Vergleich zu Patienten der Normoglykämiegruppe (Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,01$ ) (**Abbildung 3**). In der Normoglykämiegruppe traten bei 11 von 99 Patienten (11 %) postoperativ Infektionen auf, in der Hyperglykämiegruppe entwickelten 14 von 53 Patienten (26 %) Infektionen.

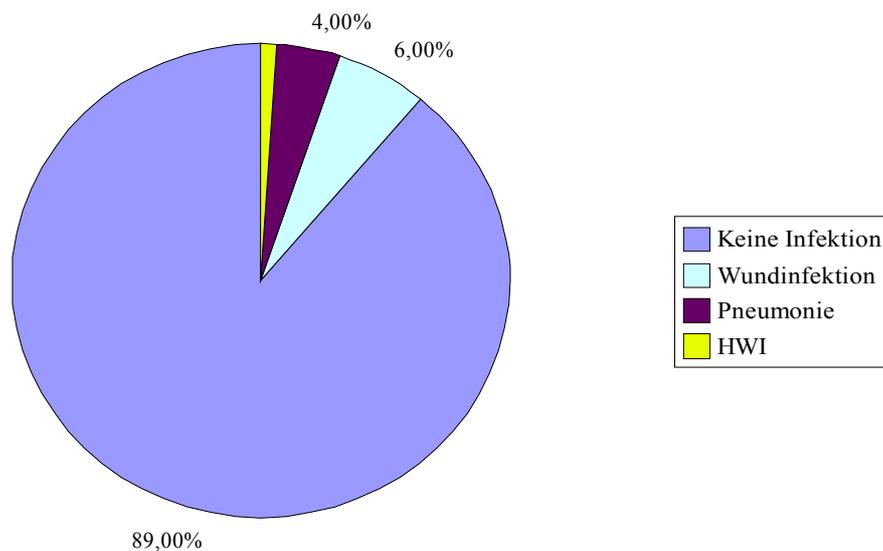
**Abbildung 3:** Postoperative Infektionen (in %) in den beiden Patientengruppen.



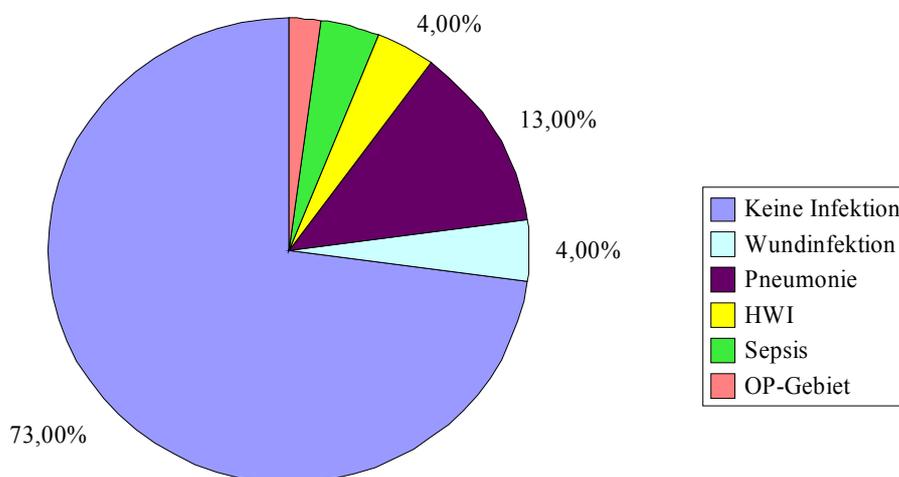
### 5.2.2 Infektionsarten

Die Infektionen setzten sich wie folgt zusammen: in der Normoglykämiegruppe entwickelten 6 Patienten (6 %) eine Wundinfektion, 4 Patienten (4 %) eine Pneumonie und 1 Patient (1%) eine Harnwegsinfektion (HWI). 88 Patienten (89 %) hatten in dieser Gruppe keine Infektion (**Abbildung 4**). Im Vergleich dazu entwickelten in der Hyperglykämiegruppe 7 Patienten (13%) eine Pneumonie. Jeweils 2 Patienten (4 %) erkrankten postoperativ an Wund- und Harnwegsinfektionen und an Sepsis. Ein Patient (2 %) entwickelte eine Infektion im Operationsgebiet und 39 Patienten (73 %) hatten keine Infektion (**Abbildung 5**).

**Abbildung 4:** Infektionen (in %) der Normoglykämiegruppe.



**Abbildung 5:** Infektionen (in %) der Hyperglykämiegruppe.



### 5.2.3 Intraoperative Blutglukosekonzentration und postoperative Infektionen

In der binär logistischen Regression wurden die Risikofaktoren Blutglukosekonzentration, Alter und Geschlecht auf die Entwicklung postoperativer Infektionen hin untersucht (**Tabelle 4**).

**Tabelle 4:** Binär logistische Regression (n=152)

Variable	p	Odds ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall (CI) für OR
Alter	0,22	1,028	0,983 - 1,074
Geschlecht	0,89	0,941	0,376 - 2,357
MedianBZ	<b>*&lt;0,02</b>	2,85	1,181 - 6,866

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

Eine Blutglukosekonzentration von größer oder gleich 140 mg/dl birgt, verglichen mit BZ-Konzentration von kleiner 140 mg/dl, ein erhöhtes Risiko einer postoperativen Infektionsentwicklung. Patienten aus der Hyperglykämiegruppe hatten ein 2,8-fach erhöhtes Risiko (OR 2,8; CI 1,2 - 6,9) an postoperativen Infektionen zu erkranken. Dieses Risiko ändert sich durch zusätzliche Adjustierung für BMI, Alkohol und Rauchen (**Tabelle 5**).

**Tabelle 5:** Binär logistische Regression (n=83)

Variable	p	Odds ratio (OR)	95%-Konfidenzintervall (CI) für OR
Alter	0,16	1,058	0,977 - 1,146
Geschlecht	0,60	1,523	0,310 - 7,474
MedianBZ	<b>*&lt;0,05</b>	3,882	1,007 - 14,970
BMI	0,17	0,877	0,725 - 1,061
Rauchen	0,37	0,296	0,020 - 4,450
Alkohol	<b>*&lt;0,02</b>	13,260	1,590 - 110,604

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

Patienten der Hyperglykämiegruppe hatten nach Einbeziehung der Parameter BMI, Alkoholkonsum und Rauchen im Vergleich zur Normoglykämiegruppe, ein 3,9-fach erhöhtes Risiko (OR 3,9; CI 1,0 - 15,0) eine postoperative Infektion zu entwickeln. Das größte Risiko einer postoperativen Infektionsentwicklung mit einem Anstieg um das 13,2-fache (OR 13,2; CI 1,6 - 110,6) hatten Patienten mit riskantem Alkoholkonsum.

### 5.2.4 Dauer der stationären Behandlung und Mortalität

Krankenhausverweildauer, Behandlungsdauer auf der Intensivstation und Mortalität im Vergleich zwischen Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe sind in **Tabelle 6** aufgeführt.

**Tabelle 6:** Krankenhausverweildauer, Behandlung auf der Intensivstation (ITS) und Mortalität

Parameter	Normoglykämiegruppe	Hyperglykämiegruppe	p
	(n=99)	(n=53)	
Krankenhausverweildauer (Tage)	19±14	28±23	*<0,01
ITS-Behandlung (Tage)	2±11	6±11	*<0,01
Todesfälle	1	4	*<0,04

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

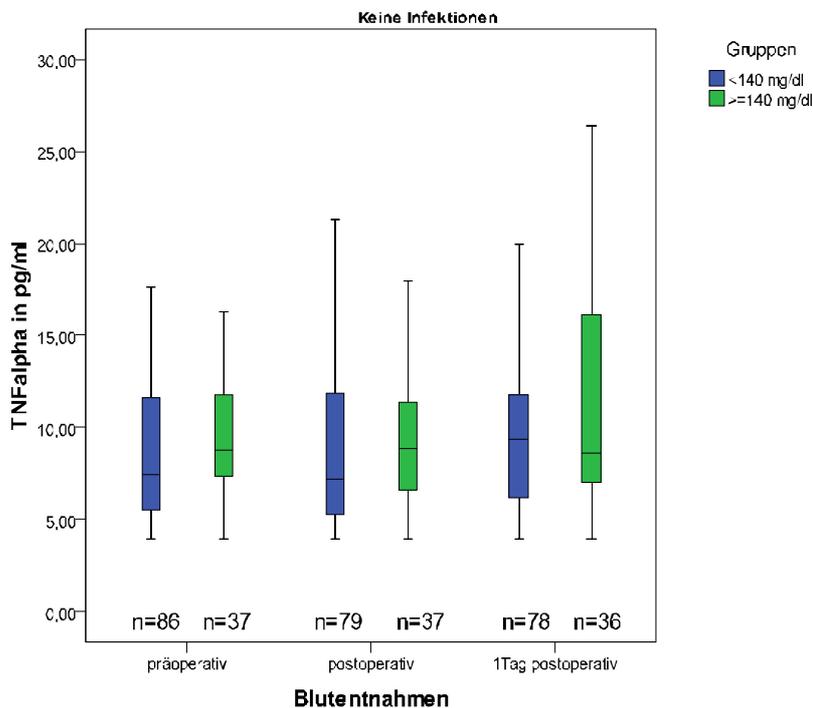
In der Hyperglykämiegruppe waren Krankenhausverweildauer und Behandlungsdauer auf der Intensivstation signifikant länger und die Mortalität signifikant höher als in der Normoglykämiegruppe.

