

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

DISSERTATION

**Perioperativer Verlauf der endexpiratorischen  
Stickstoffmonoxid-Konzentration und deren Einfluss auf die  
postoperative Infektionsrate**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Eva Maria Rosenberg  
aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 11.12.2015

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
ABSTRAKT.....	VII
ABSTRACT.....	IX
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>11</b>
1.1 STICKSTOFFMONOXID.....	11
<b>1.1.1 Medizinhistorische Bedeutung.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.2 NO-Chemie.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.3 NO-Biosynthese.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1.4 NO-Physiologie/Pathophysiologie.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.5 NO-Immunologie/Entzündung.....</b>	<b>14</b>
1.2 FE <sub>NO</sub> .....	16
<b>1.2.1 FE<sub>NO</sub>.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.2 Modell der NO-Exkretion in der Lunge.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.3 Klinische Bedeutung von FE<sub>NO</sub>.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.4 FE<sub>NO</sub> bei Rauchern.....</b>	<b>18</b>
1.3 OPERATION UND POSTOPERATIVE NOSOKOMIALE INFEKTIONEN.....	18
<b>1.3.1 Operation als Stressfaktor.....</b>	<b>18</b>
<b>1.3.2 Nosokomiale Infektionen.....</b>	<b>19</b>
<b>2 FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>20</b>
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN.....</b>	<b>21</b>
3.1 STUDIE.....	21
<b>3.1.1 Studiendesign.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1.2 Patientenrekrutierung.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1.3 Studienprotokoll.....</b>	<b>21</b>
3.2 PATIENTEN.....	23
<b>3.2.1 Einschlusskriterien.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.2 Ausschlusskriterien.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2.3 Abbruchkriterien.....</b>	<b>23</b>
3.3 METHODEN.....	23
<b>3.3.1 Lebensstil-Fragebogen.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3.2 FE<sub>NO</sub>.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3.3 Retrospektive Datenerfassung.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.4 Definition postoperativer Infektionen.....</b>	<b>29</b>
3.4 STATISTIK.....	31
<b>4 ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
4.1 STUDIENPOPULATION.....	33
<b>4.1.1 Studieneinschluss.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1.2 Studienabbruch.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1.3.Resultierende Studienpopulation.....</b>	<b>35</b>
4.2 FE <sub>NO</sub> .....	36
<b>4.2.1 FE<sub>NO</sub>-Messung.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2.2 perioperativer FE<sub>NO</sub>-Verlauf.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2.3 FE<sub>NO</sub> und Dauermedikation.....</b>	<b>37</b>
<b>4.2.4 FE<sub>NO</sub> und perioperative Medikamentengabe/Maßnahmen.....</b>	<b>37</b>

<b>4.2.5 FE<sub>NO</sub> und Raucherstatus .....</b>	<b>39</b>
<b>4.2.6 FE<sub>NO</sub> und Allergiestatus .....</b>	<b>41</b>
<b>4.2.7 FE<sub>NO</sub> und Lungenerkrankung.....</b>	<b>42</b>
4.3 POSTOPERATIVER VERLAUF .....	43
<b>4.3.1 postoperative Infektionen .....</b>	<b>43</b>
<b>4.3.2 FE<sub>NO</sub> und postoperative Infektionen.....</b>	<b>45</b>
4.4 REGRESSIONSANALYSE.....	46
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
5.1 PERIOPERATIVER VERLAUF DER FE <sub>NO</sub> -KONZENTRATION .....	48
5.2 Δ FE <sub>NO</sub> UND POSTOPERATIVE INFEKTIONEN.....	51
5.3 PERIOPERATIVER FE <sub>NO</sub> -VERLAUF UND RAUCHEN .....	55
5.4 METHODENDISKUSSION.....	56
5.5 SCHLUSSFOLGERUNG .....	57
<b>LITERATUR .....</b>	<b>59</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>68</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
<b>ERKLÄRUNG AN EIDES STATT .....</b>	<b>71</b>
<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>72</b>
<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>73</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	acute respiratory distress syndrome
ATS	American Thoracic Society
B	Beta-Wert
BH <sub>4</sub>	5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CANO	alveolar concentration of nitric oxide
CCM	Charité Campus Mitte
CDC	Center for Disease Control and Prevention
cNOS	constitutive NO-Synthase
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CVK	Campus Virchow Klinikum
E. coli	Escherichia coli
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ERS	European Respiratory Society
F <sub>E</sub> NO	Fractional Exhaled Nitric Oxide
HWZ	Halbwertszeit
iNOS	induzierbare NO-Synthase
Kb	Kilobasenpaar
LPS	Lipopolysaccharid
NADPH	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NANC	nicht- adrenerg- nicht- cholinerg
nNOS	neuronale NO-Synthase
nM	nanomolar
NO	nitric oxide, Stickstoffmonoxid
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Nitrat
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Nitrit
NOS	NO-Synthase
NO <sub>x</sub>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> /NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
ONOO <sup>-</sup>	Peroxynitratianion
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

---

PASW	Predictive Analysis SoftWare für Windows®
PCD	primär ciliäre Dyskinesie
PDK	Periduralkatheter
ppb	parts per billion
PRÄ	präoperativ, einen Tag vor OP
POST 0	postoperativ, OP Tag
POST 1	postoperativ, erster postoperativer Tag
sGC	soluble (= lösliche) Guanylylcyclase
T	t-Test
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TLC	total lung capacity

## Abstrakt

Das fraktionierte ausgeatmete Stickstoffmonoxid ( $FE_{NO}$ ) ist ein nicht invasiver Biomarker für Atemwegsentzündung. Bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen und Infektionen der Lunge ist  $FE_{NO}$  erhöht. Zudem zeigt  $FE_{NO}$  bei zwei Hauptvertretern der nosokomialen Infektionen Veränderungen, der Pneumonie und der Sepsis.  $FE_{NO}$  ist somit als Biomarker zur Detektion postoperativer nosokomialer Infektionen zu evaluieren. Nach Operationen ist das Risiko für nosokomiale Infektionen erhöht. Insbesondere das Rauchen geht mit einer postoperativ höheren Infektionsrate einher. Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses des perioperativen  $FE_{NO}$ -Verlaufs auf die postoperative Infektionsrate unter Berücksichtigung des Raucherstatus.

Insgesamt wurden 86 Patienten, bei denen ein elektiv abdominal-chirurgischer Eingriff in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, in diese klinisch prospektive Observationsstudie eingeschlossen. Raucher und Nichtraucher wurden anhand des computergestützten Lebensstil-Fragebogens identifiziert. Präoperativ - einen Tag vor Operation - sowie postoperativ - am ersten postoperativen Tag - wurde einmalig  $FE_{NO}$  gemessen. Die Nachverfolgung postoperativer Infektionen erfolgte retrospektiv anhand der CDC-Diagnosen in den Entlassungsbriefen der digitalisierten Patientenakten.

Postoperativ kam es zu einem signifikanten  $FE_{NO}$ -Anstieg ( $p < 0,01$ ). Bei Rauchern stieg  $FE_{NO}$  im perioperativen Verlauf signifikant an, während bei Nichtrauchern  $FE_{NO}$  nahezu gleich blieb ( $p < 0,01/0,21$ ). 19 Studienteilnehmer (22%) entwickelten postoperativ eine nosokomiale Infektion (nosokomiale Infektionen insgesamt  $n = 28$ : 6 Pneumonien, 3 Sepsen, 5 Harnwegsinfektionen, 14 Wundinfektionen).  $\Delta FE_{NO}$  unterschied sich nicht signifikant zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne postoperative Infektionen ( $\Delta FE_{NO}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; postoperative Infektion: keine postoperative Infektion; 2 [-5; 7]: 1 [-2; 7];  $p = 0,88$ ). Raucher und Nichtraucher unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Auftreten postoperativer Infektionen ( $p = 0,51$ ).

Perioperativ kommt es zu einem signifikanten  $FE_{NO}$ -Anstieg bei Rauchern.  $FE_{NO}$  ist ein Biomarker für Entzündung. Raucher zeigen somit eine - in dieser Studie gemessen als  $FE_{NO}$  - stärker als bei Nichtrauchern ablaufende operative Stressantwort im Sinne einer Entzündungsreaktion. Der fehlende Nachweis des Einflusses von  $\Delta FE_{NO}$  auf die

postoperative Infektionsrate wird auf die Fallzahl dieser als Pilotstudie konzipierten Studie zurückgeführt. Weitere Studien mit höherer Fallzahl sind erforderlich, um den Einfluss des perioperativen  $F_{E_{NO}}$ -Verlaufs auf die postoperative Infektionsrate und deren klinische Relevanz zu untersuchen. Zudem wird aufgrund der hohen interindividuellen  $F_{E_{NO}}$ -Variabilität bei zukünftigen Studien die Wichtigkeit der Erhebung eines  $F_{E_{NO}}$ -Referenzwertes betont.



## Abstract

Fractional exhaled nitric oxide ( $FE_{NO}$ ) is a non-invasive biomarker for respiratory infections.  $FE_{NO}$  is increased in different inflammatory diseases and infections of the lung. Additionally  $FE_{NO}$  is altered in nosocomial infections e.g. pneumonia and sepsis.  $FE_{NO}$  should therefore be evaluated as a novel biomarker for the detection of postoperative nosocomial infections. Following surgery, the risk of nosocomial infections is increased. Especially smoking is associated with an increased rate of nosocomial infections. The aim of this study was the evaluation of the effect of the perioperative  $FE_{NO}$  on postoperative infection rates in regard to smoking habits of patients.

86 patients, who were referred for scheduled surgical procedures of the abdomen, were included in this prospective observational study. Smokers and non-smokers were identified based on a computer based life-style questionnaire.  $FE_{NO}$  was measured 1 day prior to surgery, post-surgery, and 1 day following surgery. Patients were followed retrospectively regarding surgical site Infection rates based on CDC diagnoses and patient files.

Following surgery, a significant increase in  $FE_{NO}$  ( $p < 0,01$ ) was measured. Smokers demonstrated a significant increase in  $FE_{NO}$  following surgery, while no significant change was measured regarding non-smokers ( $p < 0,01/0,21$ ). 19 patients (22%) developed nosocomial infections following surgery (nosocomial infection  $n = 28$ : 6 pneumonia, 3 sepsis, 5 urinary tract infections, 14 surgical site Infections).  $\Delta FE_{NO}$  did not differ significantly between patients with and without infections following surgery ( $\Delta FE_{NO}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; infections following surgery: no infection following surgery; 2 [-5; 7]: 1 [-2; 7];  $p = 0,88$ ). Smokers and non-smokers did not differ significantly regarding the occurrence of infections following surgery ( $p = 0,51$ ).

Perioperatively, smokers demonstrated a significant increase in  $FE_{NO}$ . In this study, smokers therefore presented an increase stress response - measured as  $FE_{NO}$  - compared to non-smokers. This study did not demonstrate an influence of  $\Delta FE_{NO}$  on infection rates following surgery, this could be due to the limited patient number in this pilot study. Further studies with larger patient collectives are warranted to evaluate the influence of the perioperative  $FE_{NO}$  course on infection rates following surgery and the

clinical relevance of this parameter. Due to the high inter-individual variability of  $FE_{NO}$ , the definition of  $FE_{NO}$  reference values will be important in future studies.

# 1 Einleitung

## 1.1 Stickstoffmonoxid

### 1.1.1 Medizinhistorische Bedeutung

Stickstoffmonoxid (nitric oxide, NO) war lange Zeit nur als toxischer Bestandteil des Zigarettenrauchs und als Umweltnoxide bekannt. NO wird darüber hinaus im menschlichen Körper endogen synthetisiert und fungiert als Signalmolekül mit einer Vielzahl an physiologischen und pathophysiologischen Funktionen [1-2]. 1992 wurde NO von der Zeitschrift `Science` zum Molekül des Jahres gekürt [3] und schrieb einige Jahre später Medizingeschichte. Die Entdeckung, dass der endothelium derived relaxing factor NO entspricht und dessen Bedeutung als Signalmolekül im kardiovaskulären System, wurde 1998 mit dem Nobelpreis für Physiologie/Medizin für die daran maßgeblich beteiligten Wissenschaftler (R. F. Furchgott, L. J. Ignarro und F. Murad) ausgezeichnet [4]. NO kommt somit herausragende medizinhistorische Bedeutung zu.

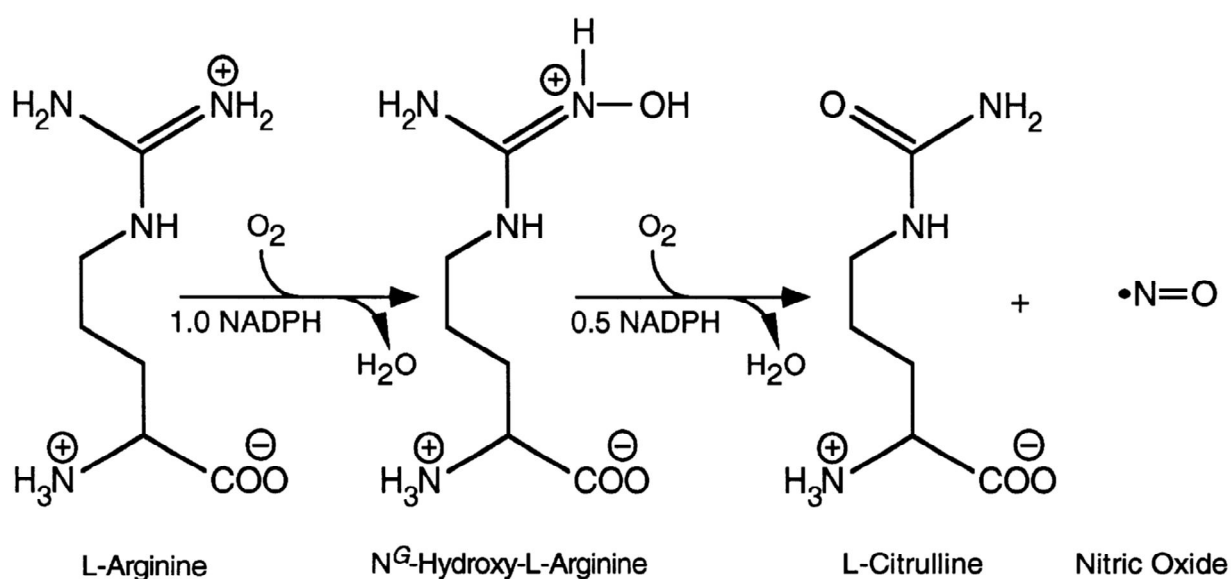
### 1.1.2 NO-Chemie

NO ist ein geruchloses und farbloses Gas mit einer molekularen Masse von 30 Dalton. Die intra- und extravaskuläre Halbwertszeit (HWZ) von NO beträgt 2 Millisekunden bis > 2 Sekunden [5-6] und ist von der Redoxumgebung (Sauerstoff-Konzentration) und der NO-Konzentration abhängig [5]. Die Lipophilie ermöglicht NO die Diffusion durch Membranen entlang eines Konzentrationsgradienten [7] und machen NO somit zu einem optimalen Signalmolekül. Als diatomares Molekül mit einem unpaaren Elektronenpaar ist NO ein freies Radikal, als solches jedoch chemisch relativ stabil [8].

In wässriger Lösung reagiert NO mit Sauerstoff primär zu Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ), welches in der Gegenwart von Hämoproteinen, wie Oxyhämoglobin und Oxymyoglobin, weiter zu Nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) oxidiert wird [9]. Darüber hinaus reagiert NO mit Thiol-Gruppen enthaltenen Proteinen, wie Albumin und dem Gewebs-Plasminogen-Aktivator, zu S-Nitrosothiol. Das biologisch aktive S-Nitrosothiol ist stabiler als NO und fungiert somit als Transporter und/oder Speicher für NO [10]. Eine wichtige Bedeutung kommt zudem der Interaktion von NO mit dem Superoxidanion zu, welches zur Bildung des Peroxynitratianions ( $\text{ONOO}^-$ ) führt und potenziell zytotoxisch wirkt [11].

### 1.1.3 NO-Biosynthese

NO wird mit Hilfe von NO-Synthasen (NOS, EC 1.14.13.39) über eine 5-Elektronen-Oxidation aus der Aminosäure L-Arginin synthetisiert. Das Enzym katalysiert die  $O_2$  und Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) abhängige Reaktion, die zusätzlich auf die Kofaktoren Flavinmononukleotid, Flavin-Adenin-Dinukleotid, 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin ( $BH_4$ ) und Häm angewiesen ist [12]. Über das Zwischenprodukt n-Omega-Hydroxy-L-Arginin entstehen NO und als Koprodukt die Aminosäure L-Citrullin in einer Stöchiometrie von 1:1 [13] (**Abbildung 1**).



**Abbildung 1: Reaktionsgleichung:** Biosynthese von NO aus L-Arginin über das Zwischenprodukt n-Hydroxy-L-Arginin durch die NOS. NADPH, Nikotinsäureamid-Adenin- Dinukleotid-Phosphat. Abbildung übernommen aus [14]; Abbildung in Englisch.

Drei Isoformen der NOS können unterschieden werden. Neben den zwei konstitutiv exprimierten NOS-Isoformen (constitutive NOS, cNOS), der endothelialen NOS (eNOS) und der neuronalen NOS (nNOS), existiert eine dritte induzierbare NOS (iNOS) [15-16]. Die NOS-Isoformen werden in einer weiteren Nomenklatur, entsprechend der Reihenfolge ihrer Entdeckung, nummeriert (nNOS- NOS 1/ NOS I; iNOS- NOS 2/ NOS II; eNOS- NOS 3/ NOS III). Die strikte Trennung zwischen cNOS und iNOS ist heute jedoch umstritten. In neueren Studien ergeben sich Hinweise darauf, dass die konstitutive Form ebenso induzierbar wie die induzierbare Form konstitutiv exprimiert wird [17]. Neben den drei klassischen, gut erforschten NOS, gibt es heute zudem

Hinweise auf eine vierte NOS-Isoform in Mitochondrien [18]. Die drei NOS sind Produkte unterschiedlicher Gene mit unterschiedlicher Gengröße und -struktur, die auf drei unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind [15]. Alle drei NOS katalysieren die gleiche Reaktion, unterscheiden sich aber in ihrer Regulation, der Zellverteilung, der Dauer und Höhe der NO-Produktion [15] (**Tabelle 1**).

Die konstitutiv exprimierten NOS-Isoformen, eNOS und nNOS, werden über den intrazellulären Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration reguliert [19]. Die iNOS hingegen ist  $\text{Ca}^{2+}$  unabhängig [20] und produziert NO in höheren Konzentrationen als die cNOS [15].

**Tabelle 1: Isoformen der NO-Synthasen, abgewandelt aus [15].**

<b>Menschliches NOS Gen</b>	<b>Expression</b>	<b>Ca<sup>2+</sup> Abhängigkeit</b>	<b>Zelltyp</b>	<b>NO-Produktion</b>	<b>Chromosom-lokalisierung</b>	<b>Gengröße und- struktur</b>
<b>NOS I neuronal, nNOS</b>	Konstitutiv cNOS	+	Nervenzellen Skelettmuskel- und Herzmuskel- zellen	(niedrige) picomolar	12	160 kb 29 Exons 28 Introns
<b>NOS II induzierbar, iNOS</b>	Induzierbar iNOS	-	viele Zelltypen	(hohe) mikromolar	17	37 kb 26 Exons 25 Introns
<b>NOS III endothelial, eNOS</b>	Konstitutiv cNOS	+	Endothelzellen	(niedrige) picomolar	7	21 kb 26 Exons 25 Introns

NOS, Nitric oxide Synthase; NOS I, neuronale NOS; NOS II, induzierbare NOS; NOS III, endotheliale NOS; cNOS, constitutive NOS; iNOS, induzierbare NOS; kb, Kilobasenpaar; + Calcium abhängig; - Calcium unabhängig.

In der Lunge werden alle drei NOS-Isoformen exprimiert [17, 21]: Die nNOS von den inhibitorischen Neuronen des nicht-adrenergen-nicht-cholinergen-Systems (NANC-System) [22], die eNOS von den pulmonalen Gefäßendothel- und Atemwegsepithelzellen [23], die iNOS von den Atemwegsepithel- und infiltrierenden Entzündungszellen [21, 24]. Die iNOS-Expression wird in der Lunge durch eine Kombination aus inflammatorischen Mediatoren, wie den Zytokinen tumor necrosis factor- $\alpha$ , Interferon- $\gamma$ , Interleukin-1 $\beta$ , induziert [15].

### 1.1.4 NO-Physiologie/Pathophysiologie

Das endogen produzierte NO spielt in der Physiologie und Pathophysiologie der drei großen biologischen Systeme des Körpers, dem Herz-Kreislauf-System, dem Nervensystem und dem Immunsystem, bzw. im Rahmen von Entzündungsreaktionen eine Rolle [1-2]. Wichtige physiologische Funktionen von NO sind die Regulation der Plättchenaktivität, der NANC-Neurotransmission und des Blutflusses durch die Vermittlung der Vasodilatation [1-2]. NO vermittelt seine Funktionen durch die Aktivierung der löslichen Guanylylcyclase (soluble guanylyl cyclase, sGC) und dem darauffolgenden Anstieg der Konzentration von zyklischem Guanosinmonophosphat in den Zielzellen [25-26]. NO kann darüber hinaus auch sGC unabhängig agieren [27]. Die Aktivität von NO zeigt eine starke Konzentrationsabhängigkeit [8, 27]. Bei NO-Konzentrationen von 1- 30 nanomolar (nM) dominieren physiologische Funktionen, bei 30 - 800 nM antipathogene und antitumorale Funktionen und bei > 1 mikromolar nitrosativer Stress [27].

Im Respirationstrakt wird NO überwiegend im oberen und nur in geringem Maße im unteren Respirationstrakt produziert [28]. Die Höchstkonzentrationen von NO sind in den paranasalen Sinuses gemessen, wo NO eine Rolle in der Erregerabwehr [29] und der Steigerung der Zilienmotilität zugeschrieben wird [30]. NO reguliert in der Lunge die pulmonale Neurotransmission, die Erregerabwehr und die Broncho- sowie Lungengefäßdilataion [31]. Im Rahmen der Erregerabwehr wirkt NO nicht nur protektiv, erhöhte NO-Konzentrationen können auch zur Schädigung gesunder Nachbarzellen führen [2]. Verminderte NO-Konzentrationen stehen dagegen im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der pulmonalen Hypertension [32] und der zystischen Fibrose [33].

### 1.1.5 NO-Immunologie/Entzündung

Bis heute ist die Rolle von NO im spezifischen und unspezifischen Immunsystem, in immunologisch vermittelten Erkrankungen und während Inflammation nicht genau geklärt [34]. NO ist an der Pathogenese und Kontrolle infektiöser Erkrankungen, Tumoren, Autoimmunprozessen und chronisch degenerativen Erkrankungen beteiligt und wird von einer Vielzahl von Immun- und Entzündungszellen synthetisiert (**Tabelle 2**) [35]. Alle drei NOS-Isoformen spielen im Immunsystem und während der Inflammation eine Rolle [35].

**Tabelle 2: Übersicht NO synthetisierender Zellen;** Daten übernommen aus [35].**NO synthetisierende Zellen:****a) NO synthetisierende Immunzellen:**

Dendritische Zellen

Natürliche Killerzellen

Mastzellen

Phagozyten (Monozyten, Makrophagen, Mikroglia, Kupffer-Zellen, Eosinophile, Neutrophile)

**b) NO synthetisierende Zellen, die am Immunsystem beteiligt sind:**

Endothelzellen

Epithelzellen

Glatte Gefäßmuskulatur

Chondrozyten

Keratinocyten

Hepatozyten

Mesangialzellen

Schwanzzellen

NO wirkt antitumoral [36] und antimikrobiell gegen Viren [37], Bakterien [38], Pilze [39] und Parasiten [40]. Obwohl NO selbst zytotoxisch und zytostatisch ist, können - bei Interaktion von NO mit reaktiven Sauerstoffspezies - Metabolite mit höhergradiger antimikrobieller Aktivität entstehen [34]. Die antimikrobiellen Effekte von NO und seinem wichtigsten Derivat ONNO-, beruhen auf der Schädigung der DNA, der Inhibierung der Proteinsynthese, der Veränderung von Proteinen durch S-Nitrosylation, Adenosindiphosphat-Ribosylation oder Tyrosin-Nitration, der Inaktivierung von Enzymen durch Spaltung von Eisen-Schwefel-Clustern, Zink-Fingern oder Hämgruppen sowie der Oxidation von Membranlipiden [35]. Ferner wirkt NO immunregulierend auf die funktionelle Aktivität, das Wachstum und den Tod vieler Immun- und Entzündungszellen, Neutrophilen und natürlichen Killerzellen [34]. Es fungiert als Induktor oder Suppressor der Apoptose [41].

Die Lunge spielt im Rahmen der NO-abhängigen unspezifischen Erregerabwehr eine große Rolle, da sie als wichtige immunologische Filter in den Kreislauf integriert ist [1]. NO ist an der Bakterizität von Alveolarmakrophagen beteiligt, beeinflusst die

Migrationsfähigkeit von Neutrophilen und reguliert die Zytokinsynthese durch Alveolarmakrophagen [42].

## **1.2 $F_{E_{NO}}$**

### **1.2.1 $F_{E_{NO}}$**

1991 ist NO das erste Mal in der Ausatemluft von Tieren und Menschen nachgewiesen worden [43]. NO besitzt chemisch gesehen zwar den Charakter eines freien Radikals, ist in der Gasphase in niedrigen Konzentrationen hingegen relativ stabil [44]. Es kann in der Ausatemluft als Konzentration von fraktioniert ausgeatmetem NO (fractional exhaled nitric oxide,  $F_{E_{NO}}$ ) gemessen werden. Die Konzentrationen von  $F_{E_{NO}}$  wird als 1 Teilchen pro 1 Milliarde (parts per billion, ppb; 1ppb=  $10^{-9}$ ) angegeben.  $F_{E_{NO}}$  entspricht dabei nicht dem Anteil des in der Lunge produzierten NO; nur ein kleiner Teil wird ausgeatmet [45].

### **1.2.2 Modell der NO-Exkretion in der Lunge**

Die NO-Exkretion in der Lunge wurde erstmals von Tsoukias et al. mit dem Zwei-Kompartiment-Modell beschrieben [46]. Die zwei Hauptkomponenten des Modells stellen als starre Einheit die leitenden Atemwege und als expansive Einheit die respiratorischen Bronchiolen und Alveolen dar [46]. Vereinfacht wird das Modell durch den maximalen Fluss von NO in den oberen Atemwegen (central airway nitric oxide flux,  $J'_{awNO}$ , nl/sec; bis Bronchialbaum Generation 16) und der stabilen mittleren NO-Konzentration in den peripheren Atemwegen/Alveoli (alveolar concentration of NO,  $C_{ANO}$ , ppb) charakterisiert [17]. Mit Hilfe des Modells sind Rückschlüsse auf die Herkunft von  $F_{E_{NO}}$  bei unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten möglich.  $F_{E_{NO}}$  zeigt eine starke Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit [47], basierend auf der reduzierten Kontaktzeit des Luftstroms mit der NO produzierenden Oberfläche [17]. Bei einer Flussrate von 50 ml/sec, die von der American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) als Standard zur Messung von  $F_{E_{NO}}$  festgelegt ist [48], stammt  $F_{E_{NO}}$  mehr aus den Bronchien als aus den Alveoli [17].

### **1.2.3 Klinische Bedeutung von $F_{E_{NO}}$**

Die größte klinische Bedeutung kommt  $F_{E_{NO}}$  im Rahmen des Asthma bronchiale zu. Die Messung von  $F_{E_{NO}}$  kann heute bereits in der Diagnose und des Therapiemanagements von Asthma bronchiale hilfreich sein [49]. Bei Asthmatikern werden erhöhte  $F_{E_{NO}}$ -



Konzentrationen gemessen [50-52], die bei Asthma-Exazerbation ansteigen [53]. Die bei Asthmatikern gemessenen höheren  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen beruhen auf einer vermehrten iNOS-Expression in den Atemwegen [54]. Die Atopie scheint einen Einfluss auf  $F_{E_{NO}}$  zu haben, da Asthmatiker mit Atopie erhöhte  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen haben, während ohne Atopieneigung  $F_{E_{NO}}$  nicht erhöht ist [55-56].  $F_{E_{NO}}$  zeigt zudem gute Korrelation mit der eosinophilen Atemwegsentzündung beim Asthma bronchiale [57-58].  $F_{E_{NO}}$  hat für die Diagnose eines Asthma bronchiale, bei Konzentrationen über 16 ppb, eine Spezifität von 90% und eine Sensitivität von 69% [59] sowie bei über 20 ppb eine Spezifität von 79% und eine Sensitivität von 88% [60]. Die erfolgreiche Therapie mit Glucocorticoiden führt zu einer Reduktion von  $F_{E_{NO}}$  [61-62].

Der klinische Nutzen einer  $F_{E_{NO}}$ -Messung im Rahmen des Therapiemanagements von Asthma bronchiale wird in neueren Studien jedoch angezweifelt. Das  $F_{E_{NO}}$  basierte Therapiemanagement zeigte keine Reduktion der Asthma-Exazerbation oder der Höhe der Glucocorticoidtherapie [63]. In einer Studie resultiert das  $F_{E_{NO}}$ -Monitoring in einer Erhöhung der Glucocorticoidtherapie [64], in einer anderen Studie in einer Reduktion der Glucocorticoidtherapie jedoch ohne Verbesserung der Asthmakontrolle [65]. Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit und der Erbringung eines prompten Ergebnisses bleibt  $F_{E_{NO}}$  hingegen ein wichtiger Biomarker, der insbesondere in schwierig zu therapierenden Fällen des Asthma bronchiale zusätzlich zu den Standarddiagnostika herangezogen werden kann [17].

Die Rolle der  $F_{E_{NO}}$ -Messung im Rahmen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist weniger gut verstanden als beim Asthma bronchiale und daher in der klinischen Praxis weniger etabliert [17]. Studien zeigen kontroverse Ergebnisse mit zum einen höheren [66-67], zum anderen gleichhohen [68-69]  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen bei COPD-Patienten im Vergleich zu Gesunden. Bei COPD-Exazerbation ergeben Studien höhere  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen [53, 70]. Erhöhte  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen bei Patienten mit stabiler COPD und COPD-Exazerbation werden als Prädiktor für das Ansprechen einer inhalativen Glucocorticoidtherapie diskutiert [71-72].

### **1.2.4 F<sub>ENO</sub> bei Rauchern**

Bei Rauchern werden niedrigere F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen gemessen als bei Nichtrauchern [52, 73-74]. Neben den konstant niedrigen F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen bei chronischem Konsum, führt bereits das Rauchen einer einzelnen Zigarette vorübergehend zu niedrigem F<sub>ENO</sub> [73]. Zudem haben Passivraucher [75] und Ex-Raucher [76] niedrigere F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen im Vergleich zu Nichtrauchern. Nach Rauchentwöhnung steigt F<sub>ENO</sub> an und zeigt in einer Studie nach vier, in einer anderen Studie nach acht Wochen, keinen Unterschied zu den bei Nichtrauchern gemessenen F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen [77-78].

Für die niedrigeren F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen bei Rauchern werden mehrere Effekte diskutiert. Die hohen Konzentrationen von NO im Zigarettenrauch inhibieren vermutlich über einen negativen Feedback-Mechanismus direkt die NO-Synthese durch die NOS [79]. Rauchen vermindert die Expression der iNOS von Lungenepithelzellen [80] und Rauchen führt zur irreversiblen Inhibierung der eNOS-Aktivität [81] mit daraus folgender verminderter NO-Synthese. Die verminderte eNOS-Aktivität bei Rauchern wird in einer Studie auf die inadäquate Bereitstellung des Enzym-Kofaktors BH<sub>4</sub> zurückgeführt [82]. Zudem werden bei Rauchern erhöhte NO-Metabolite im Atemkondensat gefunden, die eine Rolle für die reduzierten F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen spielen [83]. Als Ursprung der verminderten F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen bei Rauchern werden die Atemwege angenommen; während in den Alveoli normale F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen gemessen werden [84].

## **1.3 Operation und postoperative nosokomiale Infektionen**

### **1.3.1 Operation als Stressfaktor**

Operationen sind mit einer Stressantwort des menschlichen Organismus verbunden [85-86] und führen postoperativ vorübergehend zu einer Immunsuppression [87]. Die operative Stressantwort geht dabei mit Veränderungen der zellulären und humoralen Immunantwort einher [88-89]. Im Rahmen der operativen Stressantwort kommt es zu einer systemischen Entzündungsreaktion, bei der pro- und antiinflammatorische Reaktionen auftreten [90]. Die Höhe der Zytokinfreisetzung steigt mit der Schwere der chirurgischen Gewebsschädigung [91]. Zudem ist die Höhe der im Rahmen der körpereigenen Stressantwort freigesetzten Zytokine mit dem Risiko der Entwicklung postoperativer Komplikationen assoziiert [91-92]. Die genaue Rolle von NO im Rahmen

der operativen Stressantwort ist bis heute nicht genau klar. Zwei Studien zeigen allerdings, dass die Serum-NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup>-Konzentrationen im Falle des Auftretens postoperativer Infektionen ansteigen [93-94].

### 1.3.2 Nosokomiale Infektionen

Nosokomiale Infektionen gehen mit einer erhöhten Mortalität einher, führen zu verlängerter Krankenhausverweildauer und stellen einen wichtigen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar [95-98]. In Deutschland liegt die Inzidenz nosokomialer Infektionen bei 500.000 - 600.000 [99], die Prävalenz bei 3,5% [100]. Zu den Hauptvertretern der nosokomialen Infektionen zählen die Harnwegsinfektion (42%), die Infektion der unteren Atemwege (21%), die postoperative Wundinfektion (16%) und die Sepsis (8%) [100]. Rauchen gilt als Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Komplikationen [101-104] und Rauchen ist mit einem höheren Risiko eines postoperativen Intensivaufenthaltes assoziiert [105]. F<sub>ENO</sub>-Veränderungen sind bei zwei Hauptvertretern der nosokomialen Infektionen, der Pneumonie und der Sepsis, beschrieben [74, 106-107].

## 2 Fragestellung

$F_{E_{NO}}$  gilt als Biomarker für Atemwegsentzündung [108]. Bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen sowie Infektionen der Lunge ist  $F_{E_{NO}}$  verändert [50-53, 70, 109-111]. Darüberhinaus zeigt  $F_{E_{NO}}$  Veränderungen bei zwei Hauptvertretern der nosokomialen Infektionen, der Pneumonie und der Sepsis [74, 106-107]. Inwieweit weitere nosokomiale Infektionen, wie z.B. die Wundinfektion oder Harnwegsinfektion mit  $F_{E_{NO}}$ -Veränderungen einhergehen, ist noch unklar. Rauchen geht mit einer höheren postoperativen Komplikationsrate einher [101-104] und Raucher haben im Allgemeinen niedrigeres  $F_{E_{NO}}$  als Nichtraucher [52, 73-74].

Aus anästhesiologisch-intensivmedizinischer Sicht ist  $F_{E_{NO}}$  als Biomarker zur Detektion postoperativer nosokomialer Infektionen zu evaluieren. Zu untersuchen ist zusätzlich, ob Rauchen einen Einfluss auf den perioperativen  $F_{E_{NO}}$ -Verlauf hat. Ein neuer, valider, in der klinischen Praxis gut anwendbarer und zudem nicht invasiver Biomarker für nosokomiale Infektionen hätte große medizinische Bedeutung.

Das Ziel dieser klinisch-prospektiven Observationsstudie ist die Untersuchung folgender Fragestellungen:

1. Führt eine systemische Entzündungsreaktion nach Operationen zu veränderten postoperativen  $F_{E_{NO}}$ -Werten?
2. Gibt der perioperative Verlauf von  $F_{E_{NO}}$  Hinweise für das Auftreten postoperativer nosokomialer Infektionen?
3. Zeigen Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern  $F_{E_{NO}}$ -Veränderungen und sind diese mit einer erhöhten postoperativen Infektionsrate assoziiert?

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studie**

#### **3.1.1 Studiendesign**

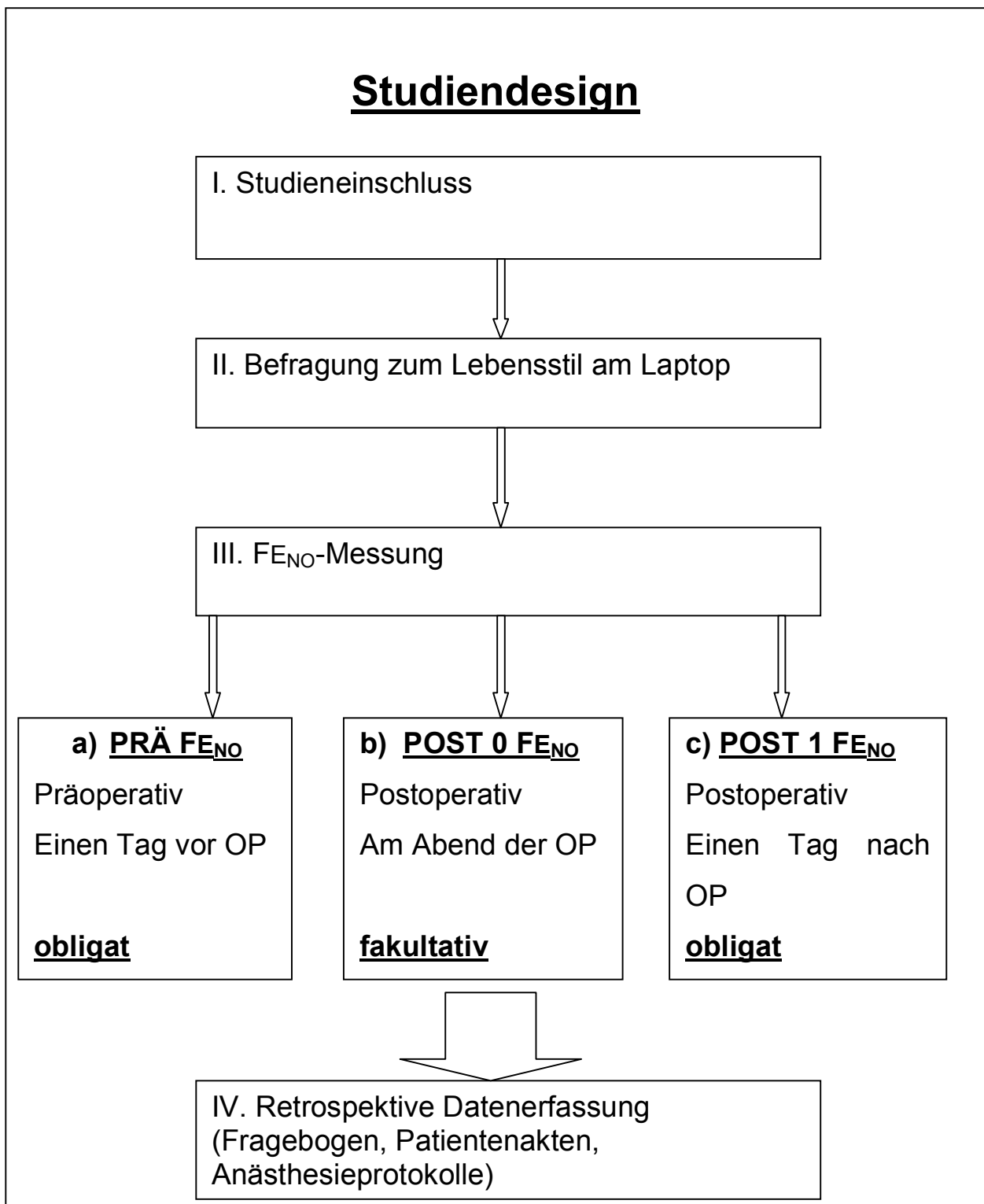
Bei der vorliegenden Pilotstudie handelt es sich um eine klinisch-prospektive Observationsstudie. Die Studie wurde im Rahmen der `Lebensstil-Studie` der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum (CVK) und Campus Charité Mitte (CCM), durchgeführt. Die zuständige Ethikkommission bewilligte die Durchführung der Studie (Nr. 1/23/2004 vom 07.02.2006).

#### **3.1.2 Patientenrekrutierung**

Die Patientenrekrutierung erfolgte bizenitrisch auf den chirurgischen Stationen der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Standort CVK, im Zeitraum vom 01.06.2008 bis 15.02.2009 und zusätzlich am Standort CCM vom 01.01.2009 bis 15.02.2009. Alle Studienteilnehmer wurden über den Studienablauf aufgeklärt. Nach mündlicher und schriftlicher Einwilligung erfolgte der Studieneinschluss.