## 5.3 Immunologische Parameter

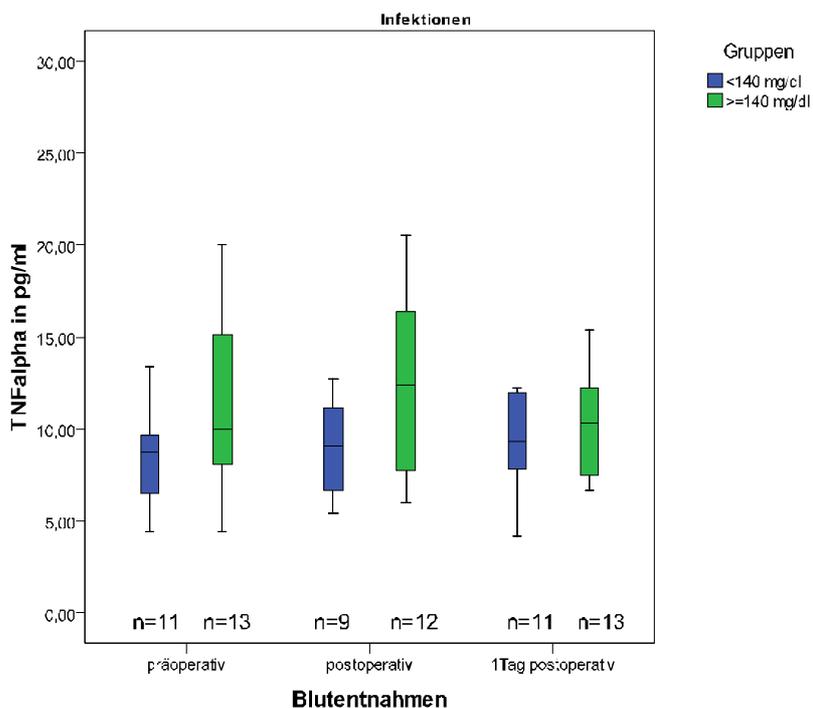
### 5.3.1 TNF $\alpha$

Zur Verlaufsdarstellung der TNF $\alpha$ -Konzentration bei Patienten ohne und mit Entwicklung einer Infektion und zum Nachweis möglicher Unterschiede zwischen Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe, wurden die Ergebnisse zu den drei Blutentnahmezeitpunkten untersucht. Die Ergebnisse für Patienten ohne Infektion (**Abbildung 6**) und mit Entwicklung einer Infektion (**Abbildung 7**) sind dargestellt. Die Ergebnisse der Brunner Analyse für TNF $\alpha$  sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

**Abbildung 6:** TNF $\alpha$ -Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die keine Infektion entwickelten.



**Abbildung 7:** TNF $\alpha$ -Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die eine Infektion entwickelten.



**Tabelle 7:** Ergebnis der Brunner Analyse für TNF $\alpha$  gesamt, für die Gruppen ohne und mit Entwicklung einer Infektion.

<b>p</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>T</b>	<b>AT</b>
gesamt	0,11	0,1	0,13	-
ohne Infektion	0,15	-	*<0,02	0,67
mit Infektion	0,28	-	0,57	0,48

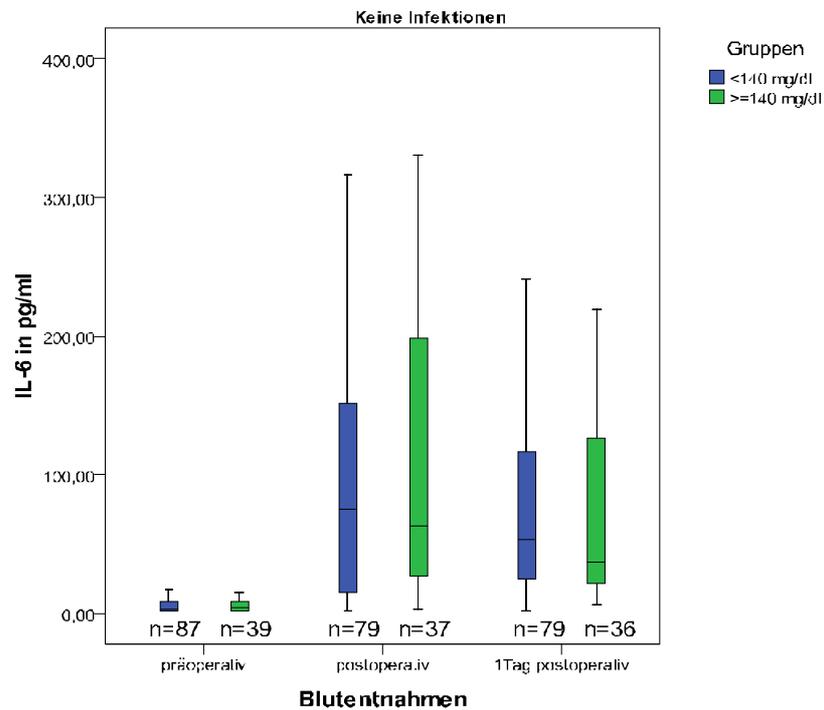
A=Unterschied zwischen den Gruppen, B=Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit Infektionen, T=Unterschied im zeitlichen Verlauf, AT=Unterschied zwischen Zeit versus Gruppe. p=Signifikanz zwischen den Gruppen, \*p<0,05 ist signifikant.

Für die TNF $\alpha$ -Konzentration konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe ermittelt werden. Mittels Brunner Analyse konnten weder signifikante Unterschiede im Verlauf zwischen der Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe, noch zwischen Patienten ohne beziehungsweise mit Entwicklung einer Infektion festgestellt werden. Bezüglich des perioperativen Zeitverlaufs ergaben sich für TNF $\alpha$  signifikante Unterschiede für Patienten ohne Entwicklung einer Infektion ( $p \leq 0,02$ ).

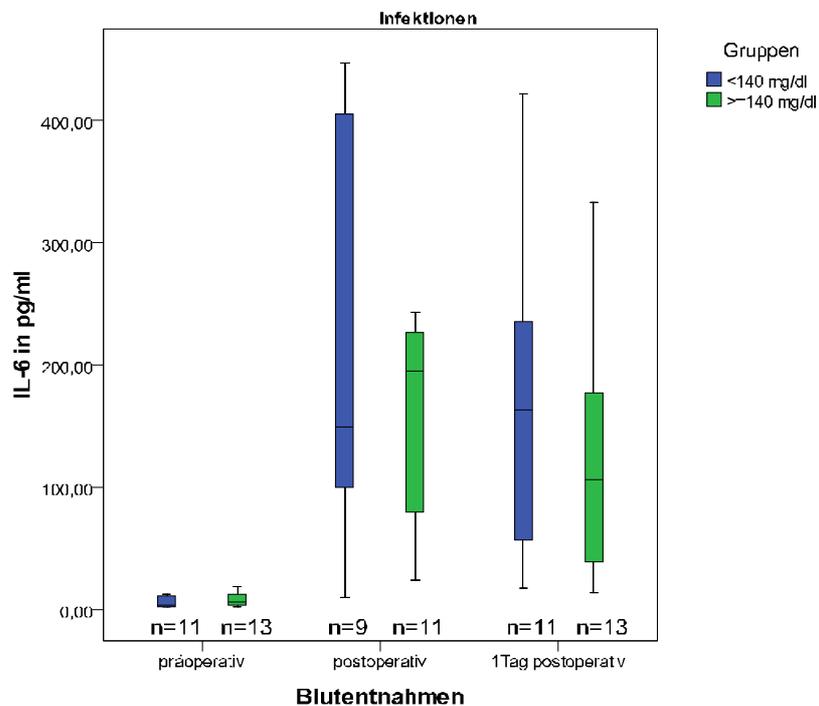
### 5.3.2 IL-6

Zur Verläufsdarstellung der IL-6-Konzentration bei Patienten ohne beziehungsweise mit Entwicklung einer Infektion und zum Nachweis möglicher Unterschiede zwischen Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe, wurden die Ergebnisse zu den drei Blutentnahmezeitpunkten untersucht. Es sind Ergebnisse für Patienten ohne Infektion (**Abbildung 8**) und mit Entwicklung einer Infektion (**Abbildung 9**) dargestellt. In **Tabelle 8** sind die Ergebnisse der Brunner Analyse für IL-6 zusammengefasst.

**Abbildung 8:** IL-6-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die keine Infektion entwickelten.



**Abbildung 9:** IL-6-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die eine Infektion entwickelten.



**Tabelle 8:** Ergebnis der Brunner Analyse für IL-6 gesamt, für die Gruppen ohne und mit Entwicklung einer Infektion.

p	A	B	T	AT
gesamt	0,56	*<0,01	*<0,01	-
ohne Infektion	0,61	-	*<0,01	0,35
mit Infektion	0,83	-	*<0,01	0,56

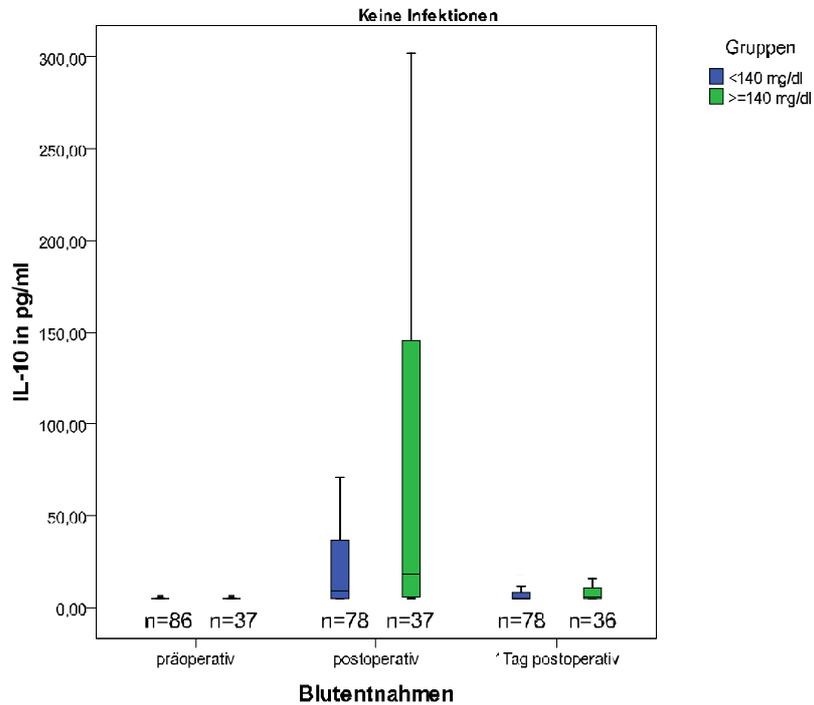
A=Unterschied zwischen den Gruppen, B=Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit Infektionen, T=Unterschied im zeitlichen Verlauf, AT=Unterschied zwischen Zeit versus Gruppe. p=Signifikanz zwischen den Gruppen, \*p<0,05 ist signifikant.