#### **3.1.3 Studienprotokoll**

Bei Studienteilnehmern mit elektiv abdominalchirurgischen Operationen in Allgemeinanästhesie wurde perioperativ  $F_{ENO}$  als Biomarker für Entzündung gemessen. Die  $F_{ENO}$ -Messung fand präoperativ am Abend vor Operation und postoperativ am Abend der Operation sowie am ersten postoperativen Tag statt. Präoperativ am Abend vor Operation füllten die Studienteilnehmer zusätzlich zur  $F_{ENO}$ -Messung einen computergestützten Fragebogen zum Lebensstil aus. Retrospektiv erfolgte die Auswertung des Fragebogens, der digitalisiert vorliegenden Patientenakten und Anästhesieprotokolle. Zur Nachverfolgung postoperativ aufgetretener nosokomialer Infektionen wurden den digitalisierten Patientenakten die Center of Disease and Prevention (CDC)-Codes entnommen (**Abbildung 2**).



**Abbildung 2: Studiendesign:** klinisch-prospektive Observationsstudie mit retrospektiver Datenerfassung. FE<sub>NO</sub>, fractional exhaled nitric oxide; PRÄ, präoperativ; POST 0, postoperativ am Tag der OP; POST 1 erster postoperativer Tag.

## **3.2 Patienten**

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Zu den Einschlusskriterien dieser Studie gehörten Patienten beiderlei Geschlechts zwischen 18 und 80 Jahren. Eingeschlossen wurden Patienten vor elektiv abdominalchirurgischen Operationen an Pankreas, Darm und Magen einen Tag vor Allgemeinanästhesie.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten, die kein Deutsch oder nur unzureichendes Deutsch sprachen und Patienten, die als nicht einwilligungsfähig galten. Zudem wurden Mitarbeiter der Charité ausgeschlossen und Patienten, die bereits an anderen Studien teilnahmen.

### **3.2.3 Abbruchkriterien**

Die Patienten, die einwilligten an der Studie teilzunehmen, aber bereits die präoperative Messung nicht korrekt durchführen konnten oder nicht dazu imstande waren, die  $F_{ENO}$ -Messung am ersten postoperativen Tag durchzuführen, galten als Studienabbrecher.

## **3.3 Methoden**

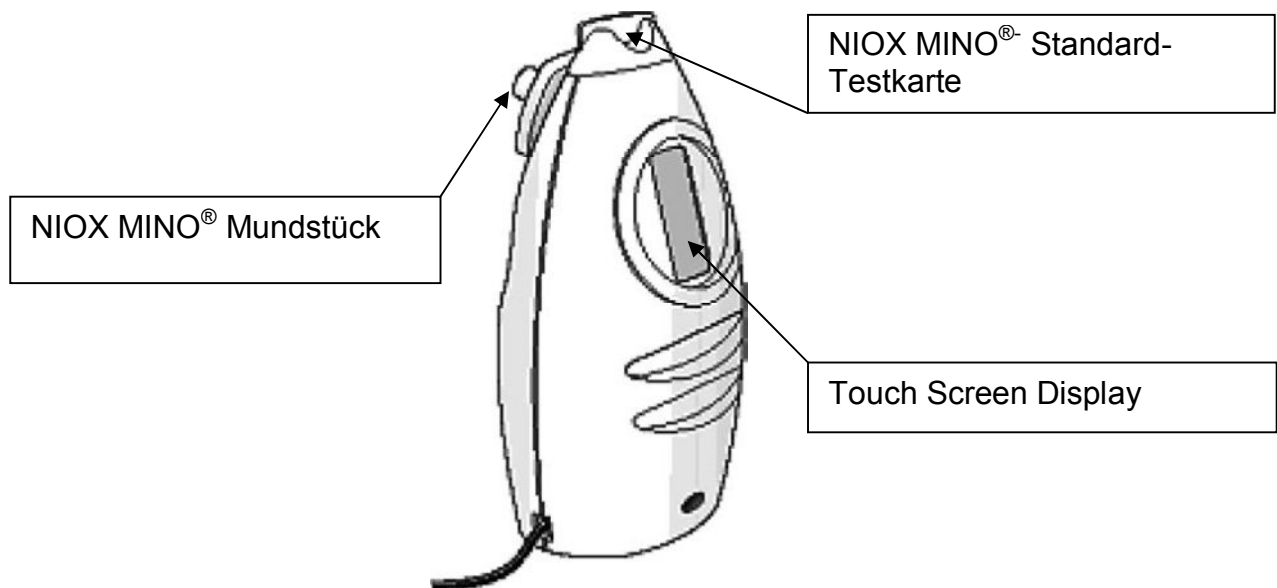
### **3.3.1 Lebensstil-Fragebogen**

Die Studienteilnehmer füllten präoperativ einen standardisierten computergestützten Fragebogen aus, der Angaben zur Soziodemographie und Fragen zum Lebensstil beinhaltete. Jeder Studienteilnehmer bekam hierfür ein Pseudonym zugeteilt. Das Ausfüllen des Fragebogens erfolgte direkt am Studienlaptop und dauerte durchschnittlich 30 Minuten. In den maximal 111 Fragen umfassenden Fragebogen waren u. a. Fragen zu Vorerkrankungen, Voroperationen und Medikamenteneinnahmen integriert.

### **3.3.2 $F_{ENO}$**

#### **3.3.2.1 Messinstrument: NIOX MINO<sup>®</sup>-Gerät**

Die Messungen zur vorliegenden Studie wurden mit dem tragbaren  $F_{ENO}$ -Analysator, NIOX MINO<sup>®</sup> Airway Inflammation Monitor, der Firma Aerocrine AB, Solna, Schweden durchgeführt (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3: NIOX MINO®**; Abbildung übernommen aus [112]; Abbildung entspricht nicht den original Abmessungen des Geräts. Original Abmessungen Höhe: 240 mm, Breite: 130 mm, Tiefe: 100 mm.

In das NIOX MINO®-Gerät integriert ist ein vorkalibrierter, austauschbarer, elektrochemischer Sensor. Das Messprinzip des Sensors beruht auf der Amperometrie [112]. Über einen Stromfluss, der linear mit dem NO-Partialdruck einer Gas-Probe korreliert, wird auf die Konzentration des Analysats geschlossen [113]. Das Messergebnis wird in der Einheit ppb auf dem Display des Geräts angezeigt. Der Messbereich des NIOX MINO® liegt bei 5 – 300 ppb. An der Vorderseite des Geräts befindet sich ein Touch Screen Display (**Abbildung 3**), der schrittweise durch den Messvorgang leitet. Die  $FE_{NO}$ -Messung kann durch hohe NO-Konzentrationen in der Umgebungsluft beeinflusst werden [114], resultierend in einem frühen NO-Peak im Ausatemprofil von NO gegen die Zeit [47]. Daher wird die Einatmung von NO freier Luft (< 5 ppb) durch einen in das Mundstück des NIOX MINO® eingebauten Filter gewährleistet (**Abbildung 3**). Die NO-Konzentrationen sind in den oberen Atemwegen höher als in den unteren Atemwegen mit Höchstwerten in den paranasalen Sinuses [28-29]. Zum Ausschluss einer Kontamination aus dem Nasopharynx wird die Ausatmung gegen einen Widerstand von 5 - 20 cmH<sub>2</sub>O gewährleistet, der zum velopharyngealen Verschluss führt [115]. Ein integriertes Kontrollsystem überprüft automatisch, ob die Messung richtig durchgeführt wurde. Das NIOX MINO®-Gerät ermöglicht damit die Messung von  $FE_{NO}$  gemäß den Richtlinien der ATS/ERS von 2005 zur standardisierten Messung von  $FE_{NO}$  [48]. In der vorliegenden Studie wurde die NIOX MINO®-Standard-



Testkarte verwendet (**Abbildung 3**), auf der die Messergebnisse gespeichert werden konnten. Für Informationen zu den technischen Daten des NIOX MINO<sup>®</sup> siehe **Tabelle 17** im Anhang.

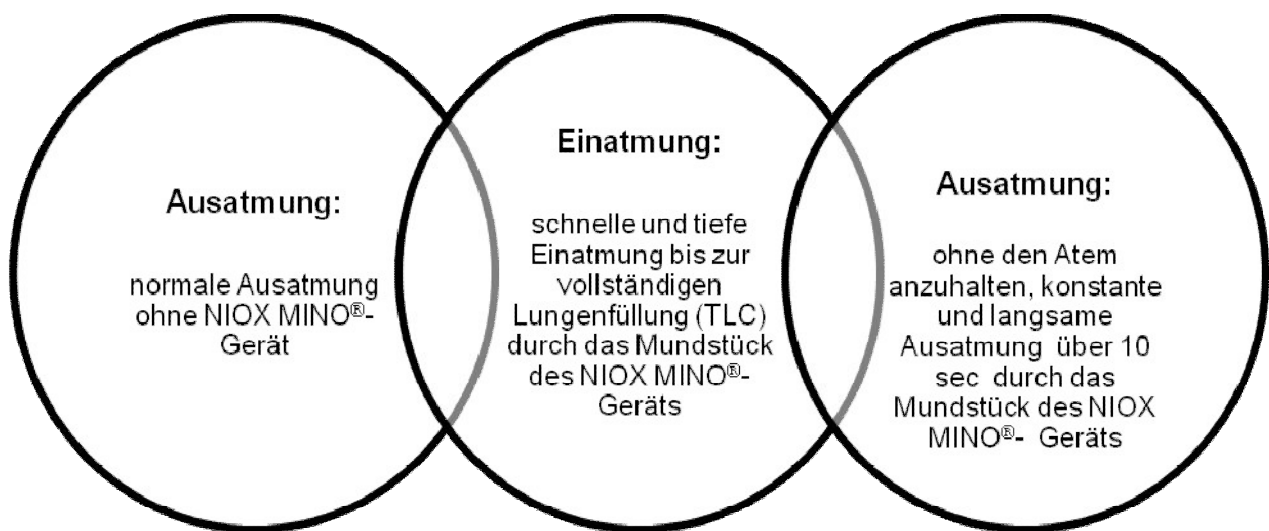
### 3.3.2.2 FE<sub>NO</sub>-Messung

Die FE<sub>NO</sub>-Messungen dieser Studie fanden präoperativ in den Patientenzimmern auf den chirurgischen Stationen und postoperativ auf den chirurgischen Stationen bzw. Intensivstationen der Charité CVK, CCM statt. Bei Menschen unterschiedlichen Alters, u. a. Kindern, ist die FE<sub>NO</sub>-Messung gut durchführbar [116-117]. Die einmalige Messung von FE<sub>NO</sub> mit dem NIOX MINO<sup>®</sup> gilt als ausreichend [116]. In dieser Studie wurde FE<sub>NO</sub> jeweils einmalig an folgenden drei Tagen gemessen:

1. präoperativ, einen Tag vor OP - **PRÄ**
2. postoperativ, am Abend der OP- **POST 0**
3. postoperativ, am ersten postoperativen Tag- **POST 1**

Bevor eine Messung begonnen werden konnte, benötigte der NIOX MINO<sup>®</sup> eine Temperaturstabilisierungszeit von bis zu 30 min, gefolgt von einer Aufwärmphase von 4 min. Das Touch Screen Display wurde dann durch Berührung aktiviert, leuchtete auf, so dass die Messung begonnen werden konnte. Bei jedem Studienteilnehmer und bei jeder neuen Messung wurde ein original verpacktes Einweg-NIOX MINO<sup>®</sup>-Mundstück verwendet, das zudem als Viren- und Bakterienfilter diente. Die FE<sub>NO</sub>-Messung gliederte sich in drei aufeinander folgende Atemmanöver (**Abbildung 4**). Zunächst wurde der Studienteilnehmer aufgefordert, ohne den NIOX MINO<sup>®</sup> normal auszuatmen. Bei der nachfolgenden Einatmung wurde der Studienteilnehmer aufgefordert, schnell und tief bis zur vollständigen Lungenfüllung durch den Filter des NIOX MINO<sup>®</sup>-Mundstücks einzuatmen. Die abschließende Ausatmung hatte ohne Anhalten des Atems zu erfolgen, da Atemanhalten FE<sub>NO</sub> erhöht [118]. Der Studienteilnehmer wurde daher aufgefordert, direkt im Anschluss an die Einatmung konstant und langsam über 10 Sekunden durch das Mundstück des NIOX MINO<sup>®</sup> auszuatmen. Während der Ausatmung konnte der Studienteilnehmer seine Messung über visuelles sowie akustisches Biofeedback steuern und somit den gemäß den ATS/ERS Richtlinien vorgeschriebenen konstanten Expirationsfluss von 50 ml/sec aufrecht erhalten [48]. Die Abhängigkeit von FE<sub>NO</sub> von der expiratorischen Flussrate ist bedeutsam, da bei zu

schneller Ausatmung  $FE_{NO}$  niedriger, bei langsamer dagegen höher ausfällt [48-49]. Bei der adäquat und konstant durchgeführten Ausatmung wurde ein NO-Plateau erreicht, das innerhalb eines drei Sekundenzeitfensters maximal 10% variieren durfte [119]. War dies nicht der Fall, so wurde die Messung wiederholt. Nach korrekt durchgeführter Messung erschien das Ergebnis nach 100 Sekunden in ppb auf dem Display des Geräts. Nach jeder  $FE_{NO}$ -Messung wurde das Messergebnis in ppb mit Datum und dem Studienteilnehmer zugeteiltem Pseudonym sowie Geburtsdatum notiert und anschließend in eine Excel-Tabelle eingetragen.



**Abbildung 4: Ablauf der  $FE_{NO}$ -Messung:** Darstellung der drei aufeinanderfolgenden Atemmanöver: 1. Ausatmung, 2. Einatmung, 3. Ausatmung. TLC, Total Lung Capacity; sec, Sekunden

### 3.3.2.3 Einflussfaktoren von $FE_{NO}$

Die Messung von  $FE_{NO}$  ist von Einflussfaktoren abhängig. Die Einflussfaktoren können in patientenunabhängige, krankheitsspezifische Faktoren und patientenabhängige, nicht krankheitsspezifische Faktoren unterteilt werden und gehen mit unterschiedlichen  $FE_{NO}$ -Messergebnissen einher (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Einflussfaktoren von  $FE_{NO}$ 

<b><i>Patientenabhängige/ nicht krankheits- spezifische Faktoren</i></b>	<b><i>Patientenunabhängige/ krankheitsspezifische Faktoren</i></b>	<b><i><math>FE_{NO}</math>- Konzentrationen</i></b>	<b><i>Literatur- angabe</i></b>
<b>Alter, Pat &gt;18Jahren</b>		↑	[55]
		↔	[120]
<b>Geschlecht</b>		↔	[55]
		↑ (Männer)	[120-123]
<b>Größe</b>		↑	[55]
<b>BMI</b>		↓ (bei hohem BMI)	[124]
		↔	[125]
	<b>Nitratreiches Essen</b>	↑	[126-127]
	<b>Kaffee</b>	↓	[128]
	<b>Rauchen</b>	↓	[52, 73-74]
	<b>Atopie</b>	↑	[55-56]
	<b>Asthma</b>	↑	[50-52]
	<b>Glucocorticoide</b>	↓	[61-62]
	<b>Bronchokonstriktion</b>	↓	[129]
	<b>Spirometrie</b>	↓	[130]
	<b>Sport</b>	↓	[118]
	<b>Cystische Fibrose</b>	↔	[131]
		↓	[132]
	<b>PCD</b>	↓ (nasales NO)	[133]
	<b>Bronchiektasen</b>	↑	[134]
		↔	[131]
	<b>Chronische Bronchitis</b>	↑	[68]
	<b>COPD</b>	↑	[66-67]
		↔	[68-69]
	<b>ARDS</b>	↓	[135]
	<b>Virale Atemwegsinfekte</b>	↑	[109-110]
	<b>OSAS</b>	↑	[136]
	<b>Tageszeitliche Schwankungen</b>	↑ (morgens)	[137]
	<b>Schwankungen</b>	↔	[133]
	<b>Hypertension</b>	↓	[74]

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ARDS, acute respiratory distress syndrome; PCD, primäre ciliäre Dyskinesie; OSAS, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom; BMI, Body Mass Index;  $FE_{NO}$ , fractional exhaled nitric oxide

### 3.3.2.4 Normalwerte von $FE_{NO}$

Für  $FE_{NO}$  existieren keine klar definierten Normalwerte. In klinischen Studien sind hingegen Referenzwerte für  $FE_{NO}$  ermittelt worden (**Tabelle 4**). Bei gesunden, nicht atopischen Erwachsenen werden im Allgemeinen  $FE_{NO}$ -Konzentrationen von 10 bis 20 ppb gemessen; allerdings können auch höhere  $FE_{NO}$ -Konzentrationen in dieser Gruppe gemessen werden [138]. Die obere Grenze für  $FE_{NO}$  bei gesunden Erwachsenen liegt in einer klinischen Studie von Olin et al. bei 24 - 54 ppb [139]. Die  $FE_{NO}$ -Konzentrationen sind intraindividuell gut reproduzierbar und ohne krankheitsbezogene Einflussfaktoren stabil [49].  $FE_{NO}$  ist jedoch immer unter Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren zu interpretieren (**Tabelle 3**). In der vorliegenden Studie wurde für jeden Studienteilnehmer, ausgehend von der präoperativen  $FE_{NO}$ -Konzentration, die postoperative  $FE_{NO}$ -Konzentration analysiert. Zu diesem Zweck wurde eine neue Variable  $\Delta FE_{NO}$  ( $POST\ 1\ FE_{NO} - PRÄ\ FE_{NO}$ ) eingeführt. In der Regressionsanalyse, die in dieser Studie durchgeführt wurde, konnte ein Effekt bekannter Einflussfaktoren auf  $\Delta FE_{NO}$  ausgeschlossen werden.

**Tabelle 4: Referenzwerte von  $FE_{NO}$**

<b>Autor, Jahr, Referenz</b>	<b>Studienteilnehmer (n)</b>	<b><math>FE_{NO}</math> (ppb)</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Charakteristika Studienteilnehmer</b>
Olin et al. 2007 [139]	1131	16,6 (Median)/ 5,87-47,14 (95% KI)	50,3 (Median)	gesunde Nichtraucher
Travers et al. 2007 [140]	193	17,9 (Median)/ 7,8- 41,1 (90% KI)	25-75	Lungengesund und keine Einnahme von Inhalativa während der letzten 12 Monate vor Messung, keine allergische Rhinitis, kein Asthma, kein COPD
Olivieri et al. 2006 [123]	204	10,8 (Median) $\pm$ 4,7 (SD)		Nichtraucher, normale Spirometriewerte, keine Dauermedikation, keine Allergien, negativer Prick-Testung, keine oberen und unteren Atemwegsinfektionen

$FE_{NO}$ , fractional exhaled Nitric oxide; KI, Konfidenzintervall; ppb, parts per billion; SD, standard deviation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease

### **3.3.3 Retrospektive Datenerfassung**

#### **3.3.3.1 Basischarakteristika, Allergie, Raucherstatus, Lungenerkrankung, Dauermedikation**

Anhand des computergestützten Lebensstil-Fragebogens wurden die Basischarakteristika der Studienteilnehmer wie Geschlecht, Alter, Body Mass Index (BMI) und der Raucherstatus erfasst. Studienteilnehmer, die auf die Frage „Rauchen Sie zurzeit?“ mit „ja“ antworteten, galten als Raucher; diejenigen, die mit „nein“ antworteten als Nichtraucher.

Die Angaben bezüglich einer bestehenden Dauermedikation, Allergie oder Lungenerkrankung wurden retrospektiv dem Anästhesie-Prämedikationsprotokoll entnommen.

#### **3.3.3.2 Perioperative Daten**

Der Anästhesieverlauf wurde anhand der Anästhesieprotokolle der Studienteilnehmer, die in der Datenbank *Medlinq-Easy-Anästhesie* digitalisiert vorlagen, nachvollzogen. Die Anästhesieprotokolle bestanden dabei aus dem Anästhesie-Prämedikationsprotokoll, der Anästhesiedokumentation, dem Anästhesieverlauf und dem Aufwachraumprotokoll. Alle perioperativ verabreichten Medikamente, die Periduralkatheter-Anlage (PDK), die Gabe von Transfusionen und die jeweiligen Anästhesieverfahren, wurden für jeden Studienteilnehmer dokumentiert. Die Art der Operation sowie die Operationsdauer wurden retrospektiv dem OP-Protokoll entnommen.

#### **3.3.3.3 Postoperative Daten**

In dieser Studie wurden die CDC-Diagnoseschlüssel retrospektiv den Entlassungsbriefen der digitalisierten Patientenakten entnommen. Nur Studienteilnehmer mit einer entsprechenden CDC-Diagnose galten in dieser Studie als Studienteilnehmer mit postoperativer Infektion.

### **3.3.4 Definition postoperativer Infektionen**

Nosokomiale Wundinfektionen, Pneumonien, Harnwegsinfektionen und die Sepsis werden in unserer Klinik standardisiert, analog den CDC-Kriterien für nosokomiale Infektionen [141], erfasst und mit den entsprechenden CDC-Diagnosecodes verschlüsselt.

### 3.3.4.1 Wundinfektionen

Als Wundinfektionen gelten Infektionen, die innerhalb von 30 Tagen nach einer Operation auftreten. Man unterscheidet zwischen oberflächlichen, die Haut und das subkutane Gewebe betreffenden und tiefen, die Faszien- und Muskelschicht betreffenden Infektionen. In diese Gruppe von Infektionen werden auch Infektionen von Organen und Körperhöhlen, die im Operationsgebiet liegen, gezählt. Diagnosekriterien sind:

- Eitrige Sekretion
- Kultureller Nachweis der Erregers
- Zeichen einer Entzündung
- Diagnose des behandelnden Arztes

### 3.3.4.2 Pneumonie

Als Pneumonie gelten Infektionen der Lunge, die mit einem positiven Röntgenbefund einhergehen. Weitere Diagnosekriterien sind:

- Leukozytose ( $\geq 12.000/\text{mm}^3$ ) oder Leukopenie ( $< 4000/\text{mm}^3$ )
- Fieber  $> 38^\circ\text{C}$
- Verwirrtheit ohne andere Ursache bei Patienten  $\geq 70$  Jahren
- eitriges Sputum-/Trachealsekret
- Husten, Dyspnoe oder Tachypnoe
- Positive klinische Befunde
- Verschlechterung des Gasaustausches

### 3.3.4.3 Harnwegsinfektionen

Als Harnwegsinfektionen gelten Infektionen der ableitenden Harnwege und folgende Diagnosekriterien:

- Fieber  $> 38^\circ\text{C}$
- Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz, Dysurie, suprapubische Schmerzen
- Urinkultur  $\geq 10^5$  Kolonien/ml Urin
- Harnteststreifen Leukozyten-Esterase, Nitrat positiv
- Pyurie ( $\geq 10$  Leukozyten/ $\text{mm}^3$  oder  $\geq 3$  Leukozyten/Gesichtsfeld)
- Diagnose des Arztes/Beginn mit antimikrobieller Therapie

Für die asymptomatische Bakteriurie gelten folgende Diagnosekriterien:

- kein Fieber oder andere Symptome der ableitenden Harnwege
- $\geq 10^5$  Kolonien/ml Urin

#### 3.3.4.4 Sepsis

Zu den Sepsiskriterien gehört der Verdacht auf Infektion oder die bestätigte Infektion und folgende Diagnosekriterien:

1. Allgemeine Kriterien:
  - Fieber  $> 38^\circ\text{C}$ /Hypothermie  $< 36^\circ\text{C}$
  - Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
  - Tachypnoe  $> 20/\text{min}$
  - veränderter mentaler Status
  - Ödeme oder Positivbilanz
  - Hyperglykämie
2. Veränderte Infektionsparameter:
  - Leukozytose  $> 12000/\text{mm}^3$  oder Leukopenie  $< 4000/\text{mm}^3$  oder  $> 10\%$  unreife Neutrophilie im Differentialblutbild
  - C reaktives Protein erhöht
  - Procalcitonin erhöht
3. Veränderte Hämodynamik
4. Veränderte Organdysfunktion anzeigende Parameter
5. Veränderte Gewebperfusion anzeigende Parameter

### 3.4 Statistik

Die statistische Auswertung und die Erstellung der Graphen erfolgten mit dem Programm *Predictive Analysis Software für Windows*<sup>®</sup> (PASW, Version 18,0). Die metrischen Variablen wurden in der deskriptiven Statistik, da diese nicht normalverteilt waren, als Median (M) mit unterem Quartil ( $Q_1$ ) und oberem Quartil ( $Q_3$ ) angegeben; nominale Variablen wurden mit Anzahl (n) und Prozent (%) wiedergegeben. Der Vergleich von nichtparametrischen, unabhängigen Variablen wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test diente zum Vergleich kategorialer Daten. Zur statistischen Analyse von unter der Nachweisgrenze des NIOX MINO<sup>®</sup> von  $< 5$  ppb liegenden  $\text{F}_{\text{ENO}}$ -Messwerten wurden diese einheitlich auf Null gesetzt. Neben den prä- und postoperativen gemessenen  $\text{F}_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen (PRÄ  $\text{F}_{\text{ENO}}$ , POST 1  $\text{F}_{\text{ENO}}$ ) wurde  $\Delta$

$FE_{NO}$  (POST 1  $FE_{NO}$  - PRÄ  $FE_{NO}$ ) als dritte Variable eingeführt, um individuelle Unterschiede zu normieren. Als zusammenfassende statistische Analyse erfolgte die lineare Regression, um die Abhängigkeit von  $\Delta FE_{NO}$  von möglichen Einflussfaktoren zu untersuchen sowie eine zweite Regressionsanalyse, um die Abhängigkeit der postoperativen von der präoperativen  $FE_{NO}$ -Konzentration zu untersuchen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ( $p < 0,05$ ) festgelegt.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

#### 4.1.1 Studieneinschluss

Von 147 evaluierten Patienten wurden 106 Studienteilnehmer (72%) rekrutiert. Zu den Gründen für den fehlenden Einschluss von 41 Patienten (28%) gehörten in absteigender Reihenfolge die Abwesenheit des Patienten auf Station ( $n = 29/41$ , 71%), die Ablehnung an der Studie teilzunehmen ( $n = 9/41$ , 22%) sowie die Verschiebung der OP präoperativ ( $n = 3/41$ , 7%), so dass, wie im letzten Fall, die  $F_{ENO}$ -Messung an den drei aufeinanderfolgenden Messtagen (PRÄ, POST 0, POST 1) nicht gewährleistet war (**Abbildung 5**).

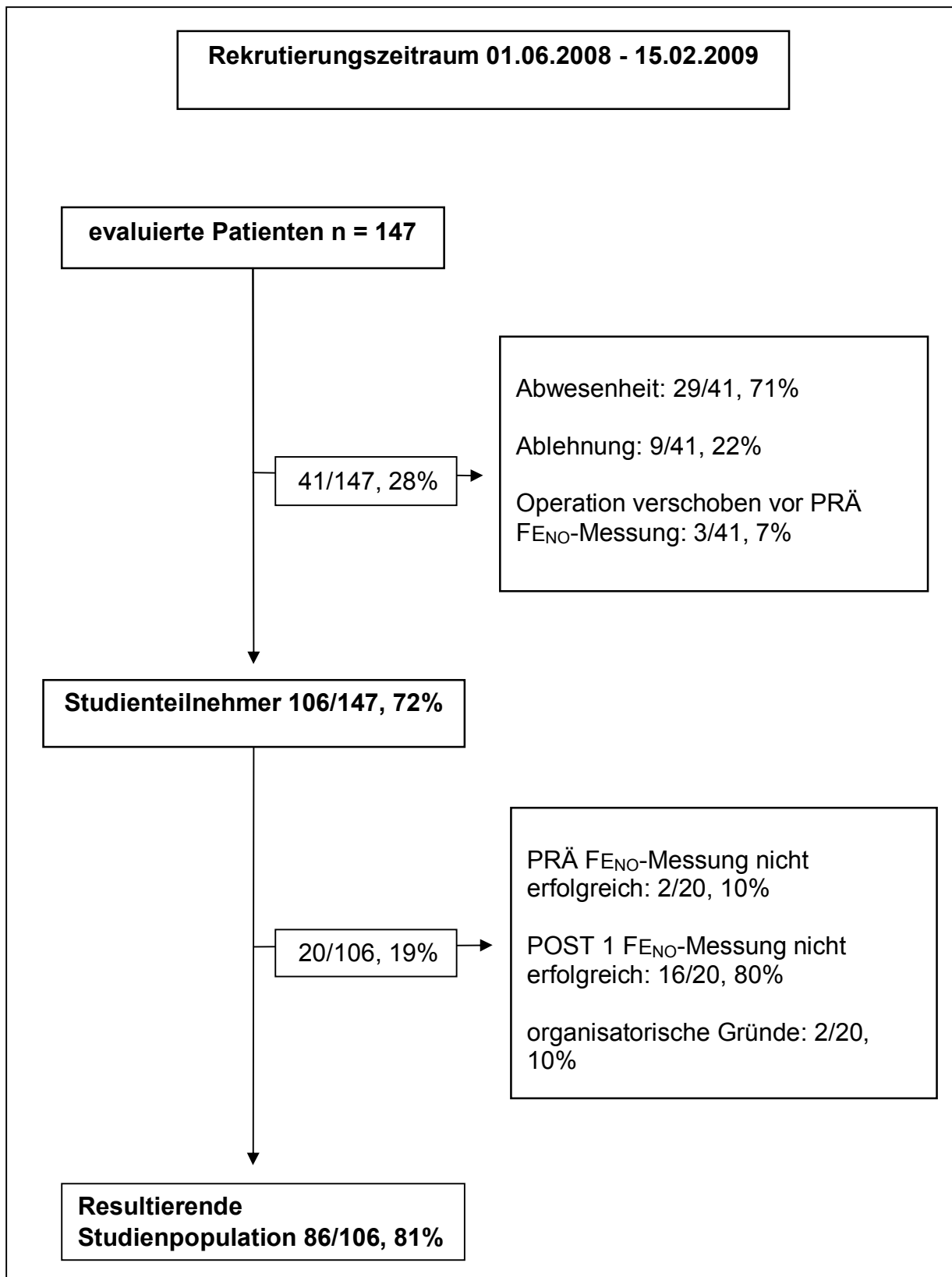
#### 4.1.2 Studienabbruch

Die Studienteilnehmer, die keine korrekte PRÄ  $F_{ENO}$ -Messung ( $n = 2/20$ , 10%) oder keine korrekte POST 1  $F_{ENO}$ -Messung ( $n = 16/20$ , 80%) durchführen konnten, galten als Studienabbrecher. Bei 2 Studienteilnehmern ( $n = 2/20$ , 10%) war aus organisatorischen Gründen keine POST 1  $F_{ENO}$ -Messung möglich. Insgesamt zählten 20 Studienteilnehmer zu den Studienabbrechern ( $n = 20/106$ ; 19%) (**Abbildung 5**).

Tabelle 5: Basischarakteristika

<b>Variable</b>	<b>Resultierende Studienpopulation (<math>n = 86/100\%</math>)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	58± 13
<b>BMI (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>	25± 4
<b>Geschlecht (w/ m)</b>	39/47
<b>Allergie n/%</b>	37/43
<b>Lungenerkrankung n/%</b>	9/10

n, Anzahl; %, Prozent; w, weiblich; m, männlich; Alter (Jahre); BMI, Body Mass Index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), Angabe in Mittelwert ± Standardabweichung.



**Abbildung 5: Resultierende Studienpopulation:** n, Anzahl; %, Prozent; FE<sub>NO</sub>, fractional exhaled nitric oxide; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag.

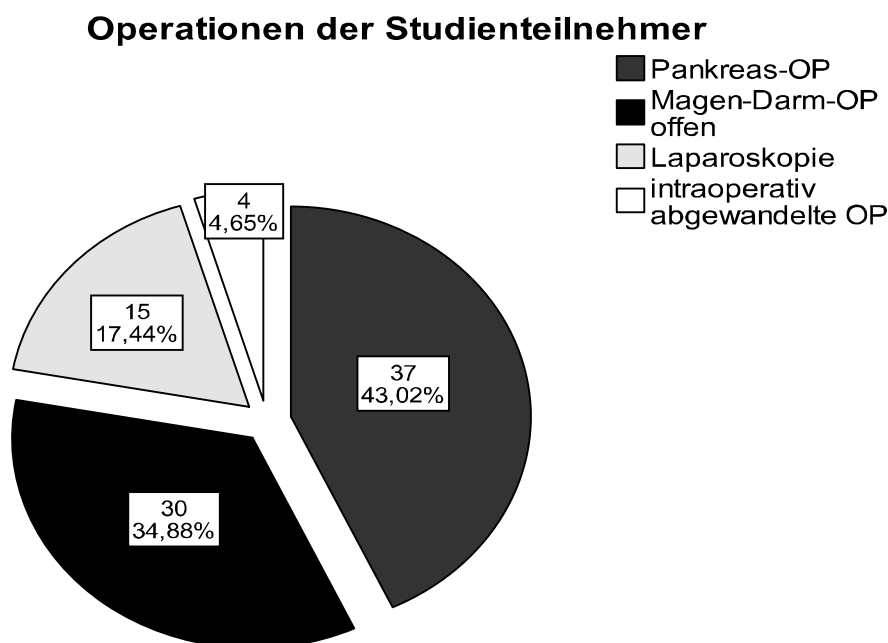
### 4.1.3. Resultierende Studienpopulation

#### 4.1.3.1 Basischarakteristika

86 Studienteilnehmer gingen in die endgültige Analyse ein (**Abbildung 5**). Die Studienteilnehmer waren durchschnittlich 58 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI von 25 kg/m<sup>2</sup>. Mehr Männer nahmen an der Studie teil (n = 47/55% vs. n = 39/45%). Die Mehrzahl der Studienteilnehmer hatte keine Allergie (n = 49/57% vs. n = 37/ 43%) und war lungengesund (n = 77/90% vs. n = 9/10%) (**Tabelle 5**).

#### 4.1.3.2 Operationsdauer und Operationsarten

Die Operationsdauer lag durchschnittlich bei 257 ± 107 Minuten. Die häufigste Operation dieser Studie war die Pankreas-OP (n = 37/86, 43%), gefolgt von der offenen Magen-Darm-OP (n = 30/86, 35%), der laparoskopischen Magen-Darm-OP (n = 15/86, 17%) sowie intraoperativ abgewandelten Operationen (n = 4/86, 5%) (**Abbildung 6**). Zu der Gruppe der intraoperativ abgewandelten Operationen gehörten: Eine Probelaparotomie, eine Ureterschienung und zwei diagnostische Laparoskopien ohne chirurgische Intervention.



**Abbildung 6: Operationen der Studienteilnehmer:** n, Anzahl; %, Prozent; OP, Operation

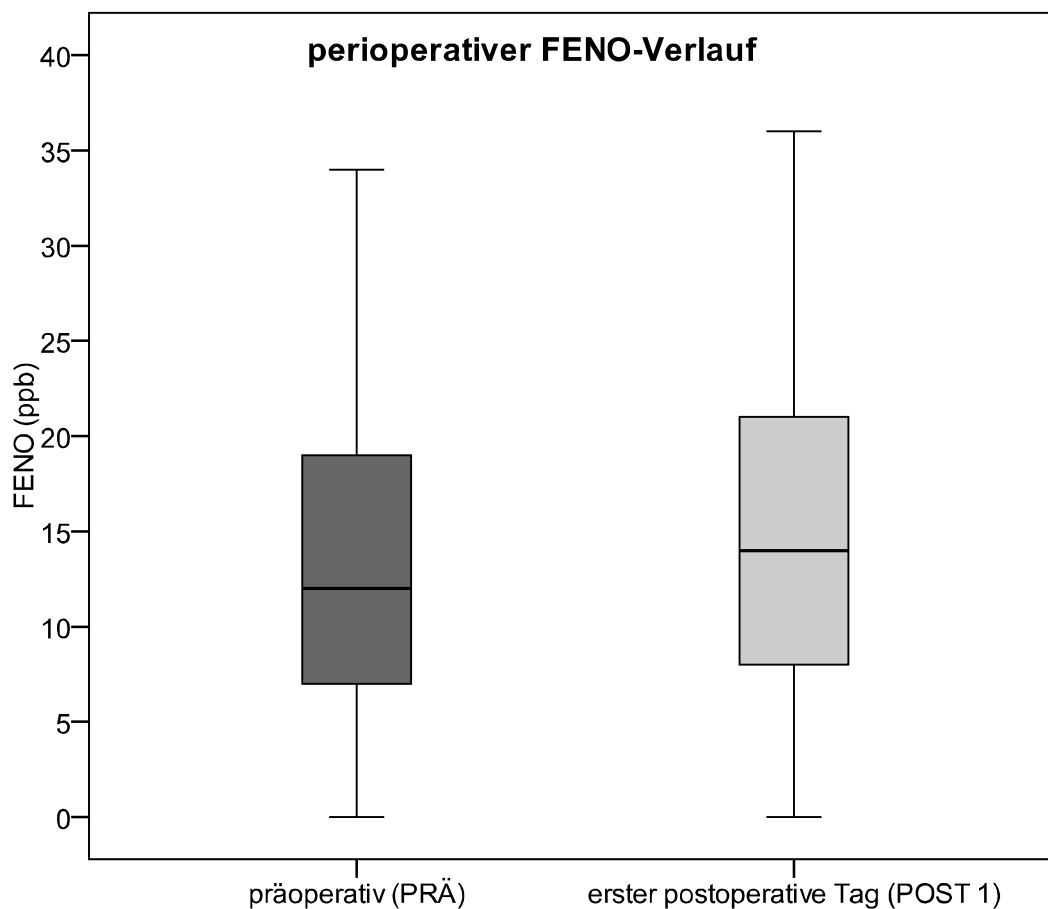
## 4.2 $F_{E_{NO}}$

### 4.2.1 $F_{E_{NO}}$ -Messung

Die  $F_{E_{NO}}$ -Messungen dieser Studie wurden an den Tagen: PRÄ, POST 0, POST 1 durchgeführt. Da die POST 0  $F_{E_{NO}}$ -Messung von nur 34 Studienteilnehmern (40%) durchgeführt werden konnte, ging diese Messung nicht in die statistische Analyse ein, um keinen Bias zu bewirken. Die POST 0  $F_{E_{NO}}$ -Messung war somit in dieser Studie eine fakultative  $F_{E_{NO}}$ -Messung. Im Gegensatz dazu war die POST 1  $F_{E_{NO}}$ -Messung von den Studienteilnehmern obligat durchzuführen. Studienteilnehmer, die die POST 1  $F_{E_{NO}}$ -Messung nicht korrekt durchführten, wurden sekundär von der Studie ausgeschlossen und galten als Studienabbrecher (**Abbildung 5**).

### 4.2.2 perioperativer $F_{E_{NO}}$ -Verlauf

Im perioperativen Verlauf kam es zu einem signifikanten Anstieg der  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen ( $p < 0,01$ ) (**Abbildung 7**).



**Abbildung 7: perioperativer  $F_{E_{NO}}$ -Verlauf:**  $F_{E_{NO}}$ , fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag. Extremwerte (PRÄ): 59,86, (POST1): 59,37. Ausreißer (POST 1): 70.

PRÄ FE<sub>NO</sub>, POST 1 FE<sub>NO</sub> und Δ FE<sub>NO</sub> (POST 1 FE<sub>NO</sub> - PRÄ FE<sub>NO</sub>) unterschieden sich nicht zwischen Männern und Frauen (**Tabelle 6**).

**Tabelle 6: perioperativer FE<sub>NO</sub>-Verlauf abhängig vom Geschlecht**

<i>FE<sub>NO</sub>-Messungen</i>	<i>Gesamte Studienpopulation (n = 86/100%)</i>	<i>Frauen (n = 39/ 45%)</i>	<i>Männer (n = 47/ 55%)</i>	<i>p-Wert</i>
PRÄ FE <sub>NO</sub> (ppb)	12 [7; 19]	11 [7; 19]	14 [6; 19]	0,97
POST 1 FE <sub>NO</sub> (ppb)	14 [8; 21]	13 [8; 19]	14 [9; 22]	0,21
Δ FE <sub>NO</sub> (ppb)	1 [-2; 7]	0 [-4; 5]	3 [-1; 8]	0,08

n, Anzahl; %, Prozent; ppb, parts per billion; FE<sub>NO</sub>, fractional exhaled nitric oxide; M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], Median [unteres Quartil; oberes Quartil]; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag; Δ FE<sub>NO</sub> = POST 1 FE<sub>NO</sub> - PRÄ FE<sub>NO</sub>. p < 0,05 Signifikanzniveau.

#### 4.2.3 FE<sub>NO</sub> und Dauermedikation

Die Einnahme einer Dauermedikation von Kortison, Betablockern oder Calciumantagonisten hatte keinen signifikanten Einfluss auf Δ FE<sub>NO</sub> (POST 1 FE<sub>NO</sub> - PRÄ FE<sub>NO</sub>) (**Tabelle 7**).