Die IL-6-Konzentration war zum Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme, im Vergleich zu Werten der ersten Blutentnahme, tendenziell höher. Die Konzentrationen fielen, mit Ausnahme bei Patienten der Normoglykämiegruppe mit Infektionsentwicklung, zum dritten Blutentnahmezeitpunkt wieder ab. Weiterhin lag die IL-6-Konzentration bei den Patienten, die eine Infektion entwickelten höher, als bei denen, ohne Infektion. Die Unterschiede zwischen der Normoglykämiegruppe im Vergleich zur Hyperglykämiegruppe waren jedoch nicht signifikant. Die Berechnung mittels Brunner Analyse war signifikant für Änderungen in den zeitlichen Verläufen für Patienten ohne und mit Entwicklung einer Infektion.

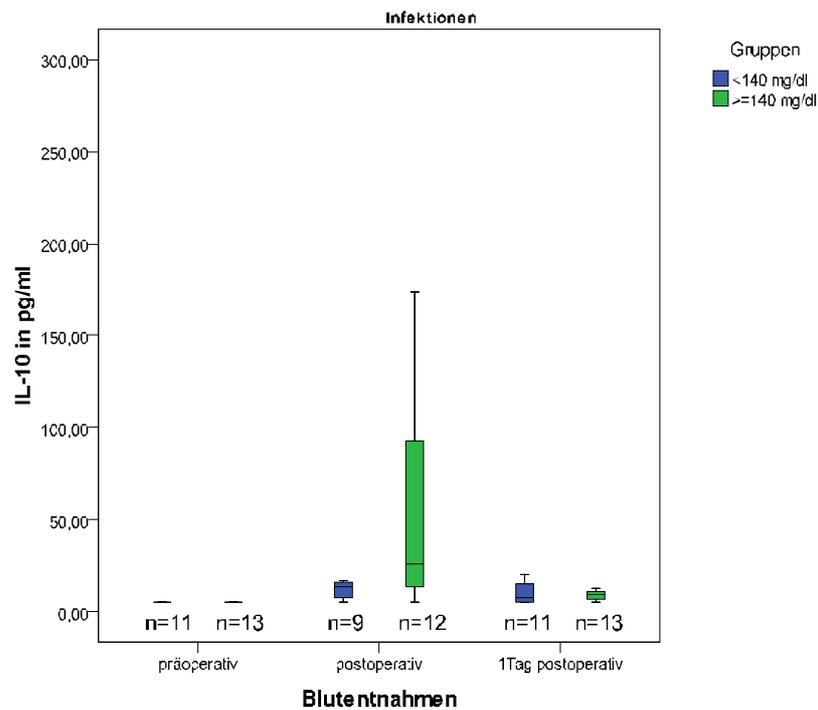
### 5.3.3 IL-10

Zur Darstellung der Verläufe der IL-10-Konzentration bei Patienten ohne beziehungsweise mit Entwicklung einer Infektion und zum Nachweis möglicher Unterschiede zwischen Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe, wurden die Ergebnisse zu den drei Blutentnahmezeitpunkten untersucht. Dargestellt sind die Ergebnisse für Patienten ohne Infektion (**Abbildung 10**) und mit Entwicklung einer Infektion (**Abbildung 11**). Die Ergebnisse der Brunner Analyse für IL-10 sind in **Tabelle 9** zusammengefasst.

**Abbildung 10:** IL-10-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die keine Infektion entwickelten.



**Abbildung 11:** IL-10-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die eine Infektion entwickelten.



**Tabelle 9:** Ergebnis der Brunner Analyse für IL-10 für die Gruppen ohne und mit Entwicklung einer Infektion.

<b>p</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>T</b>	<b>AT</b>
gesamt	<b>*&lt;0,01</b>	<b>*&lt;0,03</b>	<b>*&lt;0,01</b>	-
ohne Infektion	0,05	-	<b>*&lt;0,01</b>	0,15
mit Infektion	<b>*&lt;0,03</b>	-	<b>*&lt;0,01</b>	0,93

A=Unterschied zwischen den Gruppen, B=Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit Infektionen, T=Unterschied im zeitlichen Verlauf, AT=Unterschied zwischen Zeit versus Gruppe. p=Signifikanz zwischen den Gruppen, \*p<0,05 ist signifikant.

Die IL-10-Konzentrationen aller dargestellten Patientengruppen waren zum Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme am höchsten. Patienten aus der Hyperglykämiegruppe wiesen zum Zeitpunkt der zweiten Blutentnahme im Vergleich zur Normoglykämiegruppe eine signifikant höhere IL-10-Konzentration auf. Die Werte waren besonders zu den Blutentnahmezeitpunkten postoperativ und am ersten Tag postoperativ höher bei Patienten, die eine Infektion entwickelten im Vergleich zu Patienten ohne Infektion. Bezüglich der Unterschiede zwischen den Blutzuckergruppen ließen sich mittels Brunner Analyse signifikante Unterschiede für IL-10 bei Patienten mit Entwicklung einer Infektion nachweisen. Weiterhin waren die Unterschiede im zeitlichen Verlauf bei Patienten ohne und mit Entwicklung einer Infektion signifikant.

## 6 Diskussion

Mit dieser Studie konnte erstmalig für nicht kardiochirurgische Patienten gezeigt werden, dass Patienten mit einer intraoperativen Hyperglykämie im Vergleich zu normoglykämien Patienten signifikant häufiger postoperative Infektionen entwickelten. Diese Patienten wiesen eine längere Krankenhausverweildauer, längere Aufenthalte auf der Intensivstation und eine höhere Mortalität auf.

Eine Beeinflussung der Verläufe von Plasmazytokinen durch intraoperativ erhöhte Blutglukosewerte konnte für IL-10 nachgewiesen werden.

### 6.1 Ursache und Auswirkung der Hyperglykämie auf Infektionsrisiko und Infektionsart

Patienten der Risikoklassen ASA III und IV mit einer intraoperativen Hyperglykämie entwickelten signifikant häufiger postoperative Infektionen als intraoperativ normoglykämie Patienten. Bislang gibt es keine klinischen Studien, die den Einfluss einer intraoperativen Hyperglykämie in Zusammenhang mit postoperativ entwickelten Infektionen bei ASA III und IV Patienten mit unterschiedlichen elektiven Operationsarten untersucht haben.

Stressinduzierte Hyperglykämien sind bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen häufig. Dazu zählen Herzinfarkte, Traumata oder wie in dieser Studie untersucht, Operationen (Groeneveld et al. 2002). Anfangs bestand die Annahme, dass dieser Zustand physiologisch sei, um glukoseabhängige Systeme, wie das Gehirn, in Notsituationen mit Energie zu versorgen (Thorell et al. 2004). Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass selbst milde hyperglykämie Zustände für den Organismus potentiell toxisch sind und zu Schädigungen an Gehirn, Herz und anderen Organen führen können (Dandona et al. 2005).

Die Patienten wurden in zwei Hauptgruppen unterteilt: die Normoglykämiegruppe mit einem MedianBZ  $<140$  mg/dl und die Hyperglykämiegruppe mit einem MedianBZ  $\geq 140$  mg/dl. Der Grenzwert für den Blutglukosespiegel von 140 mg/dl richtete sich nach den Ergebnissen einer Studie von Gale et al., in der Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Patienten der traumatologischen Intensivstation durch Einhaltung von Blutglukosewerten unter 140 mg/dl signifikant gesenkt werden konnten (Gale et al. 2007). Die Gruppeneinteilung Normoglykämie- versus Hyperglykämiegruppe, sowie die Dokumentation der Insulingaben und Insulinmengen erfolgten

retrospektiv. Hierbei erhielten Patienten der Hyperglykämiegruppe signifikant häufiger Insulin, als Patienten der Normoglykämiegruppe. Hinsichtlich der erhaltenen Insulindosis ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen Infektionen oder verschlechtertem Outcome sind Diabetes mellitus, Alkohol, Rauchen, hoher BMI, hohes Alter und das Geschlecht (Theadom und Cropley 2006; Wacha 2007; Patel et al. 2007). Des Weiteren ist die Operationsart von Bedeutung (Spies et al. 2004; Wacha 2007).

Rauchen ist assoziiert mit einer erhöhten Infektionswahrscheinlichkeit, vor allem durch Inflammationsreaktionen in den kleinen Atemwegen (McCrea et al. 1994). In der vorliegenden Studie konnte kein Anstieg des Infektionsrisikos durch Rauchen nachgewiesen werden.