**Tabelle 7: Einfluss einer Dauermedikation auf Δ FE<sub>NO</sub>**

<i>Dauermedikation</i>	<i>Anzahl (n) ja/nein</i>	<i>Δ FE<sub>NO</sub> (M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) ja/nein</i>	<i>p-Wert</i>
<b>Kortison</b>	8/78	0 [-3,75; 6,25] / 1 [-2; 7]	0,46
<b>Betablocker</b>	19/67	4 [-5; 8] / 1 [-2; 6]	0,75
<b>Calciumantagonist</b>	8/78	-5 [-14; - 6,75] / 1 [-1; 7]	0,07

n, Anzahl; FE<sub>NO</sub>, fractional exhaled nitric oxide; Δ FE<sub>NO</sub> = POST 1 FE<sub>NO</sub> - PRÄ FE<sub>NO</sub>; M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], Median [unteres Quartil; oberes Quartil]. p < 0,05 Signifikanzniveau.

#### 4.2.4 FE<sub>NO</sub> und perioperative Medikamentengabe/Maßnahmen

Die im Rahmen der Anästhesie verabreichten Medikamente und/oder Maßnahmen hatten keinen signifikanten Einfluss auf Δ FE<sub>NO</sub> (POST 1 FE<sub>NO</sub> - PRÄ FE<sub>NO</sub>) (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Einfluss der perioperativen Medikamentengabe bzw. Maßnahmen auf  $\Delta FE_{NO}$ 

<b>Medikament</b>	<b>Anzahl (n)</b> <b>ja/nein</b>	<b><math>\Delta FE_{NO}(M [Q_1;Q_3])</math></b> <b>ja/nein</b>	<b>p-Wert</b>
<b><u>Prämedikation:</u></b>	84/2	1 [-1,75; 7]/ ---	0,09
<b><u>Hypnotika:</u></b>			
<b>Propofol</b>	44/42	1 [-2; 8]/ 1 [-2; 6]	0,72
<b>Thiopental</b>	42/44	1 [-2; 6]/ 1 [-2; 8]	0,58
<b>Etomidat</b>	3/83	---/ 1 [-2; 7]	0,19
<b><u>Analgetika:</u></b>			
<b>Fentanyl</b>	86/86	--	--
<b>Remifentanyl</b>	10/76	3 [-1,25; 7,25]/ 1 [-2; 6,75]	0,78
<b><u>Narkoseregime:</u></b>			
<b>a) TIVA</b>	7/79	-1 [-8; 0]/ 1 [-2; 7]	0,12
<b>b) Narkosegase:</b>			
<b>Isofluran</b>	31/55	1 [0; 6]/ 1 [-2; 8]	0,87
<b>Sevofluran</b>	8/78	4,50 [-2; 9]/ 1 [-2; 7]	0,48
<b>Desfluran</b>	71/15	1 [-2; 7]/ 0 [-3; 6]	0,57
<b><u>Maßnahmen:</u></b>			
<b>PDK</b>	75/11	2 [-2; 8]/ -1 [-3; 1]	0,08
<b>Transfusion</b>	20/66	1 [-1,50; 5,75]/ 1,50 [-2; 8]	0,53
<b><u>Intraoperative Medikamentengabe:</u></b>			
<b>Sympathomimetikum</b>	78/8	1 [-2; 6,25]/ 6 [0,25; 16]	0,09

<b>Kortison</b>	23/63	1 [-1; 8]/ 1 [-3; 7]	0,71
-----------------	-------	-------------------------	------

--bei allen Patienten gegeben, Mann Whitney-U-Test nicht möglich; --- nicht genügend Fälle. n, Anzahl; FE<sub>NO</sub>, fractional exhaled nitric oxide;  $\Delta$  FE<sub>NO</sub>= POST 1 FE<sub>NO</sub> - PRÄ FE<sub>NO</sub>; M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], Median [unteres Quartil; oberes Quartil]; PDK, Periduralkatheter; TIVA, total intravenöse Anästhesie; p < 0,05 Signifikanzniveau.

#### 4.2.5 FE<sub>NO</sub> und Raucherstatus

An der Studie nahmen 58 Raucher (67%) und 28 Nichtraucher (33%) teil (**Abbildung 8**). Raucher und Nichtraucher unterschieden sich in Bezug auf BMI, Geschlecht, Allergie, Lungenerkrankung nicht signifikant (p = 0,27/0,75/0,36/0,37) und in Bezug auf das Alter signifikant voneinander (p = 0,02) (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Basischarakteristika von Rauchern und Nichtrauchern

<b>Variable</b>	<b>Raucher (n = 28/33%)</b>	<b>Nichtraucher (n = 58/67%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	53 ± 10	60 ± 14	0,02
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24 ± 4	25 ± 4	0,27
<b>Geschlecht (w/ m)</b>	12/16	27/31	0,75
<b>Allergie n/%</b>	14/50	23/40	0,36
<b>Lungenerkrankung n/%</b>	2/7	8/14	0,37

n, Anzahl; %, Prozent; w, weiblich; m, männlich; Alter (Jahre); BMI, Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>), Mittelwert ± Standardabweichung; p < 0,05 Signifikanzniveau.

Die Operationsarten und die Operationsdauer unterschieden sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht signifikant (p = 0,42/0,19) (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Operationen von Rauchern und Nichtrauchern

<b>Variablen</b>	<b>Raucher (n = 28/33%)</b>	<b>Nichtraucher (n = 58/67%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Pankreas- OP n/%</b>	10/36	27/47	0,42
<b>Magen- Darm- OP offen n/%</b>	11/39	19/33	
<b>Laparoskopische Eingriffe n/%</b>	4/14	11/19	
<b>Intraoperativ abgewandelte OPs n/%</b>	3/11	1/2	
<b>OP- Dauer (min)</b>	235 ± 110	268 ± 104	0,19

n, Anzahl; %, Prozent ; min, Minuten; OP, Operation; Mittelwert ± Standardabweichung. p < 0,05 Signifikanzniveau.

## Raucher und Nichtraucher

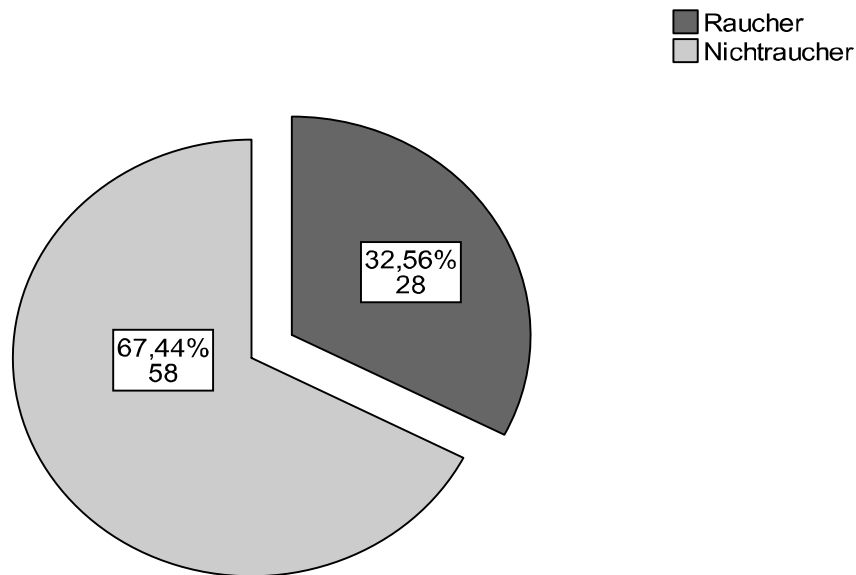


Abbildung 8: Raucher und Nichtraucher; n, Anzahl; %, Prozent.

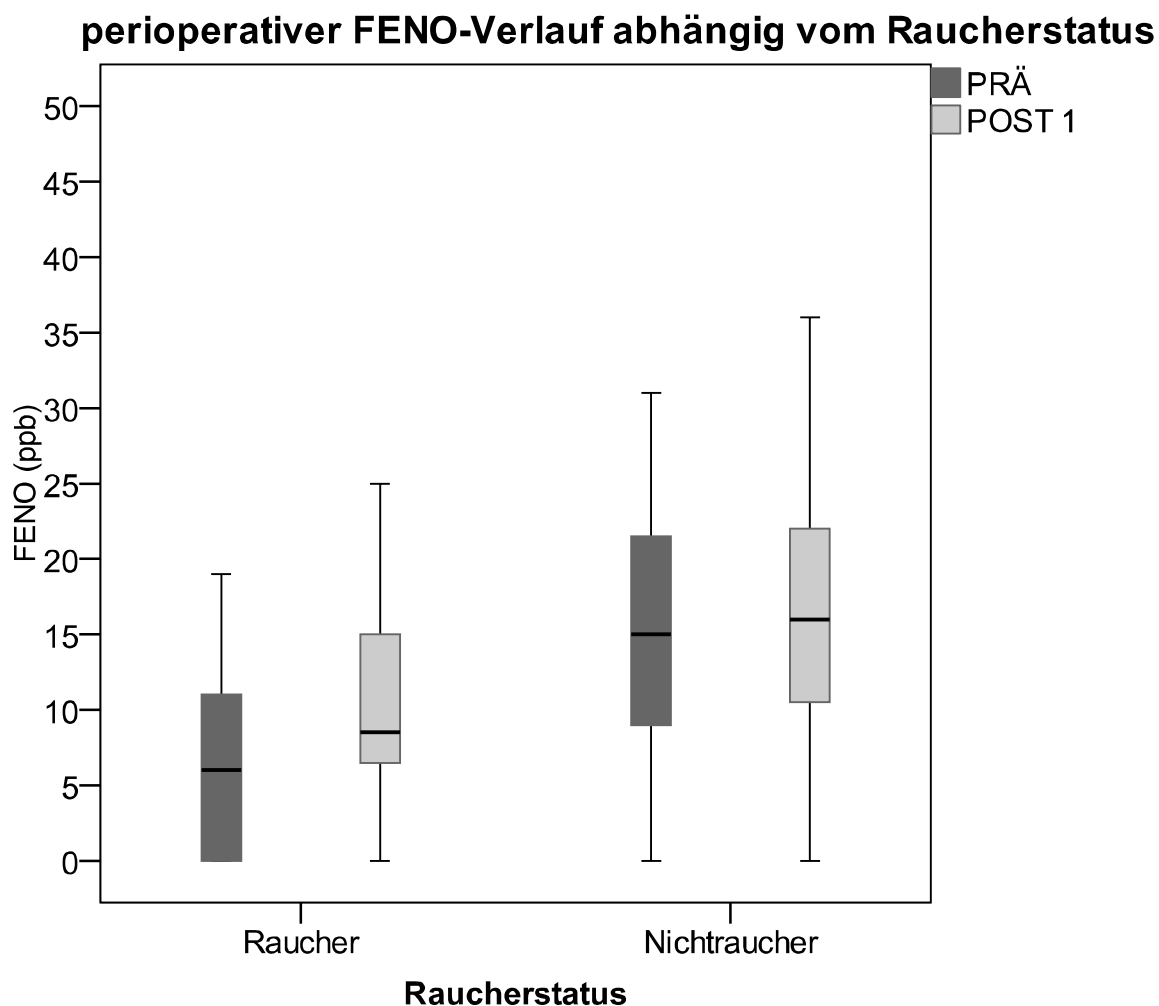
PRÄ  $FE_{NO}$  und POST 1  $FE_{NO}$  waren bei Rauchern signifikant niedriger als bei Nichtrauchern.  $\Delta FE_{NO}$  (POST 1  $FE_{NO}$  - PRÄ  $FE_{NO}$ ) unterschied sich zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht signifikant (**Tabelle 11**).

Tabelle 11:  $FE_{NO}$  und Raucherstatus

<i><b><math>FE_{NO}</math> Messungen</b></i>	<i><b>Raucher</b></i> (n= 28/33%)	<i><b>Nichtraucher</b></i> (n= 58/67 %)	<i><b>p-Wert</b></i>
PRÄ $FE_{NO}$ (ppb)	6 [0; 11]	15 [9; 22]	< 0,01
POST 1 $FE_{NO}$ (ppb)	8,50 [6,25; 15]	16 [10,75; 23,25]	< 0,01
$\Delta FE_{NO}$ (ppb)	1 [0; 7,75]	1 [-5; 7]	0,18

n, Anzahl; %, Prozent; ppb, parts per billion;  $FE_{NO}$ , fractional exhaled nitric oxide; M [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>], Median [unteres Quartil; oberes Quartil]; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag;  $\Delta FE_{NO}$ = POST 1  $FE_{NO}$  - PRÄ  $FE_{NO}$ ; p < 0,05 Signifikanzniveau





**Abbildung 9: perioperativer F<sub>ENO</sub>-Verlauf abhängig vom Raucherstatus;** F<sub>ENO</sub>, fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion. PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag. Extremwerte (Nichtraucher/ PRÄ): 82,59, (Nichtraucher/ POST 1): 59,50; Ausreißer (Raucher/ PRÄ): 5, 17, (Raucher/ POST 1): 5,17, (Nichtraucher/ POST 1): 69.

Der perioperative Verlauf von PRÄ F<sub>ENO</sub> zu POST 1 F<sub>ENO</sub> zeigte bei Rauchern einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ) mit postoperativ höheren F<sub>ENO</sub>-Konzentrationen als präoperativ; bei Nichtrauchern hingegen keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,21$ ) (**Abbildung 9**).

#### 4.2.6 F<sub>ENO</sub> und Allergiestatus

37 Allergiker (43%) und 49 Nichtallergiker (57%) nahmen an der Studie teil. Unter den Allergikern waren 5 Asthmatiker (14%), welche für die statistische Analyse zu den Allergikern gezählt wurden.

PRÄ F<sub>ENO</sub>, POST 1 F<sub>ENO</sub> und  $\Delta$  F<sub>ENO</sub> für sich betrachtet, zeigten bei Allergikern und Nichtallergikern keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 12**). Der perioperative

Verlauf von PRÄ FE<sub>NO</sub> zu POST 1 FE<sub>NO</sub> unterschied sich signifikant bei Nichtallergikern ( $p = 0,04$ ), bei Allergikern nicht signifikant ( $p = 0,09$ ). Allergiker zeigten postoperativ niedrigere FE<sub>NO</sub>-Konzentrationen als präoperativ, Nichtallergiker hingegen postoperativ höhere FE<sub>NO</sub>-Konzentrationen (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: FE<sub>NO</sub> und Allergiestatus

<b>FE<sub>NO</sub> Messungen</b>	<b>Allergiker (n= 37/43%)</b>	<b>Nichtallergiker (n=49/57%)</b>	<b>p-Wert</b>
PRÄ FE <sub>NO</sub> (ppb)	16 [8,50; 22]	9 [6; 19]	0,06
POST 1 FE <sub>NO</sub> (ppb)	14 [9,50; 23]	13 [7,50; 20,50]	0,22
Δ FE <sub>NO</sub> (ppb)	1[-3; 6,50]	1 [-1,50; 7,50]	0,82

n, Anzahl; %, Prozent; ppb, parts per billion; FE<sub>NO</sub>, fractional exhaled nitric oxide; M [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>], Median [unteres Quartil; oberes Quartil]; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag; Δ FE<sub>NO</sub>= POST 1 FE<sub>NO</sub> – PRÄ FE<sub>NO</sub>;  $p < 0,05$  Signifikanzniveau.

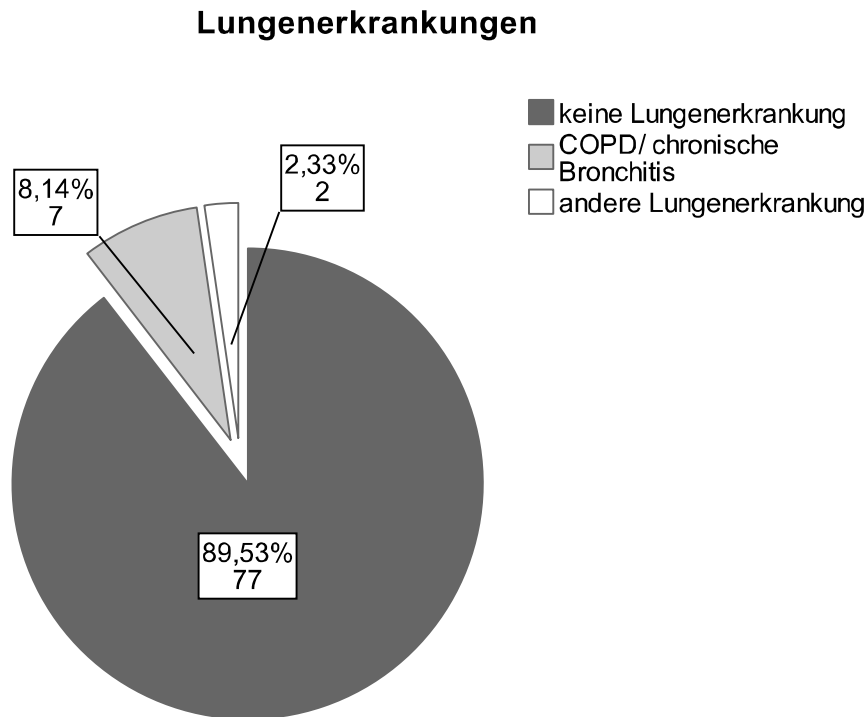
#### 4.2.7 FE<sub>NO</sub> und Lungenerkrankung

Insgesamt 9 Studienteilnehmer (10%) hatten als Nebendiagnose eine Lungenerkrankung, 77 keine Lungenerkrankung (90%). Zu den Lungenerkrankungen zählten: COPD/chronische Bronchitis (n = 7), Verdacht auf Lungenmetastase (n = 1), Zustand nach hämorrhagischer Alveolitis unklarer Genese (n = 1) (**Abbildung 10**).

Tabelle 13: FE<sub>NO</sub> und Lungenerkrankung

<b>FE<sub>NO</sub> Messungen</b>	<b>Lungenerkrankung (n= 9/10%)</b>	<b>Keine Lungenerkrankung (n= 77/90%)</b>	<b>p-Wert</b>
PRÄ FE <sub>NO</sub> (ppb)	17 [8,50; 30,50]	12 [7; 19]	0,16
POST 1 FE <sub>NO</sub> (ppb)	14 [8; 23,50]	14 [8; 21]	0,94
Δ FE <sub>NO</sub> (ppb)	-1 [-11,50; 3]	1 [-1,50; 8]	0,049

n, Anzahl; %, Prozent; ppb, parts per billion; FE<sub>NO</sub>, fractional exhaled nitric oxide; M [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>], Median [unteres Quartil; oberes Quartil]; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag; Δ FE<sub>NO</sub>= POST 1 FE<sub>NO</sub> – PRÄ FE<sub>NO</sub>;  $p < 0,05$  Signifikanzniveau.



**Abbildung 10: Lungenerkrankungen der Studienteilnehmer;** n, Anzahl; %, Prozent; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; andere Lungenerkrankung (n = 2): Verdacht auf Lungenmetastase (n = 1), Zustand nach hämorrhagischer Alveolitis unklarer Genese (n = 1).

PRÄ  $FE_{NO}$  und POST 1  $FE_{NO}$  unterschieden sich jeweils nicht signifikant bei Studienteilnehmern mit Lungenerkrankung bzw. ohne Lungenerkrankung;  $\Delta FE_{NO}$  war bei Studienteilnehmern mit Lungenerkrankung signifikant niedriger als bei Lungengesunden ( $p = 0,049$ ) (**Tabelle 13**).

### **4.3 postoperativer Verlauf**

#### **4.3.1 postoperative Infektionen**

Von 86 Studienteilnehmern entwickelten 19 eine postoperative Infektion (22%), 67 keine postoperative Infektion (78%) (**Abbildung 11**). 9 der 19 Studienteilnehmer mit Infektion entwickelten mehr als eine Infektion (47%). Die häufigste postoperative Infektion war die Wundinfektion (n = 14), gefolgt von der Pneumonie (n = 6), der Harnwegsinfektion (n = 5) und der Sepsis (n = 3) (**Abbildung 12**).

**postoperative Infektionen- keine postoperativen Infektionen**

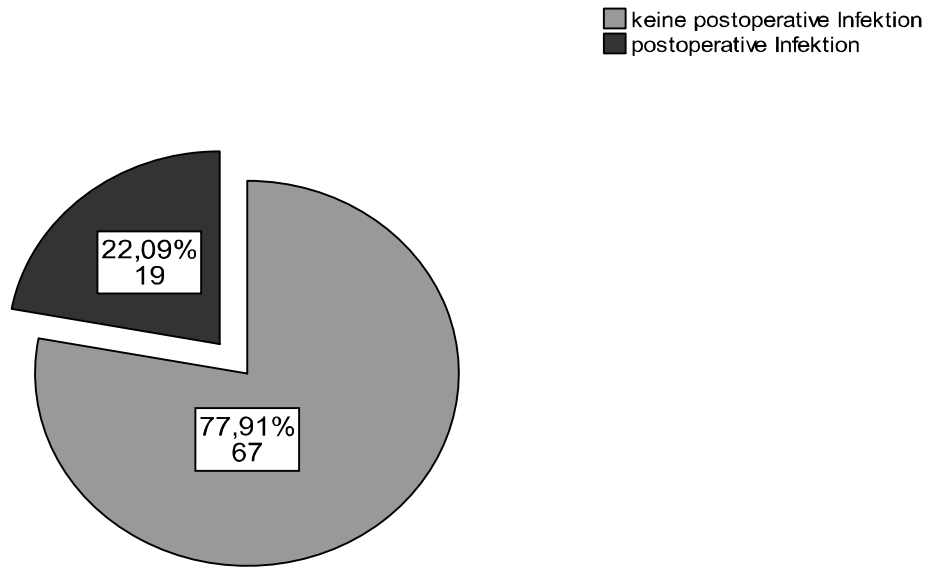


Abbildung 11: postoperative Infektionen- keine postoperativen Infektionen; n, Anzahl; %, Prozent.

**Kategorien von postoperativen Infektionen**

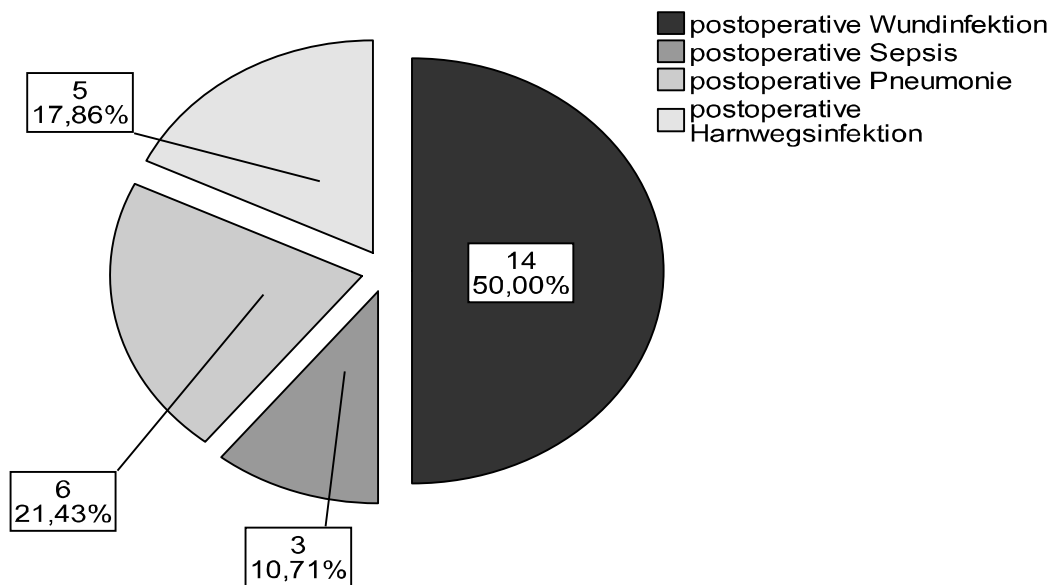
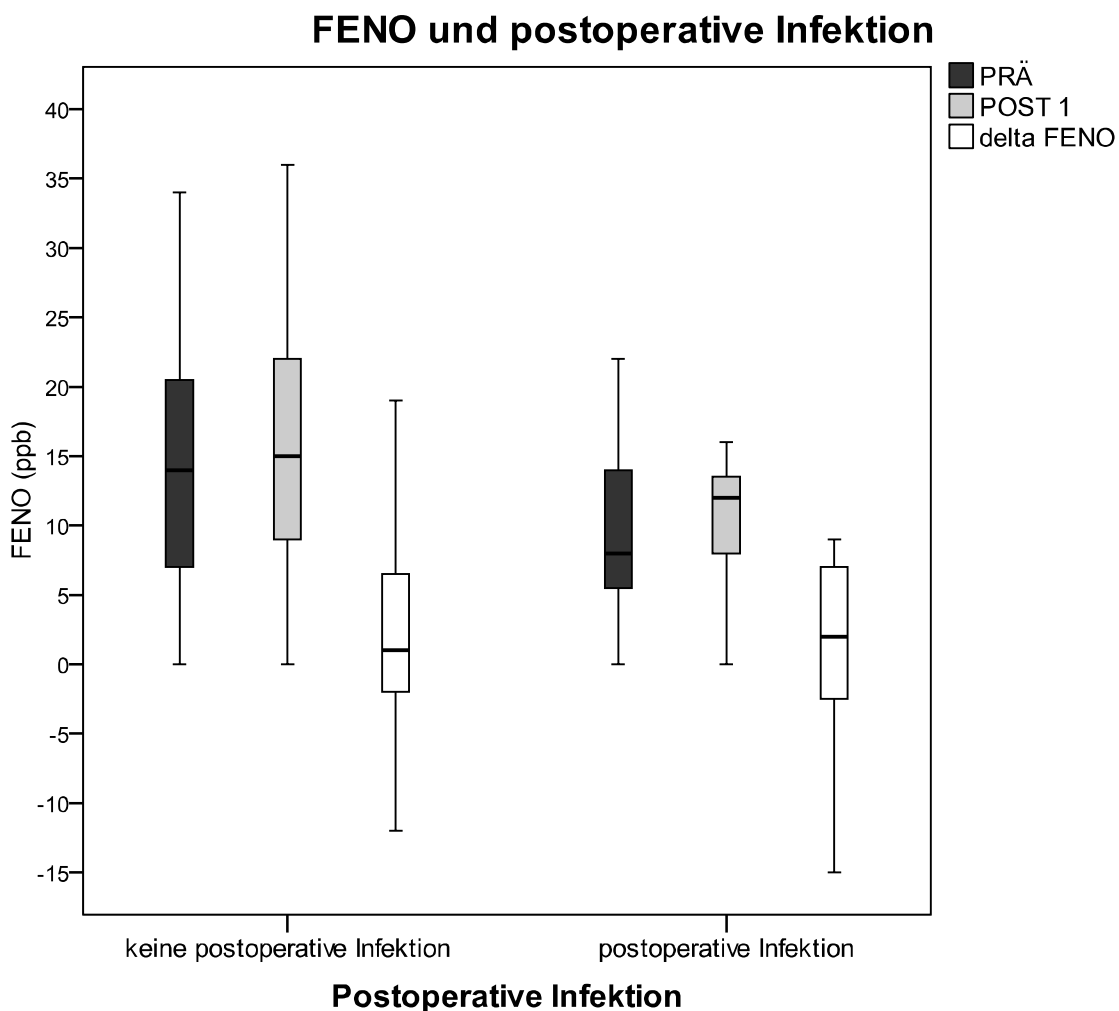


Abbildung 12: Kategorien von postoperativen Infektionen; n, Anzahl; %, Prozent.

Raucher und Nichtraucher unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der postoperativen Infektionsrate (Raucher 5/28, 18%; Nichtraucher 14/58, 24%  $p = 0,51$ ) und der unterschiedlichen Infektionsarten.

#### 4.3.2 $FE_{NO}$ und postoperative Infektionen

$\Delta FE_{NO}$  unterschied sich bei Studienteilnehmern mit bzw. ohne postoperative Infektion nicht signifikant voneinander (**Tabelle 14 und Abbildung 12**). In den Infektionssubklassen: postoperative Wundinfektion, postoperative Pneumonie, postoperative Harnwegsinfektion und postoperative Sepsis unterschied sich  $\Delta FE_{NO}$  nicht signifikant von den Studienteilnehmern ohne postoperative Infektion (**Tabelle 14**).



**Abbildung 13:  $FE_{NO}$  und postoperative Infektion;** FENO, fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag; delta FENO = POST 1  $FE_{NO}$  - PRÄ  $FE_{NO}$ . Extremwerte (ohne postoperative Infektion/ PRÄ): 86, 61, (POST 1): 39, 61, (delta FENO): 39, 86; (mit postoperativer Infektion/ POST 1): 72; Ausreißer (mit postoperativer Infektion/ PRÄ): 82, (POST 1): 77, (delta FENO): 72.

Tabelle 14 :  $\Delta F_{E_{NO}}$  und postoperative Infektionen

<b>Variable</b>	<b>Postoperative Infektion <math>\Delta F_{E_{NO}}</math> (ppb)</b>	<b>Keine postoperative Infektion <math>\Delta F_{E_{NO}}</math> (ppb)</b>	<b>p-Wert</b>
<b><u>Postoperative Infektionen:</u></b>	2 [-5; 7]	1 [-2;7]	0,88
<b><u>Postoperative Infektionssubklassen:</u></b>			
<b>Postoperative Wundinfektion</b>	1,5 [-1,25; 7,25]	1 [-2;7]	0,71
<b>Postoperative Pneumonie</b>	6 [0,75; 8]	1 [-2; 6,75]	0,31
<b>Postoperative Harnwegsinfektion</b>	4 [-12; 6,50]	1 [-2; 7]	0,58
<b>Postoperative Sepsis</b>	0 [-5; --]	1 [-2; 7]	0,33

-- zu wenig Fälle.  $F_{E_{NO}}$ , fractional exhaled nitric oxide, M [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>], Median [unteres Quartil; oberesQuartil],  $\Delta F_{E_{NO}}$  = POST 1  $F_{E_{NO}}$  - PRÄ  $F_{E_{NO}}$ . ppb, parts per billion; p < 0,05 Signifikanzniveau.

#### 4.4 Regressionsanalyse

Um die Abhängigkeit von  $\Delta F_{E_{NO}}$  von bestimmten Einflussfaktoren zu untersuchen, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.  $\Delta F_{E_{NO}}$  war darin signifikant abhängig von Lungenerkrankungen, nicht signifikant abhängig von den anderen Faktoren (**Tabelle 15**). R-Quadrat entsprach nur 6 Prozent (R = 0,06). Bei der durchgeführten schrittweisen Methode der Regression, führte die Analyse ebenfalls zu keiner besseren Varianzerklärung.  $\Delta F_{E_{NO}}$  wird somit von den anderen Variablen nicht gut erklärt (**Tabelle15**).

Eine zweite Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Abhängigkeit von POST 1  $F_{E_{NO}}$  von PRÄ  $F_{E_{NO}}$  zu untersuchen. Die Analyse ergab eine starke Abhängigkeit der postoperativen von der präoperativen  $F_{E_{NO}}$ -Konzentration mit einem R-Quadrat von 0,49 (**Tabelle 16**).

Tabelle 15: Einflussfaktoren von  $\Delta FE_{NO}$  in der Regressionsanalyse

<b>Modell <math>\Delta FE_{NO}</math> (ppb)</b>	<b>T</b>	<b>Sig.</b>	<b>95,0% Konfidenzintervalle für B</b>	
			<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
(Konstante)	,288	,774	-14,963	20,027
alter_in_jahren	-,428	,670	-,209	,135
Geschlecht	1,813	,074	-,408	8,726
Allergie	1,266	,209	-1,675	7,529
BMI	-,675	,502	-,728	,359
Raucher	,130	,897	-4,592	5,235
Postoperative Infektion	,411	,682	-4,291	6,525
Lungenerkrankung	-2,700	,009*	-16,720	-2,527

BMI, Body Mass Index ( $kg/m^2$ ); ppb, parts per billion;  $FE_{NO}$ , fractional exhaled nitric oxide;  $\Delta FE_{NO} = POST\ 1\ FE_{NO} - PRÄ\ FE_{NO}$ . T, t-Test; B, Beta-Wert; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

Tabelle 16: Abhängigkeitsprüfung POST 1  $FE_{NO}$  von PRÄ  $FE_{NO}$  in der Regressionsanalyse

<b>Modell POST 1 <math>FE_{NO}</math> (ppb)</b>	<b>T</b>	<b>Sig.</b>	<b>95,0% Konfidenzintervalle für B</b>	
			<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
(Konstante)	3,021	,003	1,747	8,478
praeop $FE_{NO}$ (ppb)	9,099	,000*	,637	,994

ppb, parts per billion;  $FE_{NO}$ , fractional exhaled nitric oxide; PRÄ, präoperativ; POST 1, erster postoperativer Tag; T, t-Test; B, Beta-Wert; Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

## 5 Diskussion

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie ist der signifikante postoperative Anstieg von  $F_{E_{NO}}$ . Raucher zeigen im Kontrast zu Nichtrauchern perioperativ einen signifikanten  $F_{E_{NO}}$ -Verlauf mit postoperativ höherem  $F_{E_{NO}}$  als präoperativ. Die bei Rauchern postoperativ höheren  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen gehen in dieser Studie jedoch nicht mit einer höheren Infektionsrate einher.

Die vorliegende Studie ist nach bestem Wissen die erste, die den Einfluss des perioperativen  $F_{E_{NO}}$ -Verlaufs auf die postoperative Infektionsrate untersucht.

### 5.1 perioperativer Verlauf der $F_{E_{NO}}$ -Konzentration

Operationen sind mit einer Stressantwort des menschlichen Organismus verbunden [85-86]. Die genaue Rolle von NO bei der operativen Stressantwort ist bis heute jedoch nicht ganz klar. Der Zusammenhang zwischen operativem Stress und der Zytokinfreisetzung, u. a. der  $NO_3^-/NO_2^-$ -Serumkonzentration ( $NO_x$ ), wurde in einer klinischen Studie von Hirabayashi et al. untersucht. Operativer Stress führte zu einer Zytokinämie mit relativ geringer  $NO_x$ -Produktion am ersten postoperativen Tag und signifikant ansteigender  $NO_x$ -Konzentration ab dem dritten postoperativen Tag [93]. Im perioperativen Verlauf kam es in dieser Studie zu einem signifikanten, mit 2 ppb im Median jedoch geringen, Anstieg der  $F_{E_{NO}}$ -Konzentration ( $F_{E_{NO}}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; PRÄ  $F_{E_{NO}}$  12 [7; 19]; POST 1  $F_{E_{NO}}$  14 [8; 21];  $p < 0,01$ ). Die Ergebnisse Hirabayashis stimmen mit denen dieser Studie dahingehend überein, dass es postoperativ zu einem Anstieg der  $NO_x/F_{E_{NO}}$ -Konzentration kam. Allerdings wurde der signifikante  $F_{E_{NO}}$ -Anstieg in dieser Studie bereits am ersten postoperativen Tag und nicht erst ab dem dritten postoperativen Tag beobachtet. Die Diskrepanz zwischen Hirabayashis und den Ergebnissen dieser Studie kann an der Verwendung unterschiedlicher Messparameter liegen ( $NO_x$ -Serumkonzentration vs.  $F_{E_{NO}}$ ).  $F_{E_{NO}}$  ist eine direkte NO-Messmethode, während die  $NO_x$ -Serumkonzentration dem metabolisierten NO-Anteil entspricht und somit eine indirekte NO-Messmethode darstellt. Die Lunge ist als immunologischer Filter in den Kreislauf eingebaut und scheint somit bedeutend für die NO abhängige unspezifische Immunabwehr [2]. Der im Vergleich zur Serum  $NO_x$ -Konzentration in Hirabayashis Studie frühzeitigere  $F_{E_{NO}}$ -Anstieg in dieser Studie lässt vermuten, dass es lokal in der Lunge und zeitlich früher als systemisch zu einer vermehrten Freisetzung



von NO in die Gasphase im Sinne einer inflammatorischen Antwort im Rahmen der operativen Stressantwort kommt.

Der perioperative  $F_{E_{NO}}$ -Verlauf wurde in klinischen Studien insbesondere bei Koronararterien-Bypassoperationen (Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) untersucht. Die Resultate der Studien zeigten kontroverse Ergebnisse mit postoperativ höheren [142], niedrigeren [143-145] sowie gleichbleibenden [146-147]  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen. Eine vermehrte NO-Produktion via iNOS wird in Zusammenhang mit der Pathogenese des im Rahmen des CABG zu beobachtenden pulmonalen Ischämie-Reperfusionstraumas gebracht [148]. Aufgrund der veränderten NO-Produktion bei CABG und des grundlegend differierenden Settings bei abdominal- und herzchirurgischen Eingriffen scheint der Vergleich mit den in dieser Studie vor und nach abdominalchirurgischen Eingriffen erhobenen Messergebnissen nicht sinnvoll.

Schilling et al. untersuchte in einer klinischen Studie u. a. bei zehn Patienten die intra- und postoperative  $F_{E_{NO}}$ -Konzentration. Intraoperativ, gemessen eine Stunde nach Anästhesieinduktion, war  $F_{E_{NO}}$  signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und stieg postoperativ, gemessen an den Tagen drei bis fünf, signifikant an. Die postoperativen  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen waren jedoch immer noch niedriger als die der Kontrollgruppe [74]. Die Ergebnisse stimmen nicht mit denen dieser Studie überein, was zum einen an der Wahl unterschiedlicher Messzeitpunkte und zum anderen an den unterschiedlichen Messbedingungen liegen mag. Die intraoperative  $F_{E_{NO}}$ -Messung wurde bei Schilling et al. am intubierten und mechanisch beatmeten Patienten durchgeführt. Die mechanische Beatmung kann  $F_{E_{NO}}$  jedoch beeinflussen [28, 149-150]. Die präoperativen Messungen wurden in dieser Studie am spontan atmenden Patienten durchgeführt, so dass das Ergebnis nicht mit dem von Schilling et al. vergleichbar ist. Die postoperative Messung wurde am dritten bis fünften postoperativen Tag durchgeführt, dementsprechend zwei Tage nach den in dieser Studie durchgeführten Messungen. Die Erklärung für die postoperativ unterschiedlichen Ergebnisse bleibt unklar, könnte aber darauf schließen lassen, dass es nach einer zunächst am ersten postoperativen Tag ansteigenden  $F_{E_{NO}}$ -Konzentration konsekutiv in den Folgetagen zu einem negativen Feedback-Mechanismus mit resultierendem Abfall von  $F_{E_{NO}}$  kommt. Ein solcher negativer Feedback-Mechanismus ist für NO beschrieben [79]. Zudem wurde die Flussrate der  $F_{E_{NO}}$ -Messung nicht angegeben, was die Ergebnisse nur schwer vergleichbar macht.

Die Flussrate kann die  $F_{E_{NO}}$ -Messung beeinflussen [47]. Unsere Studie wurde hingegen analog den Richtlinien zur standardisierten Messung von  $F_{E_{NO}}$  bei einer Flussrate von 50 ml/sec durchgeführt [48].

Sowohl volatile als auch intravenöse Anästhetika können den NO-Metabolismus beeinflussen [151]. In dieser Studie hatten die Wahl des Anästhesieregimes, TIVA vs. balancierte Anästhesie, die intraoperative Gabe von Medikamenten - wie Kortison oder Sympathomimetika - und die Durchführung perioperativer Maßnahmen - wie PDK-Anlage und Transfusion - keinen Einfluss auf  $\Delta F_{E_{NO}}$ . Erstens vermuten wir, dass zum Messzeitpunkt am ersten postoperativen Tag ein Einfluss der Anästhesie aufgrund der HWZ der Anästhetika auszuschließen ist; zweitens die Messung am spontan atmenden Patienten durchgeführt wurde und somit der Einfluss einer mechanischen Beatmung auszuschließen ist. Sowohl die endotracheale Intubation als auch die Verwendung von positiv endexpiratorischem Druck kann  $F_{E_{NO}}$  hingegen beeinflussen [28, 149-150].

Zudem hatten in dieser Studie eine Dauermedikation mit Calciumantagonisten, Betablockern und Kortison keinen Einfluss auf  $\Delta F_{E_{NO}}$ . Der NO-Output und die NO-Produktion können bei der Gabe von Calciumantagonisten [152] und Betablockern [153-154] beeinflusst werden und  $F_{E_{NO}}$  als absoluter Wert betrachtet, kann durch Glucocorticoide vermindert werden [61-62]. Die Dauermedikation wurde in dieser Studie perioperativ weitergeführt, was den fehlenden Einfluss der Medikamente auf  $\Delta F_{E_{NO}}$  erklärt.