Ein erhöhter BMI ist mit längeren Operationsdauern, postoperativ schlechten Wundverhältnissen und thromboembolischen Komplikationen assoziiert (Rädle et al. 2007; Khandanpour et al. 2009). Diese Ergebnisse beziehen sich auf übergewichtige Patienten mit BMI-Werten  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Die WHO (World Health Organisation) sieht eine gefährliche Adipositas ab einem BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> an. In der vorliegenden Studie hatten Patienten der Hyperglykämiegruppe einen signifikant höheren BMI. Da der MedianBMI jedoch in beiden Gruppen unter einem Wert von 30 kg/m<sup>2</sup> lag, kann an dieser Stelle lediglich darauf hingewiesen werden, dass Patienten mit höheren BMI-Werten tendenziell höhere Blutglukosewerte und ein erhöhtes Risiko für Infektionen aufweisen.

Die Operationsart und Operationsdauer beeinflussen die postoperative Infektionswahrscheinlichkeit negativ (Culver et al. 1991; Medina et al. 1997). In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Patientengruppen signifikant in Art und Dauer der Operation. Eine Verschlechterung des Outcomes durch die Faktoren Operationsart und Operationsdauer kann nicht ausgeschlossen werden.

Mittels einer binären Regressionsanalyse wurden in der vorliegenden Arbeit mögliche Störfaktoren für den Risikofaktor Blutglukose untersucht. Erst wurden Blutglukosekonzentration, Alter und Geschlecht untersucht. Die Blutglukose birgt mit einer OR von 2,8 (95% CI (1,2 - 6,8)) ein deutlich erhöhtes Risiko, postoperativ Infektionen zu entwickeln. Nach Adjustierung der Analyse durch die Risikofaktoren BMI, Rauchen und Alkohol, stellte der Parameter Alkohol mit einer OR von 13,3 (95% CI (1,6 - 110,6)) das größte Risiko einer Entwicklung postoperativer Infektionen dar. Für die Blutglukose änderte sich das

Infektionsrisiko mit einer OR von 3,9 (95% CI (1,0 - 15,0)) nicht wesentlich. Die Adjustierung umfasste mit 83 Patienten eine kleinere Stichprobe als die vorangegangene Regression mit 152 Patienten. Die Gruppe um Spies et al. fand heraus, dass chronische Alkoholiker eine zwei- bis vierfach erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, Infektionen zu entwickeln. Unter anderem sind die Pneumonie-, Wundinfektions- und Sepsisrate erhöht (Spies et al. 1999). Ein stärkerer Einfluss des Parameters Alkohol gegenüber der Blutglukose könnte durch die Beeinflussung mehrerer Risikofaktoren untereinander und durch die geringere Fallzahl in der binären Regressionsanalyse begründet sein. Es gaben nur wenige Patienten (n=7 AUDIT positiv) einen schädlichen Alkoholkonsum an. Daher legt das Ergebnis nahe, dass trotz des Confounders Alkohol und trotz des Vorliegens weiterer Risikofaktoren, die Hyperglykämie eine postoperative Infektionsentwicklung negativ beeinflusst.

Internistische Komorbiditäten gelten als weitere Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen (Rädle 2007). Patienten mit akuten und instabilen Lebererkrankungen entwickeln postoperativ häufiger Infektionen und lebensbedrohliche Komplikationen (Rädle 2007). In dieser Studie wiesen hyperglykämie Patienten im Vergleich zu Patienten der Normoglykämiegruppe signifikant häufiger Lebererkrankungen auf. Da die Patienten die Komorbiditäten selbst angeben mussten und keine Informationen über Art und Dauer, zum Beispiel akut oder chronisch, bekannt sind, ist das Ergebnis kritisch zu bewerten. Außerdem spielt die genaue Angabe über die Lebererkrankung vermutlich eine untergeordnete Rolle, da alle Patienten aufgrund ihrer schweren Erkrankungen den ASA-Klassen III und IV zugeordnet wurden.

Patienten, die mit ASA III oder IV klassifiziert wurden und der Hyperglykämiegruppe angehörten, entwickelten in der vorliegenden Studie signifikant häufiger Infektionen, als Patienten mit intraoperativer Normoglykämie. Die Ursachen, warum Hyperglykämie eine Antwort auf Stress darstellt und warum eine Stress-Hyperglykämie zu erhöhter Infektionswahrscheinlichkeit führt, sind noch nicht genau bekannt. Glukose verschiebt das Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Komponenten des Immunsystems zugunsten der Entzündungsförderung (Dandona et al. 2005). Glukose führt auch zu nichtenzymatischen Glykosilierungen von Immunglobulinen und Zellüberladung mit Glukose (Liu et al. 1999; Van den Berghe 2004). Der natürliche Schutzmechanismus der Zellen durch Zytokine wird bei Stress auf diese Weise außer Kraft gesetzt und es erfolgt eine Schädigung durch Zucker (Van den Berghe 2004). Bochicchio et al. konnten zeigen, dass sich der Grad der Hyperglykämie proportional zum Grad der Schwere der vorangegangenen Operation, der

Erkrankung, oder dem Trauma verhält (Bochicchio et al. 2005). In der vorliegenden Studie entwickelten 26% der 53 Patienten aus der Hyperglykämiegruppe postoperativ Infektionen, im Vergleich zu 11% von 99 Patienten aus der Normoglykämiegruppe. Somit entwickelten perioperativ hyperglykämie Patienten signifikant häufiger Infektionen. Als Infektionsarten traten bei beiden Gruppen Wundinfektion, Pneumonie, Harnwegsinfektion und bei der Hyperglykämiegruppe zusätzlich Sepsis auf. Wundheilungsstörungen und Harnwegsinfektionen sind häufige Komplikationen bei Stress-Hyperglykämie (Gale et al. 2007). Es ist anzunehmen, dass Stress-Hyperglykämie besonders auf Intensivstationen assoziiert ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, Infektionen zu entwickeln (Yendamuri et al. 2003).

Infektionen und Wundheilungsstörungen als Folgen einer Stress-Hyperglykämie sind mit einem verlängerten Aufenthalt der Patienten auf Intensivstationen assoziiert (Vanhorebeek et al. 2007). Auch längere Operationsdauern erhöhen die Infektionsrate (Panknin 2005). In der vorliegenden Studie wurden Patienten der Hyperglykämiegruppe signifikant länger operiert und beatmet, verweilten länger auf der ITS und im Krankenhaus. Die Mortalität in dieser Gruppe war signifikant höher. Diese Ergebnisse stützen die Aussage, dass für Patienten mit erhöhten intraoperativen BZ-Konzentrationen ein schlechteres Outcome bezüglich Aufenthalt auf einer ITS, mehr Beatmungsstunden, längeren Operationen und höhere Mortalität zu erwarten ist.

## **6.2 Interventionsmaßnahmen, IIT**

Eine der wichtigsten Therapieoptionen zur Senkung postoperativer Infektionsraten und Verbesserung der Morbidität und Mortalität ist die Intensive Insulintherapie (IIT) (Lipshutz und Gropper 2009).

Eine IIT erfordert hohe Dosen Insulin und bedarf engmaschiger Kontrollen, um negative Auswirkungen wie Hypoglykämie und Hypokaliämie zu vermeiden (Nasraway 2006). Da Pathophysiologie und Nebenwirkungen des Insulins bei Stress-Hyperglykämie noch nicht eindeutig geklärt sind (Taylor et al. 2005; Nunnally et al. 2009), kann eine Schädigung des Organismus durch die Therapie nicht ausgeschlossen werden (Goldberg et al. 2004; Vanhorebeek et al. 2007).

Zirkulierende Glukose im Organismus verursacht Organschäden, die nicht durch Insulin, sondern durch Einhaltung der Normoglykämie verhindert werden können (Ellger et al. 2005). Laut Hansen et al. sollte man die entzündungshemmende Wirkung des Insulins ausnutzen (Hansen et

al. 2003, Thorell et al. 2004). Es wird diskutiert, ob Insulin in die Glukosefreisetzung der Leber eingreift und so eine überschießende Glukoneogenese verhindert (Taylor et al. 2005). Möglicherweise bewirken die antiinflammatorischen Effekte von Insulin indirekt eine Reduktion der Stress-Hyperglykämie (Jeschke et al. 2004). Die Gabe von Insulin bei hyperglykämischen Patienten der chirurgischen Intensivstationen bewirke laut Van den Berghe et al. eine Reduktion der Mortalität von bis zu 50%. Andere Vorteile, wie die Reduktion von Nierenversagen und Dialyse, Einsparung von Bluttransfusionen und Senkung der Häufigkeiten von Neuropathien werden postuliert (Van den Berghe et al. 2001; Mesotten et al. 2004; Lipshutz und Gropper 2009). In einer Langzeituntersuchung überprüften Ingels et al. die Auswirkungen einer IIT vier Jahren nach Aufenthalt auf einer ITS und verifizierten eine Reduktion der Morbidität bei chirurgischen Intensivpatienten (Ingels et al. 2006).

Einige Studien diskutieren, ob die guten Ergebnisse unter Intensiver Insulintherapie auf die damit verbundenen strengen BZ-Kontrollen zurückzuführen sind (Shulman et al. 2007). Auch Diabetiker könnten aufgrund strenger BZ-Kontrollen ein besseres Outcome erzielen (Gale et al. 2007). Eine Insulin-Behandlungen bei schwer kranken Patienten wäre demnach immer vorteilhaft, da sie die Überwachung des Patienten gewährleiste (Groeneveld et al. 2002). Van den Berghe sieht als ausschlaggebend nicht die Insulingabe, sondern die Einhaltung der Normoglykämie für Senkung von Morbidität und Mortalität bei chirurgischen Patienten auf Intensivstationen an (Van den Berghe 2004). In Untersuchungen mit diabetischen Patienten war durch eine IIT keine Verbesserung der Mortalität nachweisbar (Van den Berghe et al. 2006). Die Gruppe um Shulman beschreibt ebenfalls, dass intensivmedizinische Patienten mit konventionellen BZ-Kontrollen und -Regulationen entsprechend gute Ergebnisse erzielten wie die mit Insulin behandelten Patienten (Shulman et al. 2007). Bezüglich der Insulingabe, erhielten in der vorliegenden Studie signifikant mehr Patienten aus der Hyperglykämiegruppe intraoperativ Insulin und benötigten tendenziell auch höhere Dosen.

Beobachtungen dieser Studie sollen die Gewichtung einer intraoperativen Blutzuckererhöhung und die damit verbundenen Risiken aufzeigen. Die Ergebnisse verschiedener Studien über Therapieoptionen sollen verdeutlichen, dass es einer individuellen Anpassung an die Bedürfnisse der Patienten – zum Beispiel Schweregrad der Erkrankung, Vorliegen von Komorbiditäten und BMI – unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen bedarf. (Shulman et al. 2007; Nasraway 2007).

### 6.3 Plasmazytokine

Die Zytokine sind eine Gruppe von endogenen, immunmodulatorischen und inflammatorischen Proteinen, die besonders bei Immunreaktionen als Mediatoren fungieren (Gogos et al. 2000). Proinflammatorische Komponenten wie TNF $\alpha$  und IL-6 sind für effektive Reaktionen auf Infektionen im Körper essentiell (Gogos et al. 2000). Eine Entzündungsreaktion schützt den Organismus jedoch nur dann, wenn ein immunologisches Gleichgewicht besteht (Dandona et al. 2005). Eine exzessive Produktion proinflammatorischer Zytokine kann zu (Multi-)Organversagen führen (Gogos et al. 2000).

Die Konzentrationen von TNF $\alpha$  sind insbesondere bei Immunreaktionen des Körpers gegen Infektionskrankheiten deutlich erhöht (Simpson et al. 2000; Spittler et al. 2000; Engelmann et al. 2006). Es gab signifikante Konzentrationsanstiege im Verlauf der drei Blutentnahmen bei Patienten ohne Infektionsentwicklung, was bestärkt, dass ein stress-induzierender Vorgang, wie eine Operation, die Konzentrationen von TNF $\alpha$  im Verlauf erhöht. Zwischen den Blutzuckergruppen und im zeitlichen Verlauf für Patienten mit Infektion konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Blutzuckerkonzentration von  $\geq 140$  mg/dl führten nicht zu einem Anstieg der TNF $\alpha$ -Konzentration und die Ergebnisse lassen keine eindeutigen Aussagen zu unterschiedlichen proinflammatorischen Reaktionleistungen zwischen normo- und hyperglykämischen Patienten zu.

Die IL-6-Konzentrationen unterschieden sich zwischen Normoglykämie- und Hyperglykämiegruppe nicht signifikant, jedoch im zeitlichen Verlauf bei Patienten ohne und mit Infektion. Dies verdeutlicht, dass durch eine Operation, erkennbar erhöhte IL-6-Konzentrationen vorliegen. Weiterhin wiesen Patienten mit Infektion zum zweiten und dritten Zeitpunkt der Blutentnahme tendenziell höhere Konzentrationen des Parameters auf, als Patienten ohne Infektion. Die Ergebnisse sind Hinweis darauf, dass IL-6 ein Marker für das Vorhandensein einer Stresssituation und einer Infektionsentwicklung ist (Spittler et al. 2000). Das ein hoher Blutglukosespiegel einen Konzentrationsanstieg proinflammatorischer Immunparameter wie IL-6 bewirkt, konnte nicht nachgewiesen werden (Marfella et al. 2003).

IL-10 wirkt einer Entzündungsreaktion entgegen und fungiert so als Gegenspieler zu TNF $\alpha$  und IL-6. Diese Wirkung beruht unter anderem auf die Inhibierung der Synthese proinflammatorischer Plasmazytokine (Torre et al. 2000; Fumeaux 2002) und die Beeinflussung von Antigen-präsentierenden Zellen (Morel et al. 2002). Durch IL-10 versucht der Organismus, eine Immunantwort nach unten zu regulieren oder im Grenzbereich zu halten (Gogos et al.

2000). In dieser Studie waren IL-10-Konzentrationen der Normoglykämiepatienten zu allen drei Blutentnahmezeitpunkten signifikant niedriger als bei Patienten der Hyperglykämiegruppe. Zudem lagen die IL-10-Konzentrationen der Patienten mit Infektion postoperativ höher, als in der Gruppe ohne Infektion. Die zeitlichen Verläufe für IL-10 waren ebenfalls signifikant. Das bedeutet, dass IL-10 bei körperlichem Stress unter einer Operation erhöhte Konzentrationen aufweist. Nach Operationsende sollten sich die erhöhten IL-10-Plasmaspiegel wieder normalisieren. Unter BZ-Konzentrationen  $\geq 140$  mg/dl könnte eine erhöhte IL-10-Konzentration Hinweis auf erhöhte antiinflammatorische Reaktionsleistungen und Erschöpfung des Organismus sein. Die Ergebnisse stützen Beobachtungen anderer Studien, in denen Patienten mit postoperativ erhöhten IL-10-Konzentrationen häufiger Infektionen entwickelten (Glaser et al. 1991; Mandrekar et al. 1996; Reber et al. 1998).

Bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock finden sich insbesondere erhöhte Konzentrationen von  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 und IL-10 bei denen, die im Verlauf versterben (Gogos et al. 2000). Aufgrund der niedrigen Fallzahl und des kurzen Beobachtungszeitraumes konnten diese Beobachtung in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Dennoch scheinen postoperative Konzentrationsanstiege proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und die daraus resultierende IL-10-Antwort auf die Entwicklung einer Infektion hinzudeuten. Die Resultate der verschiedenen Studien sind sehr heterogen, so dass bisher noch keine Absolutwerte oder Richtwerte für die Plasmazytokine in der Stress-Hyperglykämie angegeben werden können. Die Werte bei den einzelnen Patienten variieren individuell (Gogos et al. 2000).

#### **6.4 Zeitliche Komponente**

Die Parameter variieren im zeitlichen Verlauf, weshalb der Bestimmungszeitpunkt mit berücksichtigt werden muss. Die Ergebnisse der meisten Publikationen stammen aus Studien an Intensivpatienten mit langer Liegedauer. Ein Vergleich mit den aktuellen Ergebnissen scheint daher schwierig (Van der Voort et al. 2006). Mizock beschreibt die Vorteile einer Normoglykämie oder niedrigerer Blutglukosekonzentrationen für Patienten ab einer intensivstationären Aufenthaltsdauer von mehr als fünf Tagen (Mizock 2003).

In einer Studie von Lekkou und Kollegen wurden signifikante Unterschiede in der Konzentration des Plasmazytokins  $\text{TNF}\alpha$  zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten am 13. und 17. Tag nach Entwicklung einer Infektion beschrieben. Für IL-6 wurden unterschiedliche Werte zwischen den Gruppen am dritten Tag nach Nachweis einer Infektion beobachtet und die IL-10-

Verläufe unterschieden sich am dritten, zehnten und 13. Tag. Bei den Überlebenden nahmen die Konzentrationen des IL-10 kontinuierlich ab (Lekkou et al. 2003). In der vorliegenden Studie führten wir die Bestimmung der Plasmazytokine nur bis zum ersten postoperativen Tag durch und können zu diesem Faktor keine Aussage machen. Konzentrationsanstiege der Plasmazytokine sind auch zu verschiedenen Zeitpunkten in der Phase von wenigen Stunden nach einer Operation zu erwarten. Das Plasmazytokin TNF $\alpha$  erreicht sein Konzentrationsmaximum nach zwei bis drei Stunden (Mesotten et al. 2002). Ein Konzentrationsmaximum des Zytokins IL-6 liegt bei abdominellen Eingriffen zwischen vier bis sechs Stunden, für Operationen an der Aorta hingegen zwischen vier bis 48 Stunden postoperativ (Reber et al. 1998). Das Maximum der IL-10-Plasmakonzentration kann jedoch zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ auftreten (Reber et al. 1998). Die Verläufe der Plasmazytokine lassen somit an verschiedenen Zeitpunkten zutreffende Aussagen über das Outcome zu (Van Dissel et al. 1998) und so können in dieser Studie zwischen den festgelegten Blutentnahmezeitpunkten sowohl intraoperativ, als auch postoperativ, Effekte verpasst worden sein.

## **6.5 Kritik und allgemeine Überlegungen**

Es handelt sich um eine klinisch prospektive Observationsstudie mit retrospektiver Datenanalyse. Die Fallzahl der Patienten im betrachteten Zeitraum war mit 152 Datensätzen relativ gering.

Ein weiterer Faktor war die Auswertung der angelegten Protokolle im medizinischen Dokumentationssystem Medvision und der Analyse der Anästhesiologie-Protokolle im Programm Medlinq-Easy-Anästhesie. Von den für die Studie in Frage kommenden und eingeschlossenen 202 Patienten, waren die Datensätze von 50 Patienten unvollständig und somit für diese Studie unbrauchbar.