Ferner wurde  $\Delta F_{E_{NO}}$  bei Lungenerkrankten und Lungengesunden verglichen. Die COPD/chronische Bronchitis war die am häufigsten dokumentierte Lungenerkrankung in dieser Studie ( $n = 7/8\%$  aller Studienteilnehmer). Bei COPD werden zum einen höhere [66-67], zum anderen gleichbleibende [68, 155]  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen im Vergleich zu Gesunden beschrieben.  $PR\ddot{A} F_{E_{NO}}$  unterschied sich in dieser Studie nicht zwischen Lungenerkrankten und Lungengesunden, was vermutlich an der geringen Anzahl von Studienteilnehmern mit Lungenerkrankung liegen mag. In der Regressionsanalyse dieser Studie war  $\Delta F_{E_{NO}}$  hingegen signifikant von Lungenerkrankungen abhängig. Lungenerkrankte hatten in unserer Studie signifikant niedrigere  $\Delta F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen als Lungengesunde ( $\Delta F_{E_{NO}}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; Lungenkranke: Lungengesunde; -1 [-11,50; 3]; 1 {-1,50; 8};  $p = 0,49$ ). Der knapp unter der Signifikanzgrenze liegende  $p$ -Wert ist insbesondere unter dem Aspekt der

inhomogenen Gruppengröße (Lungenerkrankte  $n = 9/10\%$ : Lungengesunden  $n = 77/90\%$ ) als bedeutend zu werten. In einer Studie von Carvalho et al. zeigten COPD-Patienten nach CABG ebenfalls einen signifikanten  $FE_{NO}$ -Abfall [156]. Bei Carvalho et al. wurde  $FE_{NO}$  hingegen am Intubierten gemessen. Die Intubation kann  $FE_{NO}$  beeinflussen [28, 149-150]. Zudem differieren die Operationsarten entscheidend, so dass die Studienergebnisse eingeschränkt vergleichbar sind.

Gleichermaßen untersuchten wir den perioperativen  $FE_{NO}$ -Verlauf bei Allergikern und Nichtallergikern. Die Gruppen von Allergikern und Nichtallergikern waren homogen verteilt (Allergiker  $n = 37/43\%$ : Nichtallergiker  $n = 49/57\%$ ). An der Studie nahmen insgesamt fünf Asthmatiker teil, die in die Gruppe der Allergiker gingen. Beim Asthma bronchiale werden allgemein höhere  $FE_{NO}$ -Konzentrationen gemessen als bei Nichtasthmatikern [50-51]. In unserer Studie, die nicht dazu konzipiert war, diesen Unterschied zu untersuchen, konnte kein signifikanter Unterschied von PRÄ  $FE_{NO}$ , POST 1  $FE_{NO}$  und  $\Delta FE_{NO}$  zwischen Allergikern und Nichtallergikern festgestellt werden. Erstens mag dies auf der Anamnese basierten und somit nicht sicheren Diagnose des Asthmas beruhen, zweitens an der geringen Anzahl von Asthmatikern in der Gruppe von Allergikern (Asthmatiker  $n = 5/14\%$ : Allergiker insgesamt  $n = 37/100\%$ ) und drittens an einem nicht Atopie assoziierten Asthma.  $FE_{NO}$  zeigte sich in Studien insbesondere bei Asthmatikern mit Atopie erhöht [55, 122]. Eine Atopie-Anamnese wurde jedoch nicht erhoben. Allergiker zeigten in unserer Studie perioperativ gleichbleibende  $FE_{NO}$ -Konzentrationen; Nichtallergiker hingegen postoperativ signifikant höhere  $FE_{NO}$ -Konzentrationen ( $p = 0,04$ ). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Ergebnissen einer Studie, die den Einfluss von psychosozialen Stress auf  $FE_{NO}$  bei Asthmatikern untersuchte. Psychosozialer Stress ging mit erhöhtem Cortisol-Spiegel einher und führte zu niedrigeren  $FE_{NO}$ -Konzentrationen [157]. Postoperativ ist der Cortisol-Spiegel höher [88] und Glucocorticoide führen zu einer niedrigeren  $FE_{NO}$ -Konzentration [61-62], was die bei Allergikern fehlende postoperative  $FE_{NO}$ -Erhöhung erklären könnte.

## **5.2 $\Delta FE_{NO}$ und postoperative Infektionen**

In einer klinischen Studie von Hirayabashi et al. stiegen die Serum  $NO_x$ -Konzentrationen postoperativ gering an und im Falle des Auftretens postoperativer Komplikationen - wie Pneumonie, Abszess oder Anastomoseninsuffizienz - wurden

höhere Serum  $\text{NO}_x$ -Konzentrationen gemessen als in der Gruppe ohne postoperative Komplikationen. Die Patienten mit postoperativer Pneumonie zeigten im Vergleich zu den anderen aufgetretenen Komplikationen die höchsten Serum  $\text{NO}_x$ -Konzentrationen [93]. Thoraxchirurgische Eingriffe gingen in einer klinischen Studie bei Auftreten postoperativer Infektionen mit höheren Serum  $\text{NO}_x$ -Konzentrationen einher [94]. Diese Studien lassen vermuten, dass NO bei der operativen Stressantwort eine Rolle spielt und wenn Infektionen auftreten, potenziell mehr NO freigesetzt wird. Eine Arginin enthaltende Ernährung bestehend aus Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Antioxidantien, Nukleotiden und Vitamin A ging in einer klinischen Studien mit einer verminderten postoperativen Infektionsrate einher [158]. NO wird aus Arginin mit Hilfe der NOS synthetisiert [12]. Ein Mangel an Arginin hat somit eine verminderte NO-Produktion zur Folge. In-vitro-Versuche zeigten, dass exogen zugeführtes NO bakterizid auf eine Vielzahl von Bakterienstämmen wirkt, inbegriffen den für die Ventilator assoziierten Pneumonien typischen Erregern (*Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Methillin-resistente *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) [159]. Somit haben gesteigerte NO-Konzentrationen, sei es durch vermehrte endogene NO-Produktion oder durch exogene NO-Zufuhr, einen antiinflammatorischen Effekt.  $\Delta \text{F}_{\text{ENO}}$  unterschied sich in dieser Studie hingegen nicht signifikant zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne nosokomiale Infektionen ( $\Delta \text{F}_{\text{ENO}}$  M [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]; nosokomiale Infektion: keine nosokomiale Infektion; 2 [-5; 7]: 1 [-2; 7];  $p = 0,88$ ). Dieses Ergebnis mag auf die geringe Anzahl von Studienteilnehmern mit postoperativ nosokomialer Infektion in dieser Studie zurückzuführen sein (Studienteilnehmer mit nosokomialer Infektion  $n = 19,22\%$ /ohne nosokomiale Infektion  $n = 67,78\%$ ).

Die Wundinfektion war in dieser Studie die häufigste postoperative Infektion ( $n = 14/50\%$  aller postoperativen Infektionen). Die Patienten mit postoperativer Wundinfektion zeigten postoperativ tendenziell höhere  $\text{F}_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen als Studienteilnehmer ohne Wundinfektion ( $\Delta \text{F}_{\text{ENO}}$  M [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]; postoperative Wundinfektion: keine postoperative Wundinfektion; 1,5 [-1,25; 7,25]: 1 [-2; 7];  $p = 0,71$ ). NO wirkt wundheilungsfördernd und im Falle einer Wundinfektion werden hohe NO-Konzentrationen freigesetzt [160-161]. Die externe Anwendung von NO-Gas in hohen Konzentrationen war im Tierexperiment durch seine antimikrobielle Wirkung förderlich

bei Infektionen von chronischen nicht heilenden Ulzera oder Verbrennungspatienten [162]. Die tendenziell postoperativ höheren  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen können somit mit dem postoperativ stattfindenden Wundheilungsprozess erklärt werden.

$F_{E_{NO}}$  steigt bei entzündlichen Erkrankungen des Respirationstrakt an, beruhend auf einer vermehrten NO-Freisetzung aus dem Atemwegsepithel und den Entzündungszellen [42]. Beim Asthma bronchiale [50-52], viralen Atemwegsentzündungen [109-110], Infektionen nach Lungentransplantation [111] und COPD-Exazerbation [53, 70] werden höhere  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen gemessen als bei Gesunden. Zudem wurde  $F_{E_{NO}}$  als Marker für Pneumonie am beatmeten Patienten in einer Studie von Adrie et al. untersucht und ergab bei Patienten mit Pneumonie im Vergleich zu Patienten ohne Pneumonie signifikant höhere  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen [107]. Die Annahme eines  $F_{E_{NO}}$ -Anstiegs bei Auftreten postoperativ nosokomialer Pneumonien war naheliegend.  $\Delta F_{E_{NO}}$  unterschied sich in dieser Studie hingegen nicht signifikant zwischen Studienteilnehmern mit bzw. ohne postoperative Pneumonie ( $\Delta F_{E_{NO}}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; postoperative Pneumonie: keine postoperative Pneumonie; 6 [0,75; 8]: 1 [-2; 6,75];  $p = 0,31$ ). In einer Studie von Tadié et al. zeigte sich nasal gemessenes NO als sowohl sensitiver (80%) als auch spezifischer (70%) Biomarker zur Erkennung einer beatmungsassoziierten Pneumonie bei kritisch kranken Intensivpatienten, nicht hingegen bronchiales NO [163].  $F_{E_{NO}}$  stammt bei einer Flussrate von 50 ml/sec, bei der die Messungen dieser Studie durchgeführt wurden, überwiegend aus den Bronchien [17]. Das Ergebnis stimmt somit mit denen in dieser Studie gemessenen nicht signifikant veränderten  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen bei nosokomialer Pneumonie überein. Allerdings handelte es sich bei Tadié et al. um Messungen am mechanisch beatmeten Patienten. Die mechanische Beatmung kann  $F_{E_{NO}}$  jedoch beeinflussen [28, 149-150]. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen zudem mit einer klinischen Studie von Al-Ali et al. überein.  $F_{E_{NO}}$  wurde bei Klinikaufnahme bei Patienten mit Asthma-Exazerbation, COPD-Exazerbation und akuter Pneumonie gemessen. Bei Patienten mit Asthma-Exazerbation konnten im Gegensatz zu Patienten mit COPD-Exazerbation und akuter Pneumonie erhöhte  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen gemessen werden [164]. Ferner fand Carraro et al. keinen Unterschied zwischen der  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen von Kindern mit Pneumonie (community acquired pneumonia) und ohne Pneumonie [165]. Eingeschlossen wurden Kinder, die wegen Pneumonie in die Notaufnahme aufgenommen wurden. Weitere Messungen wurden nach einer Woche und einem

Monat durchgeführt. Die Messungen von Al-Ali et al. und Carraro et al. wurden an Patienten durchgeführt, die bereits zum Messzeitpunkt erkrankt waren. Die Ergebnisse gehen aufgrund des Studiendesigns somit nicht auf die  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentration vor Auftreten der Pneumonie ein. Ein Ausgangswert von  $F_{\text{ENO}}$  scheint aber gerade in Bezug auf die große interindividuelle Variabilität von  $F_{\text{ENO}}$  mit zum Teil unerklärlich hohen Ausgangs  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen bei manchen Probanden bedeutsam. In dieser Studie wurde durch die Einführung der Variablen  $\Delta F_{\text{ENO}}$  die Differenz der postoperativen und präoperativen Messung jedes Studienteilnehmers gezogen.

Bei Studienteilnehmern mit und ohne postoperative Harnwegsinfektion ( $n = 5/18$  % aller postoperativen Infektionen) ergaben sich postoperativ keine Unterschiede von  $\Delta F_{\text{ENO}}$  ( $\Delta F_{\text{ENO}}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; postoperative Harnwegsinfektion: keine postoperative Harnwegsinfektion; 4 [-12; 6,50]: 1 [-2; 7];  $p = 0,58$ ). Poljakovic et al. erhob im Tierexperiment die iNOS-Expression in der Blase von Mäusen nach Escherichia coli (E. coli) Instillation. E. coli induzierte die iNOS-Expression, so dass die  $\text{NO}_2^-$ -Urinkonzentrationen sechs bis zwölf Stunden nach Instillation anstiegen [166]. Der Anstieg von  $\text{NO}_2^-$  im Urin der Mäuse, im Vergleich zu dem in dieser Studie erhobenen nicht signifikant veränderten  $\Delta F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen bei Studienteilnehmern mit Harnwegsinfektion, lässt auf einen lokal in den Harnwegen ablaufenden Entzündungsprozess schließen.

Die Studienteilnehmer mit und ohne postoperative Sepsis zeigten in dieser Studie postoperativ kein verändertes  $\Delta F_{\text{ENO}}$  ( $\Delta F_{\text{ENO}}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; postoperative Sepsis: keine Sepsis; 0 [-5; -]: 1 [-2; 7];  $p = 0,33$ ). In einer Studie von Schilling et al. wurden bei mechanisch beatmeten Patienten mit Sepsis höhere  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen gemessen als bei Patienten ohne Sepsis [74]. Allerdings war die Einatmung  $\text{NO}$  freier Luft bei den Sepsis-Patienten nicht gewährleistet. Hohe  $\text{NO}$ -Konzentrationen in der Umgebungsluft können jedoch zu falsch hohen  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen führen [114], was die höheren  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen in der Studie von Schilling et al. erklären könnte. In einer Studie von Soop et al. wurde  $F_{\text{ENO}}$  nach Infusion einer Endotoxin-Lösung gemessen. In der frühen Phase nach Endotoxin-Infusion zeigten sich erhöhte  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen, die sich nach sechs Stunden nahezu normalisierten [106]. In tierexperimentellen Studien zeigte sich die  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentration zudem nach systemischer Gabe von Lipopolysaccharid (LPS) bzw. LPS-Aerosol-Applikation erhöht [167-168]. Der  $F_{\text{ENO}}$ -

Anstieg korrelierte dabei positiv mit der steigenden iNOS-Genexpression und der Atemwegsneutrophilie [167]. Die Ergebnisse stimmen nicht mit denen dieser Studie überein, was an der kleinen Anzahl von Studienteilnehmern mit Sepsis liegen mag ( $n = 3/11\%$  aller postoperativen Infektionen).

### **5.3 perioperativer $F_{E_{NO}}$ -Verlauf und Rauchen**

Die Gruppen von Rauchern und Nichtrauchern (R: NR; 28/33%: 58/67%) unterschieden sich in dieser Studie nur in Bezug auf das Alter. Nichtraucher waren signifikant älter als Raucher (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, R: NR,  $53 \pm 10$ :  $60 \pm 14$ ;  $p = 0,02$ ). Bei Erwachsenen wird der Einfluss des Alters auf  $F_{E_{NO}}$  kontrovers diskutiert. In einer Studie stieg  $F_{E_{NO}}$  mit dem Alter kontinuierlich an und war in der Gruppe von  $> 64$ -Jährigen am höchsten [55], während in einer anderen Studie das Alter keinen Einfluss auf  $F_{E_{NO}}$  hatte [120]. In der durchgeführten Regressionsanalyse konnte in dieser Studie ein Einfluss des Alters auf  $\Delta F_{E_{NO}}$  ausgeschlossen werden. Bei Rauchern werden allgemein niedrigere  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen gemessen als bei Nichtrauchern [52, 73-74]. Dies stimmt mit den in dieser Studie signifikant niedrigeren PRÄ  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen bei Rauchern überein ( $F_{E_{NO}}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; R, PRÄ  $F_{E_{NO}}$  6 [0; 11]: NR 15 [9; 22];  $p < 0,01$ ).

Raucher haben ein höheres postoperatives Risiko für pulmonale Infektionen [102-104] sowie Wundheilungsstörungen und -infektionen [101, 169]. In randomisiert klinischen Studien zeigte sich zudem, dass eine effektiv sechs bis acht Wochen vor Operation bzw. vier Wochen präoperativ begonnene Raucherentwöhnung signifikant die postoperative Komplikationsrate reduziert (18% gegen 52% und 21% gegen 41%) [169-170]. Ein Rauchstopp ein bis drei Wochen vor Operation führte hingegen zu keiner Reduktion der postoperativen Komplikationen [171]. Raucher zeigen somit eine verminderte Fähigkeit zur Bekämpfung postoperativer Infektionen. In dieser Studie war Rauchen nicht mit einer höheren postoperativen Infektionsrate assoziiert, was vermutlich an der Fallzahl dieser als Pilotstudie konzipierten Studie liegen mag. Auffallend war jedoch der signifikante  $F_{E_{NO}}$ -Anstieg im perioperativen Verlauf bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern in dieser Studie ( $F_{E_{NO}}$  M [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>] R/NR; PRÄ  $F_{E_{NO}}$  6 [0; 11]/15 [9; 22]: POST 1  $F_{E_{NO}}$  8,50 [6,25; 15]/16 [10,75; 23,25];  $p < 0,01/0,21$ ). Olin et al. untersuchte in einer prospektiven Studie, ob erhöhte  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen mit dem erhöhten Risiko assoziiert sind, ein im weiteren Verlauf neu auftretendes

pfeifendes Atemgeräusch im Sinne einer Asthmasymptomatik zu entwickeln. Raucher mit erhöhten  $FE_{NO}$ -Konzentrationen zeigten kein solch erhöhtes Risiko, so dass rückgeschlossen wurde, dass eine  $FE_{NO}$ -Erhöhung bei Rauchern auf eine subklinische Atemwegsentzündung hindeutet [172]. Die Ergebnisse zeigen Parallelen zu den Ergebnissen dieser Studie. Der perioperative  $FE_{NO}$ -Verlauf war in dieser Studie bei Rauchern trotz des perioperativen  $FE_{NO}$ -Anstiegs nicht mit einer höheren Infektionsrate assoziiert.  $FE_{NO}$  ist ein Biomarker für Entzündung [50-53, 70, 74, 106-107, 109-111]. Die postoperativ signifikant höheren  $FE_{NO}$ -Konzentrationen deuten somit auf eine im Rahmen der operativen Stressantwort ablaufende Entzündungsreaktion hin. Der fehlende signifikante perioperative  $FE_{NO}$ -Verlauf bei Nichtrauchern lässt zudem auf eine bei Rauchern stärker als bei Nichtrauchern ablaufende systemische Entzündungsreaktion im Sinne eines perioperativen  $FE_{NO}$ -Anstiegs schließen. Bei Olin et al. wurde nur ein einzelner  $FE_{NO}$ -Wert erhoben.  $FE_{NO}$  ist jedoch von vielen Einflussfaktoren abhängig.  $FE_{NO}$  kann ebenso durch andere die  $FE_{NO}$ -Konzentration erhöhenden Faktoren beeinflusst worden sein. In dieser Studie wurde die prä- und postoperative  $FE_{NO}$ -Konzentration gemessen und somit ist ein objektiverer Rückschluss auf  $FE_{NO}$  möglich.

#### **5.4 Methodendiskussion**

Die vorliegende Studie hat aufgrund ihres Konzepts als Pilotstudie beschränkte Aussagekraft. Wir nehmen an, dass der in dieser Studie fehlende Nachweis des Zusammenhangs zwischen  $\Delta FE_{NO}$  und der postoperativen Infektionsrate auf die geringe Studienpopulation dieser Studie zurückzuführen ist. Die  $FE_{NO}$ -Messungen dieser Studie wurden bei abdominalchirurgischen Eingriffen durchgeführt. Obere abdominalchirurgische Eingriffe gelten als Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer Infektionen [102-103, 173]. Thoraxchirurgische Eingriffe eigneten sich grundsätzlich nicht für diese Studie, da potenziell mit einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion postoperativ zu rechnen war, was für die Messung von  $FE_{NO}$  nicht gewünscht gewesen wäre. Die Wahl der Messzeitpunkte ist kritisch zu hinterfragen. Die POST 0  $FE_{NO}$ -Messung war nur bei 40% der Studienteilnehmer erfolgreich. Die Messung von  $FE_{NO}$  postoperativ am Abend der Operation wird somit als wenig praktikabel angesehen und ging in dieser Studie nicht in die statistische Analyse ein, um keinen Bias zu verursachen. Die  $FE_{NO}$ -Messung war nicht an das Vorhandensein klinischer, laborchemischer oder radiologischer Entzündungszeichen gekoppelt, was



vermutlich zusätzlich den nicht signifikanten Zusammenhang zwischen  $\Delta F_{\text{ENO}}$  und der postoperativen Infektionsrate erklären könnte. Die  $F_{\text{ENO}}$ -Messung an sich birgt Schwierigkeiten. In dieser Studie schafften von 106 für die Studie rekrutierten Teilnehmern zwei (2%) keine korrekte Durchführung der PRÄ  $F_{\text{ENO}}$ -Messung. Dieses Ergebnis geht konform mit bei einer anderen Studie erhobenen Daten und mit einer angegebenen Erfolgsrate einer  $F_{\text{ENO}}$ -Messung mit dem NIOX MINO<sup>®</sup> von 87% [117].