Schwere und lange Krankheitsverläufe sind assoziiert mit schwerer Morbidität wie Infektionen und Organausfällen (Hansen et al. 2003; Mizock 2003). Hyperglykämie und Insulinresistenz sind bei schwer kranken Patienten in allen Altersgruppen häufig zu beobachten, wobei die Pathophysiologie noch nicht genau bekannt ist (Weekers et al. 2003; Collier et al. 2005; Langouche et al. 2007). In den Basischarakteristika hatten signifikant mehr hyperglykämie Patienten eine Lebererkrankung. Bei Patienten mit Lebererkrankungen kann eine kurzfristige oder dauerhafte postoperative Leberinsuffizienz auftreten, die mit Infektion und anderen postoperativen Komplikationen assoziiert ist (Rädle et al. 2007, Seehofer et al. 2007). So kann nicht nur die Stress-Hyperglykämie allein, sondern auch die Komorbidität das postoperative

Outcome beeinflussen. Die einzelnen Komorbiditätsarten im Fragebogen wurden von den Patienten selbstständig angegeben (ohne Kontrolle über die Richtigkeit der Angaben durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt). Trotz der Versicherung, dass die persönlichen Angaben pseudonymisiert werden, ist nicht auszuschließen, dass Studienteilnehmer die Fragen bezüglich Alkoholkonsum, Komorbidität und ähnliches unwissentlich oder aufgrund mangelnden Verständnisses falsch beantwortet haben. Die Fragen waren allgemeiner Art. Es wurde nicht nach dem genauen Krankheitsbild, oder dem zeitlichen Verlauf der Komorbidität gefragt, sondern lediglich, ob eine solche vorlag. So kann in dieser Studie nur angenommen werden, dass das Bestehen einer Komorbidität das Outcome verschlechtert.

Krinsley et al. beobachteten eine Assoziation zwischen schlechter Überlebenswahrscheinlichkeit von intensivmedizinischen Patienten und Hyperglykämien, unabhängig von Begleiterkrankungen (Krinsley 2007). Auch das Vorliegen eines Diabetes mellitus verändert dieses Ergebnis nicht (Gale et al. 2007). Wir haben durch das Einschlusskriterium ASA III oder IV versucht, Vergleiche der Gruppen und der Häufigkeiten von Infektionen zwischen Patienten mit ähnlichen Krankheitsgraden vorzunehmen. Inwiefern eine Hyperglykämie die Ursache für eine erhöhte Morbidität und Mortalität und nicht nur Symptom einer vorliegenden Erkrankung ist, bleibt in dieser Studie unklar. Kontrollierte und randomisierte Studien sind zur abschließenden Klärung dieser Frage notwendig (Goldberg et al. 2004; Sung et al. 2005).

Bislang wurde die Stress-Hyperglykämie fast ausschließlich bei kardiochirurgischen Patienten untersucht. Diese Studie untersucht Risikopatienten mit einem ASA-Score von III und IV, die sich unterschiedlichen Operation unterzogen. Es sollten Studien mit Patientinnen durchgeführt werden, da sie in den Beobachtungsgruppen weniger vertreten sind, obwohl sie stärker zur Entwicklung einer Stress-Hyperglykämie neigen (Sung et al. 2005). Für eine effektive Behandlung sollten Patienten mit möglichst vielen Angaben wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und weiteres als Ganzes erfasst werden (Fahy et al. 2009). So ließen sich genaue, vielleicht sogar variierende Grenzwerte für die einzelnen Patientengruppen bezüglich der Einhaltung von BZ-Grenzwerten, Betrachtung von Komorbiditäten, Deutung der Plasmazytokinkonzentrationen und gegebenenfalls Therapiemöglichkeiten festlegen (Krinsley 2007).

## 7 Zusammenfassung

Der Organismus antwortet auf operativen Stress mit einer intraoperativen Hyperglykämie, die das Risiko für postoperative Infektionen erhöht. Daneben beeinflussen die proinflammatorischen Plasmazytokine TNF $\alpha$  und IL-6, sowie das antiinflammatorische Plasmazytokin IL-10 die postoperative Infektionsrate, Morbidität und Mortalität. Hohe Konzentrationen der Plasmazytokine schädigen und erschöpfen den Organismus.

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses intraoperativer Blutglukosekonzentrationen auf die Plasmazytokine TNF $\alpha$ , IL-6 und IL-10 zum einen und auf die postoperative Infektionsrate bei Risikopatienten zum anderen.

Die Studie wurde als prospektive Observationsstudie konzipiert. 152 Patienten der Narkoserisikoklassen ASA III und IV mit elektiven Operationen wurden auf das Auftreten postoperativer Infektionen beobachtet, die mittels CDC-Kriterien erfasst wurden. Die Patienten wurden retrospektiv anhand des Median aller intraoperativ dokumentierten Blutglukosekonzentrationen in zwei Hauptgruppen unterteilt: Normoglykämiegruppe mit einer Blutglukosekonzentration  $<140$  mg/dl und Hyperglykämiegruppe mit einer Blutglukosekonzentration  $\geq 140$  mg/dl. Blutentnahmen präoperativ, postoperativ und am ersten Tag postoperativ dienten der Bestimmung von TNF $\alpha$ , IL-6 und IL-10.

Intraoperativ erhöhte Blutglukosekonzentrationen waren mit einer erhöhten postoperativen Infektionsrate assoziiert. Unabhängig von Faktoren wie Alter oder Geschlecht hatten Patienten der Hyperglykämiegruppe mit Blutglukosekonzentrationen  $\geq 140$  mg/dl im Vergleich zu normoglykämischen Patienten mit Blutglukosekonzentrationen  $<140$  mg/dl ein signifikant erhöhtes Risiko, postoperativ Infektionen zu entwickeln.

Ein Einfluss hoher Blutglukosekonzentrationen auf TNF $\alpha$  konnte nicht nachgewiesen werden. IL-6 konnte als Marker für das Vorhandensein einer Stresssituation und Infektionsentwicklung detektiert werden, jedoch ohne Einflussnahme durch eine intraoperative Hyperglykämie. Die IL-10-Konzentrationen waren bei Patienten der Hyperglykämiegruppe und bei Patienten, die eine Infektion entwickelten, signifikant erhöht. Eine erhöhte IL-10-Konzentration bei intraoperativer Hyperglykämie kann als Ausdruck erhöhter antiinflammatorischer Reaktionleistung und Erschöpfung des Organismus erachtet werden.

In der vorliegenden Studie sind intraoperativ hohe Blutzuckerkonzentrationen signifikant mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der postoperativen Infektionsentwicklung assoziiert. Weiterhin scheint eine intraoperative Hyperglykämie das immunologische Gleichgewicht zugunsten eines Anstiegs der IL-10-Konzentration zu beeinflussen und eine Schwächung des Organismus zu begünstigen. Die Folgen sind signifikant längere Aufenthalte auf der ITS und im Krankenhaus sowie eine signifikant höhere Mortalität, so dass eine Einhaltung intraoperativer Blutglukosekonzentrationen  $<140$  mg/dl empfehlenswert ist. Diese Ergebnisse stellen Verläufe dar, die als Grundlage für zukünftige Untersuchungen genutzt werden können.

## 8 Literaturverzeichnis

- Ammori JB, Sigakis M, Englesbe MJ, O'Reilly M, Pelletier SJ (2007): Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation, *J Surg Res* 140:227-33
- Atreya R, Mudter J, Finotto S, Müllberg J, Jostock T, Wirtz S, Schütz M, Bartsch B, Holtmann M, Becker C, Strand D, Czaja J, Schlaak JF, Lehr HA, Autschbach F, Schürmann G, Nishimoto N, Yoshizaki K, Ito H, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF (2000): Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo, *Nat Med* 6(5):583-8
- ATS/IDSA Guidelines Committee, Niederman MS, Craven DE (2006): *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173:133
- Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, Scalea TM (2005): Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients, *J Trauma* 58:921-4
- Bühling KJ, Lepenies J, Witt K: Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie, Jena 2000
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K (2008): Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis, *N Engl J Med* 358:125-39
- Brunner E, Langer F: Non-parametric variance analysis of longitudinal data, München, R Oldenburg 1999
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC (2001): Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview, *Stroke* 32:2426-32
- Ceriello A, Kumar S, Piconi L, Esposito K, Giugliano D (2007): Simultaneous control of hyperglycemia and oxidative stress normalizes endothelial function in type 1 diabetes, *Diabetes Care* 30(3):649-54

- Collier B, Diaz J, Forbes R, Morris J, May A, Guy J, Ozdas A, Dupont W, Miller R, Jensen G (2005): The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit, *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 29(5):353-8
- Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG, Banerjee SN, Edwards JR, Tolson JS, Henderson, TS (1991): Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System, *Am J Med*, 91(3B):152-7
- Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A (2005): Insulin infusion in acute illness, *J Clin Invest* 115(8):2069-72
- Decker D (2005): Abdominal Surgical Interventions: Local and Systemic Consequences for the Immune System - a Prospective Study on Elective Gastrointestinal Surgery, *Journal of Surgical Research* 126(1):12-18
- Edmond MB, Ober JF, Dawson JD, Weinbaum DL, Wenzel RP (1996): Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: natural history and attributable mortality, *Clin Infect Dis* 23(6):1234-9
- Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, Herijgers P, Mathieu C, Van den Berghe G (2006): Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin, *Diabetes* 55(4):1096-105
- Engelmann L, Petros S, Gundelach K, Wegscheider K (2006): The importance of 'second hit' for the course of sepsis-Die Bedeutung des "second hit" für den Sepsisverlauf, *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 43(3):189-201
- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D (2002): Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress, *Circulation* 106(16):2067-72
- Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB (2009): Perioperative glucose control: what is enough?, *Anesthesiology* 110(2):204-6
- Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW (2003): Glucose control and mortality in critically ill patients, *Jama* 290(15):2041-7

- Frankenfield DC, Omert LA, Badellino MM, Wiles CE, Bagley SM, Goodarzi S, Siegel JH (1994): Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients, *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 18(5):398-403
- Fumeaux T und Pugin J (2002): Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock, *Am J Respir Crit Care Med* 166:1475-82
- Gale SC, Sicoutris C, Reilly PM, Schwab CW, Gracias VH (2007): Poor Glycemic Control Is Associated with Increased Mortality in Critically Ill Trauma Patients, *The American Surgeon* 73:454-60
- Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM (2005): Intraoperative Hyperglycemia and Perioperative Outcomes in Cardiac Surgery Patients, *Mayo Foundation for Medical Education and Research* 80:862-6
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1991): CDC definitions for nosocomial infections 1988, *Z Arztl Fortbild (Jena)* 85(17):818-27
- Gastmeier P und Geffers C (2008): Nosokomiale Infektionen in Deutschland: Wie viele gibt es wirklich? Eine Schätzung für 2006, *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133:1111-5
- Geerlings SE und Hoepelman AI (1999): Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM), *FEMS Immunol Med Microbiol* 26(3-4):259-65
- Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J (1991): Septic shock: pathogenesis, *Lancet* 338(8769):732-6
- Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A (2000): Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options, *J Infect Dis* 181(1):176-80
- Goldberg PA, Sakharova OV, Barrett PW, Falko LN, Roussel MG, Bak L, Blake-Holmes D, Marieb NJ, Inzucchi SE (2004): Improving glycemic control in the cardiothoracic intensive care unit: clinical experience in two hospital settings, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18(6):690-7

- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia (2005), *Am J Respir Crit Care Med* 171(4):388-416
- Guillou PJ (1993): Biological variation in the development of sepsis after surgery or trauma, *Lancet* 342(8865):217-20
- Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G (2003): Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels, *J Clin Endocrinol Metab* 88(3):1082-8
- Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschop K, Hautmann H, Endres S, Toepfer M (2000): High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein, *Cytokine* 12(3):246-52
- Herwaldt LA (2006): A prospective study of outcomes, healthcare resource utilization, and costs associated with postoperative nosocomial infections, *Infect Control Hosp Epidemiol* 27(12):1291-8
- IMMULITE™ – Bedienungsanleitung, Richtlinien zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien SOP „Bedienung und Unterhalt von IMMULITE™“
- Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ, Van den Berghe G (2006): Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life, *Eur Heart J* 27(22):2716-24
- Inzucchi SE und Rosenstock J (2005): Counterpoint: Inpatient glucose management: a premature call to arms?, *Diabetes Care* 28(4):976-9
- Jeschke MG, Klein D, Herndon DN (2004): Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma, *Ann Surg* 239(4):553-60
- Johan Groeneveld AB, Beishuizen A, Visser FC (2002): Insulin: a wonder drug in the critically ill, *Crit Care* 6(2):102-5
- Khandanpour N, Armon MP, Foxall R, Meyer FJ (2009): The Effects of Increasing Obesity on Outcomes of Vascular Surgery, *Ann Vasc Surg* 23(3):310-6

- Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y (1998): Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery, *J Clin Anesth* 10(3):184-8
- Kaye KS, Anderson DJ, Sloane R, Chen LF, Choi Y, Link K, Sexton DJ, Schmader KE (2009): The Effect of Surgical Site Infection on Older Operative Patients, *J Am Geriatr* 57(1):46-54
- Krinsley J (2007): Glycemic control in critically ill patients: Leuven and beyond, *Chest* 132(1):1-2
- Langouche L, Perre SV, Wouters PJ, D'Hoore A, Hansen TK, Van den Berghe G (2007): Effect of intensive insulin therapy on insulin sensitivity in the critically ill, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92(10):3890-7
- Lanier WL und Pasternak JJ (2009): Refining perioperative glucose management in patients experiencing, or at risk for, ischemic brain injury, *Anesthesiology* 110(3):456-8
- Lekkou A, Karakantza M, Mouzaki A, Kalfarentzos F, Gogos CA (2004): Cytokine production and monocyte HLA-DR expression as predictors of outcome for patients with community-acquired severe infections, *Clin Diagn Lab Immunol* 11(1):161-7
- Lennard TW (1985): The influence of surgical operations on components of the human immune system, *Br J Surg* 72(10):771-6
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G (2003): 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Intensive Care Med* 29(4):530-8
- Lipshutz AK, Gropper MA (2009): Perioperative Glycemic Control, *Anesthesiology* 110(2):408-21
- Liu BF, Miyata S, Kojima H, Uriuhara A, Kusunoki H, Suzuki K, Kasuga M (1999): Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: relevance to the formation of advanced glycation end products, *Diabetes* 48(10):2074-82
- Mandrekar P, Catalano D, Girouard L, Szabo G (1996): Human monocyte IL-10 production is increased by acute ethanol treatment, *Cytokine* 8(7):567-77

- Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, Sellitto A, De Fanis U, Romano C, Portoghese M, Siciliano S, Nappo F, Sasso FC, Mininni N, Cacciapuoti F, Lucivero G, Giunta R, Verza M, Giugliano D (2003): Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome, *Diabetes Care* 26(11):3129-35
- McCrea KA, Ensor JE, Nall K, Bleecker ER, Hasday JD (1994): Altered cytokine regulation in the lungs of cigarette smokers, *Am J Respir Crit Care Med* 150(3):696-703
- Medina M, Sillero M, Martínez-Gallego G, Delgado-Rodríguez M (1997): Risk factors of surgical wound infection in patients undergoing herniorrhaphy, *Eur J Surg* 163(3):191-8
- Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, Van Den Berghe G (2002): Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness, *J Clin Endocrinol Metab* 87(12):5516-23
- Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G (2004): Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy, *J Clin Endocrinol Metab* 89(1):219-26
- Meuronen (2008): Decreased cytokine and chemokine mRNA expression in bronchoalveolar lavage in asymptomatic smoking subjects, *Respiration* 75(4):450-8
- Mizock BA (2003): Blood glucose management during critical illness, *Rev Endocr Metab Disord* 4(2):187-94
- Morel AS, Coulton G, Londei M (2002): Regulation of major histocompatibility complex class II synthesis by interleukin-10, *Immunology* 106(2):229-36
- Nasraway SA (2006): Hyperglycemia during critical illness, *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 30(3):254-8
- Nunnally ME, O'Connor MF (2009): Glycemic control for organs: a new approach to a controversial topic, *Anesthesiology* 110(2):207-8
- Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, Bonnet N, Riou B, Coriat P (2005): Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients, *Anesthesiology* 103(4):687-94

- Panknin H (2005): Chirurgische Infektionen und Sepsis bei älteren Patienten: Gibt es Besonderheiten in Therapie und Prävention?, *HARTMANN WundForum* 3:14-8
- Patel N, Bagan B, Vadera S, Maltenfort MG, Deutsch H, Vaccaro AR, Harrop J, Sharan A, Ratliff JK (2007): Obesity and spine surgery: relation to perioperative complications, *Neurosurg Spine* 6(4):291-7
- Rädle J, Rau B, Kleinschmidt S, Zeuzem S (2007): Operative Risk in Patients with Liver and Gastrointestinal Diseases, *Dtsch Arztebl* 104(26):1914-21
- Reber PU, Sandberg A, Schmied B, Buchler MW (1998): Cytokines in surgical trauma: cholecystectomy as an example, *Dig Surg* 15(2):92-101
- Sander M, Irwin M, Sinha P, Naumann E, Kox WJ, Spies CD (2002): Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections, *Intensive Care Med* 28(3):285-92
- Sander M, Neumann T, von Dossow V, Schönfeld H, Lau A, Eggers V, Spies C (2006): Alcohol use disorder: risks in anaesthesia and intensive care medicine, *Internist (Berl)* 47(4):332, 334-6, 338, passim
- Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M (1993): Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II, *Addiction* 88(6):791-804
- Seehofer D, Stockmann M, Schirmeier A, Nüssler AK, Cho SR, Rayes N, Koch M, Schiller R, Menger MD, Neuhaus P (2007): Intraabdominal bacterial infections significantly alter regeneration and function of the liver in a rat model of major hepatectomy, *Langenbecks Arch Surg* 392:273-84
- Shulman R, Finney SJ, O'Sullivan C, Glynn PA, Greene R (2007): Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol, *Crit Care* 11(4):R75
- Simpson AJH, Smith MD, Weverling GJ, Suputtamongkol Y, Angus BJ, Chaowagul W, White NJ, van Deventer SJH, Prins JM (2000): Prognostic Value of Cytokine Concentrations (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-6, and Interleukin-10) and Clinical Parameters in Severe Melioidosis, *The Journal of Infectious Diseases* 181(2):621-5

- Smith CE, Styn NR, Kalhan S, Pinchak AC, Gill IS, Kramer RP, Sidhu T (2005): Intraoperative glucose control in diabetic and nondiabetic patients during cardiac surgery, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19(2):201-8
- Spies CD, Lanzke N, Schlichting U, Muehlbauer S, Pipolo C, von Mettenheim M, Lehmann A, Morawietz L, Nattermann H, Sander M (2008): Effects of ethanol on cytokine production after surgery in a murine model of gram-negative pneumonia, *Alcohol Clin Exp Res* 32(2): 331-8
- Spies CD, von Dossow V, Eggers V, Jetschmann G, El-Hilali R, Egert J, Fischer M, Schröder T, Höflich C, Sinha P, Paschen C, Mirsalim P, Brunsch R, Hopf J, Marks C, Wernecke KD, Pragst F, Ehrenreich H, Müller C, Tonnesen H, Oelkers W, Rohde W, Stein C, Kox WJ (2004): Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients, *Anesthesiology* 100(5):1088-100
- Spies CD, Eggers V, Otter H, Kox WJ (1999): Alkohol und Immunsystem beim Intensivpatienten, *Anesth* 88(4):946-54
- Spittler A, Razenberger M, Kupper H, Kaul M, Hackl W, Boltz-Nitulescu G, Fugger R, Roth E (2000): Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties, and cytokine production, *Clin Infect Dis* 31(6):1338-42
- Statistisches Bundesamt. Website: <http://www.destatis.de>, 2008
- Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE (2004): Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises, *Diabetes* 53(8):2079-86
- Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM (2005): Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients, *J Trauma* 59(1):80-3
- Taylor JH und Beilman GJ (2005): Hyperglycemia in the Intensiv Care Unit: No Longer Just a Marker of Illness Severity, *Surgical Infections* 6(2):233-45
- Theadom A und Cropley M (2006): Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review, *Tobacco control* 15(5):352-8

- Thomann R und Keller U (2006): Hyperglykämie bei akuten Erkrankungen – eine süsse Gefahr, *Schweizerisches Medizin-Forum* 6(47):1051-4
- Thomas L: *Labor und Diagnose*, Frankfurt/Main 1998
- Thorell A, Rooyackers O, Myrenfors P, Soop M, Nygren J, Ljungqvist OH (2004): Intensive insulin treatment in critically ill trauma patients normalizes glucose by reducing endogenous glucose production, *J Clin Endocrinol Metab* 89(11):5382-6
- Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW (1994): Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55, *Blood* 83(1):113–118
- Torre D, Tambini R, Aristodemo S, Gavazzeni G, Goglio A, Cantamessa C, Pugliese A, Biondi G (2000): Anti-inflammatory response of IL-4, IL-10 and TGF-beta in patients with systemic inflammatory response syndrome, *Mediators Inflamm* 9(3-4):193-5
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001): Intensive insulin therapy in the critically ill patients, *N Engl J Med* 345(19):1359-67
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P (2003): Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control, *Crit Care Med* 31(2):359-66
- Van den Berghe G (2004): How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?, *J Clin Invest* 114(9):1187-95
- Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M (2006): Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm, *Diabetes* 55(11):3151-9
- Van der Voort PH, Feenstra RA, Bakker AJ, De Heide L, Boerma EC, Van der Horst IC (2006): Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients, *Clin Endocrinol (Oxf)* 64(2):141-5
- Van Dissel JT, Van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M (1998): Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients, *Lancet* 351(9107):950-3

- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB (1999): Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults, *JAMA* 282(22):2131-5
- Volk T, Döpfner UR, Schmutzler M, Rimpau S, Schnitzler H, Konertz W, Hoefflich C, Döcke W-D, Spies CD, Volk H-D, Kox WJ (2002): Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery, *Cytokine* 24:237-43
- Wacha H (2007): Wound infections in abdominal surgery: aetiology, risk factors, antibiotic prophylaxis, *Zentralbl Chir* 132(5):400-10
- Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, Van den Berghe G (2003): Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness, *Endocrinology* 144(12):5329-38
- Woodfield JC, Beshay NMY, Pettigrew RA, Plank LD, van Rij AM (2007): American Society of Anesthesiologists classification of physical status as a predictor of wound infection, *ANZ J Surg* 77(9):738-41
- Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH (2003): Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma, *J Trauma* 55(1):33-8
- Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A (1997): Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations, *Ann Thorac Surg* 63(2):356-61

## 9 Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign

Abbildung 2: Einschlussbaum für den Zeitraum Mai 2006 - August 2007.

Abbildung 3: Postoperative Infektionen (in %) in beiden Patientengruppen.

Abbildung 4: Infektionen (in %) der Normoglykämiegruppe.

Abbildung 5: Infektionen (in %) der Hyperglykämiegruppe.

Abbildung 6:  $\text{TNF}\alpha$ -Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die keine Infektion entwickelten.

Abbildung 7:  $\text{TNF}\alpha$ -Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die eine Infektion entwickelten.

Abbildung 8: IL-6-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die keine Infektion entwickelten.

Abbildung 9: IL-6-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die eine Infektion entwickelten.

Abbildung 10: IL-10-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die keine Infektion entwickelten.

Abbildung 11: IL-10-Konzentration im Blutplasma in pg/ml in Abhängigkeit der Blutentnahmezeitpunkte. Dargestellt sind Patienten, die eine Infektion entwickelten.

### 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Basischarakteristika

Tabelle 2: Operationsarten

Tabelle 3: Komorbiditäten

Tabelle 4: Binär logistische Regression (n=152)

Tabelle 5: Binär logistische Regression (n=83)

Tabelle 6: Krankenhausverweildauer, Behandlung auf der Intensivstation (ITS) und Mortalität

Tabelle 7: Ergebnis der Brunner Analyse für TNF $\alpha$  gesamt, für die Gruppen ohne und mit Entwicklung einer Infektion.

Tabelle 8: Ergebnis der Brunner Analyse für IL-6 gesamt, für die Gruppen ohne und mit Entwicklung einer Infektion.

Tabelle 9: Ergebnis der Brunner Analyse für IL-10 für die Gruppen ohne und mit Entwicklung einer Infektion.

## 9.3 Ausreißer

### 9.3.1 Legende der Ausreißer für TNF $\alpha$

#### a) Graphik: Boxplot-Gruppe ohne Infektion

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 22,4 pg/ml; 23,0 pg/ml; 25,8 pg/ml; 26,6 pg/ml; 30,0 pg/ml; 47,2 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 22,2 pg/ml; 29,6 pg/ml; 34,0 pg/ml; 35,6 pg/ml; 37,9 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 23,6 pg/ml; 25,9 pg/ml; 30,0 pg/ml; 31,5 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 32,6 pg/ml; 33,3 pg/ml; 34,7 pg/ml; 206,0 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 20,0 pg/ml; 23,6 pg/ml; 24,1 pg/ml; 25,6 pg/ml; 170,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 113,0 pg/ml; 866,0 pg/ml

#### b) Graphik: Boxplot-Gruppe mit Infektion

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 97,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 1 : 39,9 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 27,5 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 928,0 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 36,9 pg/ml; 40,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 152,0 pg/ml

### 9.3.2 Legende der Ausreißer für IL-6

#### a) Graphik: Boxplot-Gruppe ohne Infektion

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 27,6 pg/ml; 28,7 pg/ml; 90,1 pg/ml; 187,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 30,1 pg/ml; 63,2 pg/ml; 76,0 pg/ml; 96,1 pg/ml; 200,0 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 431,0 pg/ml; 448,0 pg/ml; 487,0 pg/ml; 529,0 pg/ml; 540,0 pg/ml; 606,0 pg/ml; 973,0 pg/ml; 1000,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 592,0 pg/ml; 647,0 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 492,0 pg/ml; 556,0 pg/ml; 590,0 pg/ml; 693,0 pg/ml; 944,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 324,0 pg/ml; 333,0 pg/ml; 430,0 pg/ml; 953,0 pg/ml

#### b) Graphik: Boxplot-Gruppe mit Infektion

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 30,9 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 32,6 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 907,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 1000,0 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 616,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 1000,0 pg/ml

### 9.3.3 Legende der Ausreißer für IL-10

#### a) Graphik: Boxplot-Gruppe ohne Infektion

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 5,3 pg/ml; 5,4 pg/ml; 6,1 pg/ml; 6,4 pg/ml; 9,8 pg/ml; 15,4 pg/ml; 23,1 pg/ml; 46,6 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 1: 5,7 pg/ml; 6,0 pg/ml; 6,2 pg/ml; 7,3 pg/ml; 10,4 pg/ml; 18,0 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 70,9 pg/ml; 85,6 pg/ml; 87,1 pg/ml; 88,3 pg/ml; 92,9 pg/ml; 93,1 pg/ml; 108,0 pg/ml; 112,0 pg/ml; 116,0 pg/ml; 141,0 pg/ml; 186,0 pg/ml; 200,0 pg/ml; 424,0 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 2: 378,0 pg/ml; 425,0 pg/ml; 656,0 pg/ml

BZ <140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 15,1 pg/ml; 18,1 pg/ml; 14,2 pg/ml; 15,5 pg/ml; 59,0 pg/ml; 72,5 pg/ml

BZ >140 mg/dl zum Zeitpunkt 3: 23,7 pg/ml; 37,1 pg/ml; 37,3 pg/ml; 59,2 pg/ml

**b) Graphik: Boxplot-Gruppe mit Infektion**

—

## **9.4 Lebenslauf**

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

## 9.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professorin Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, für die Ermöglichung und Überlassung des Dissertationsthemas. Weiterhin bedanke ich mich für Ihre geduldige und umfassende Betreuung.

Ich möchte meinen beiden Betreuern Dr. med. Felix Kork und Robin Kleinwächter, Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum für Ihre stetige Unterstützung und Ihre Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit und Beantwortung meiner vielen Fragen danken. Ohne Ihre Erfahrung und guten Ratschläge wäre diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen.

Darüber hinaus danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Immunologie, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, sowie des Zentrallabors Campus Virchow-Klinikum für Ihre Hilfe bei der Auswertung der erhobenen Parameter und Ihrer kompetenten Beratung.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Andrea Ernert, Institut für medizinische Biometrie, Medizinische Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte für ihre hilfreichen Ideen im Bezug auf die Aufbereitung der statistischen Daten und die Zeit, die sie mir für eine ausführliche Beratung geopfert hat.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben und ohne die all dies nicht möglich gewesen wäre.

## **9.6 Versicherung an Eides Statt**

Ich, Sepideh Ghafari-Tamer-Abadi, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Einfluss intraoperativer Blutglukosekonzentrationen auf die Plasmazytokine Tumornekrosefaktor alpha, Interleukin-6 und Interleukin-10 und die postoperative Infektionsrate bei Risikopatienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum und Unterschrift