Die Stärke dieser klinisch-prospektiven Observationsstudie ist ihr Konzept als Longitudinalstudie. Diese Studie ist die erste, die den Zusammenhang zwischen der perioperativen  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentration und der postoperativen Infektionsrate untersucht.  $F_{\text{ENO}}$  als Biomarker ist von einer Vielzahl von Einflussfaktoren abhängig (**Tabelle 3**). Für jeden Patienten und jede Messung sind diese Einflussfaktoren zu berücksichtigen. In der durchgeführten Regressionsanalyse zeigte sich eine starke Abhängigkeit der POST 1 von der PRÄ  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentration, was den Rückschluss zulässt, dass  $F_{\text{ENO}}$  für jeden Patienten individuell zu betrachten ist. Für jeden Studienteilnehmer wurde mit Hilfe der präoperativen Messung eine Ausgangs  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentration erhoben, anhand derer die Veränderung zur postoperativen  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentration nachvollzogen werden konnte. Diese Methodik ist aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität von  $F_{\text{ENO}}$  bedeutsam. In früheren Studien wurden einzelne  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen abhängig von bestimmten Faktoren interpretiert, ohne einen gültigen Referenzwert der  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentration bei ein und demselben Patienten zu messen. Demnach ist nicht nachzuvollziehen, ob der Patient eventuell bereits vorher hohe oder niedrige  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen hatte. Die Messung serieller  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen bei einem Individuum werden im Gegensatz zu absoluten  $F_{\text{ENO}}$ -Konzentrationen empfohlen [108] und die Orientierung an einem individuellen Normalwert scheint aussagekräftiger zu sein, als ein anhand von Gruppenuntersuchungen ermittelter Medianwert [49].

### **5.5 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Studie wies nach, dass es im perioperativen Verlauf zu einem  $F_{\text{ENO}}$ -Anstieg kommt und dieser bei Rauchern signifikant ausfällt.  $F_{\text{ENO}}$  ist ein Biomarker für Entzündung. Der postoperative Anstieg von  $F_{\text{ENO}}$  kann folglich als Zeichen einer Entzündungsreaktion gewertet werden. Raucher zeigten somit eine im Rahmen der operativen Stressantwort stärker ablaufende Entzündungsreaktion als Nichtraucher.  $\Delta F_{\text{ENO}}$  gab in dieser Studie keinen Hinweis auf postoperative Infektionen. Zudem waren

die bei Rauchern postoperativ höheren  $F_{E_{NO}}$ -Konzentrationen nicht mit einer höheren Infektionsrate assoziiert. Der fehlende Einfluss von  $\Delta F_{E_{NO}}$  auf die postoperative Infektionsrate wird auf die Fallzahl dieser als Pilotstudie konzipierten Studie zurückgeführt. In der Regressionsanalyse zeigte sich eine starke Abhängigkeit der  $POST\ 1\ F_{E_{NO}}$  von der  $PRÄ\ F_{E_{NO}}$ -Konzentration. Die  $F_{E_{NO}}$ -Messung ist somit jeweils individuell unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren zu interpretieren.

## Literatur

1. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991. 43(2): p. 109-42.
2. Moncada, S. and A. Higgs, The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*, 1993. 329(27): p. 2002-12.
3. Koshland, D.E., Jr., The molecule of the year. *Science*, 1992. 258(5090): p. 1861.
4. Smith, O., Nobel Prize for NO research. *Nat Med*, 1998. 4(11): p. 1215.
5. Thomas, D.D., et al., The biological lifetime of nitric oxide: implications for the perivascular dynamics of NO and O<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(1): p. 355-60.
6. Liu, X., et al., Diffusion-limited reaction of free nitric oxide with erythrocytes. *J Biol Chem*, 1998. 273(30): p. 18709-13.
7. Lancaster, J.R., Jr., A tutorial on the diffusibility and reactivity of free nitric oxide. *Nitric Oxide*, 1997. 1(1): p. 18-30.
8. Hill, B.G., et al., What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology. *J Biol Chem*, 2010. 285(26): p. 19699-704.
9. Ignarro, L.J., et al., Oxidation of nitric oxide in aqueous solution to nitrite but not nitrate: comparison with enzymatically formed nitric oxide from L-arginine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(17): p. 8103-7.
10. Stamler, J.S., et al., S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992. 89(1): p. 444-8.
11. Radi, R., et al., Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys*, 1991. 288(2): p. 481-7.
12. Knowles, R.G. and S. Moncada, Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J*, 1994. 298 ( Pt 2): p. 249-58.
13. Stuehr, D.J., et al., N omega-hydroxy-L-arginine is an intermediate in the biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *J Biol Chem*, 1991. 266(10): p. 6259-63.
14. Marechal, A., et al., Activation of peroxynitrite by inducible nitric-oxide synthase: a direct source of nitrative stress. *J Biol Chem*, 2007. 282(19): p. 14101-12.
15. Geller, D.A. and T.R. Billiar, Molecular biology of nitric oxide synthases. *Cancer Metastasis Rev*, 1998. 17(1): p. 7-23.
16. Alderton, W.K., C.E. Cooper, and R.G. Knowles, Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*, 2001. 357(Pt 3): p. 593-615.
17. Barnes, P.J., et al., Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*, 2010. 138(3): p. 682-92.
18. Carreras, M.C. and J.J. Poderoso, Mitochondrial nitric oxide in the signaling of cell integrated responses. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007. 292(5): p. C1569-80.
19. Schmidt, H.H., et al., Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-regulated nitric oxide synthases. *Cell Calcium*, 1992. 13(6-7): p. 427-34.
20. Xie, Q.W., et al., Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science*, 1992. 256(5054): p. 225-8.

21. Asano, K., et al., Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994. 91(21): p. 10089-93.
22. Belvisi, M.G., et al., Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans. *Eur J Pharmacol*, 1992. 210(2): p. 221-2.
23. Shaul, P.W., Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location, location, location. *Annu Rev Physiol*, 2002. 64: p. 749-74.
24. Nicholson, S., et al., Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. *J Exp Med*, 1996. 183(5): p. 2293-302.
25. Radomski, M.W., R.M. Palmer, and S. Moncada, The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987. 148(3): p. 1482-9.
26. Moro, M.A., et al., cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996. 93(4): p. 1480-5.
27. Thomas, D.D., et al., The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. *Free Radic Biol Med*, 2008. 45(1): p. 18-31.
28. Schedin, U., et al., Contribution from upper and lower airways to exhaled endogenous nitric oxide in humans. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995. 39(3): p. 327-32.
29. Lundberg, J.O., et al., High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med*, 1995. 1(4): p. 370-3.
30. Jain, B., et al., Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993. 191(1): p. 83-8.
31. Gaston, B., et al., The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 149(2 Pt 1): p. 538-51.
32. Giaid, A. and D. Saleh, Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1995. 333(4): p. 214-21.
33. Keen, C., et al., Low levels of exhaled nitric oxide are associated with impaired lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2010. 45(3): p. 241-8.
34. Tripathi, P., L. Kashyap, and V. Singh, The role of nitric oxide in inflammatory reactions. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007. 51(3): p. 443-52.
35. Bogdan, C., Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol*, 2001. 2(10): p. 907-16.
36. Dinapoli, M.R., C.L. Calderon, and D.M. Lopez, The altered tumoricidal capacity of macrophages isolated from tumor-bearing mice is related to reduce expression of the inducible nitric oxide synthase gene. *J Exp Med*, 1996. 183(4): p. 1323-9.
37. Mannick, J.B., The antiviral role of nitric oxide. *Res Immunol*, 1995. 146(9): p. 693-7.
38. McInnes, I.B., et al., Septic arthritis following *Staphylococcus aureus* infection in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *J Immunol*, 1998. 160(1): p. 308-15.
39. Cenci, E., et al., Interleukin-4 and interleukin-10 inhibit nitric oxide-dependent macrophage killing of *Candida albicans*. *Eur J Immunol*, 1993. 23(5): p. 1034-8.
40. Brunet, L.R., Nitric oxide in parasitic infections. *Int Immunopharmacol*, 2001. 1(8): p. 1457-67.
41. Wang, Y., et al., Nitric oxide: promoter or suppressor of programmed cell death? *Protein Cell*, 2010. 1(2): p. 133-42.

42. Delclaux, C. and E. Azoulay, Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur Respir J Suppl*, 2003. 42: p. 10s-14s.
43. Gustafsson, L.E., et al., Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991. 181(2): p. 852-7.
44. Lundberg, J.O., et al., Nitric oxide in exhaled air. *Eur Respir J*, 1996. 9(12): p. 2671-80.
45. Hunt, J.F., Informative complexity of exhaled nitrogen oxide chemistry. *Thorax*, 2005. 60(1): p. 2-3.
46. Tsoukias, N.M. and S.C. George, A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol*, 1998. 85(2): p. 653-66.
47. Silkoff, P.E., et al., Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. 155(1): p. 260-7.
48. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(8): p. 912-30.
49. Holz, O., et al., [Measuring airway inflammation in clinical practise - application and interpretation]. *Pneumologie*, 2007. 61(3): p. 194-201.
50. Alving, K., E. Weitzberg, and J.M. Lundberg, Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*, 1993. 6(9): p. 1368-70.
51. Kharitonov, S.A., et al., Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*, 1994. 343(8890): p. 133-5.
52. Persson, M.G., et al., Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet*, 1994. 343(8890): p. 146-7.
53. Maskey-Warzechowska, M., et al., [The effect of asthma and COPD exacerbation on exhaled nitric oxide (FE(NO))]. *Pneumonol Alergol Pol*, 2004. 72(5-6): p. 181-6.
54. Hamid, Q., et al., Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet*, 1993. 342(8886-8887): p. 1510-3.
55. Olin, A.C., et al., Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest*, 2006. 130(5): p. 1319-25.
56. van Asch, C.J., et al., Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008. 100(1): p. 59-65.
57. Berry, M.A., et al., The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*, 2005. 35(9): p. 1175-9.
58. Jatakanon, A., et al., Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*, 1998. 53(2): p. 91-5.
59. Dupont, L.J., M.G. Demedts, and G.M. Verleden, Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*, 2003. 123(3): p. 751-6.
60. Smith, A.D., et al., Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(4): p. 473-8.
61. Kharitonov, S.A., D.H. Yates, and P.J. Barnes, Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153(1): p. 454-7.

62. Massaro, A.F., et al., Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(2): p. 800-3.
63. Shaw, D.E., et al., The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(3): p. 231-7.
64. Szeffler, S.J., et al., Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9643): p. 1065-72.
65. Smith, A.D., et al., Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*, 2005. 352(21): p. 2163-73.
66. Liu, J., et al., Nitric oxide and exhaled breath nitrite/nitrates in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiration*, 2007. 74(6): p. 617-23.
67. Corradi, M., et al., Increased exhaled nitric oxide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999. 54(7): p. 572-5.
68. Delen, F.M., et al., Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis: comparison with asthma and COPD. *Chest*, 2000. 117(3): p. 695-701.
69. Rutgers, S.R., et al., Nitric oxide measured with single-breath and tidal-breathing methods in asthma and COPD. *Eur Respir J*, 1998. 12(4): p. 816-9.
70. Bhowmik, A., et al., Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J*, 2005. 26(6): p. 1009-15.
71. Antus, B., et al., Relationship between exhaled nitric oxide and treatment response in COPD patients with exacerbations. *Respirology*, 2010. 15(3): p. 472-7.
72. Papi, A., et al., Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(5): p. 1773-7.
73. Kharitonov, S.A., et al., Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(2): p. 609-12.
74. Schilling, J., et al., Reduced endogenous nitric oxide in the exhaled air of smokers and hypertensives. *Eur Respir J*, 1994. 7(3): p. 467-71.
75. Yates, D.H., H. Breen, and P.S. Thomas, Passive smoke inhalation decreases exhaled nitric oxide in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(6): p. 1043-6.
76. Malinovsky, A., et al., Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters. *Eur Respir J*, 2006. 28(2): p. 339-45.
77. Robbins, R.A., et al., Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest*, 1997. 112(2): p. 313-8.
78. Hogman, M., et al., Increased nitric oxide elimination from the airways after smoking cessation. *Clin Sci (Lond)*, 2002. 103(1): p. 15-9.
79. Assreuy, J., et al., Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol*, 1993. 108(3): p. 833-7.
80. Hoyt, J.C., et al., Cigarette smoke decreases inducible nitric oxide synthase in lung epithelial cells. *Exp Lung Res*, 2003. 29(1): p. 17-28.
81. Su, Y., et al., Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998. 19(5): p. 819-25.
82. Higman, D.J., et al., Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. 16(4): p. 546-52.

83. Balint, B., et al., Increased nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate after exposure to tobacco smoke. *Thorax*, 2001. 56(6): p. 456-61.
84. Pietropaoli, A.P., et al., Smokers have reduced nitric oxide production by conducting airways but normal levels in the alveoli. *Inhal Toxicol*, 2007. 19(6-7): p. 533-41.
85. Kawasaki, T., et al., Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery. *Anesth Analg*, 2001. 92(5): p. 1322-6.
86. Tabuchi, T., et al., The perioperative granulocyte/lymphocyte ratio is a clinically relevant marker of surgical stress in patients with colorectal cancer. *Cytokine*, 2011. 53(2): p. 243-8.
87. Hensler, T., et al., Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immun*, 1997. 65(6): p. 2283-91.
88. Dimopoulou, I., et al., Pituitary-adrenal responses following major abdominal surgery. *Hormones (Athens)*, 2008. 7(3): p. 237-42.
89. Ogawa, K., et al., Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*, 2000. 127(3): p. 329-36.
90. Buttenschoen, K., K. Fathimani, and D.C. Buttenschoen, Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection. *Curr Opin Infect Dis*, 2010. 23(3): p. 259-67.
91. Baigrie, R.J., et al., Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*, 1992. 79(8): p. 757-60.
92. Kimura, F., et al., Increased plasma levels of IL-6 and IL-8 are associated with surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*, 2006. 32(2): p. 178-85.
93. Hirabayashi, N., H. Tanimura, and H. Yamaue, Nitrite/nitrate oxide and cytokines changes in patients with surgical stress. *Dig Dis Sci*, 2005. 50(5): p. 893-7.
94. Yamada, T., et al., Serum interleukin-6, interleukin-8, hepatocyte growth factor, and nitric oxide changes during thoracic surgery. *World J Surg*, 1998. 22(8): p. 783-90.
95. Coello, R., et al., The cost of infection in surgical patients: a case-control study. *J Hosp Infect*, 1993. 25(4): p. 239-50.
96. Eber, M.R., et al., Clinical and economic outcomes attributable to health care-associated sepsis and pneumonia. *Arch Intern Med*, 2010. 170(4): p. 347-53.
97. Fagon, J.Y., et al., Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*, 1993. 94(3): p. 281-8.
98. Sanjay, P., et al., Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) infection on patient outcome after pancreatoduodenectomy (PD)--a cause for concern? *Pancreas*, 2010. 39(8): p. 1211-4.
99. Kerwat, K., J. Graf, and H. Wulf, [Nosocomial infections]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2010. 45(1): p. 30-1.
100. Hauer, T., et al., [Nosocomial infections in Germany. Microbiological diagnosis, preventive antibiotics and antibiotic therapy]. *Med Klin (Munich)*, 1996. 91(11): p. 681-6.
101. Nickelsen, T.N., T. Jorgensen, and O. Kronborg, Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol*, 2005. 44(3): p. 218-23.
102. Garibaldi, R.A., et al., Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med*, 1981. 70(3): p. 677-80.

103. Scholes, R.L., et al., Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory co-morbidity, predicted VO<sub>2</sub>max and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study. *Aust J Physiother*, 2009. 55(3): p. 191-8.
104. Bluman, L.G., et al., Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*, 1998. 113(4): p. 883-9.
105. Delgado-Rodriguez, M., et al., A prospective study of tobacco smoking as a predictor of complications in general surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003. 24(1): p. 37-43.
106. Soop, A., et al., Exhaled NO and plasma cGMP increase after endotoxin infusion in healthy volunteers. *Eur Respir J*, 2003. 21(4): p. 594-9.
107. Adrie, C., et al., Exhaled and nasal nitric oxide as a marker of pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(5): p. 1143-9.
108. Kharitonov, S.A. and P.J. Barnes, Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1996. 51(6): p. 533-7.
109. Kharitonov, S.A., D. Yates, and P.J. Barnes, Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J*, 1995. 8(2): p. 295-7.
110. de Gouw, H.W., et al., Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J*, 1998. 11(1): p. 126-32.
111. Antus, B., et al., Pulmonary infections increase exhaled nitric oxide in lung transplant recipients: a longitudinal study. *Clin Transplant*, 2005. 19(3): p. 377-82.
112. Hemmingsson, T., D. Linnarsson, and R. Gambert, Novel hand-held device for exhaled nitric oxide-analysis in research and clinical applications. *J Clin Monit Comput*, 2004. 18(5-6): p. 379-87.
113. Hemmingsson, T., A. Horn, and D. Linnarsson, Measuring exhaled nitric oxide at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*, 2009. 167(3): p. 292-8.
114. Baraldi, E., et al., Effect of atmospheric nitric oxide (NO) on measurements of exhaled NO in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*, 1998. 26(1): p. 30-4.
115. Kharitonov, S.A. and P.J. Barnes, Nasal contribution to exhaled nitric oxide during exhalation against resistance or during breath holding. *Thorax*, 1997. 52(6): p. 540-4.
116. Alving, K., C. Janson, and L. Nordvall, Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res*, 2006. 7: p. 67.
117. Torre, O., et al., Feasibility and interpretation of FE(NO) measurements in asthma patients in general practice. *Respir Med*, 2008. 102(10): p. 1417-24.
118. Persson, M.G., N.P. Wiklund, and L.E. Gustafsson, Endogenous nitric oxide in single exhalations and the change during exercise. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148(5): p. 1210-4.
119. Sandrini, A., et al., Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology*, 2010. 15(1): p. 57-70.
120. Tsang, K.W., et al., Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung*, 2001. 179(2): p. 83-91.
121. Jilma, B., et al., Sex differences in concentrations of exhaled nitric oxide and plasma nitrate. *Life Sci*, 1996. 58(6): p. 469-76.
122. Taylor, D.R., et al., Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. *Respir Res*, 2007. 8: p. 82.



123. Olivieri, M., et al., Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res*, 2006. 7: p. 94.
124. Maniscalco, M., et al., Exhaled nitric oxide in severe obesity: effect of weight loss. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007. 156(3): p. 370-3.
125. Kim, S.H., et al., Adiposity, Adipokines, and Exhaled Nitric Oxide in Healthy Adults Without Asthma. *J Asthma*, 2011.
126. Olin, A.C., et al., Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Respir Med*, 2001. 95(2): p. 153-8.
127. Vints, A.M., et al., Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest*, 2005. 128(4): p. 2465-70.
128. Bruce, C., D.H. Yates, and P.S. Thomas, Caffeine decreases exhaled nitric oxide. *Thorax*, 2002. 57(4): p. 361-3.
129. Tadaki, H., et al., Effect of bronchoconstriction on exhaled nitric oxide levels in healthy and asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009. 102(6): p. 469-74.
130. Deykin, A., et al., Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161(4 Pt 1): p. 1237-40.
131. Ho, L.P., J.A. Innes, and A.P. Greening, Exhaled nitric oxide is not elevated in the inflammatory airways diseases of cystic fibrosis and bronchiectasis. *Eur Respir J*, 1998. 12(6): p. 1290-4.
132. de Winter-de Groot, K.M. and C.K. van der Ent, Nitric oxide in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2005. 4 Suppl 2: p. 25-9.
133. Wodehouse, T., et al., Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*, 2003. 21(1): p. 43-7.
134. Kharitonov, S.A., et al., Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 151(6): p. 1889-93.
135. Brett, S.J. and T.W. Evans, Measurement of endogenous nitric oxide in the lungs of patients with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(3 Pt 1): p. 993-7.
136. Petrosyan, M., et al., Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*, 2008. 12(3): p. 207-15.
137. Antosova, M., et al., Exhaled nitric oxide - circadian variations in healthy subjects. *Eur J Med Res*, 2009. 14 Suppl 4: p. 6-8.
138. Silkoff, P.E., et al., The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004. 114(5): p. 1241-56.
139. Olin, A.C., B. Bake, and K. Toren, Fraction of exhaled nitric oxide at 50 mL/s: reference values for adult lifelong never-smokers. *Chest*, 2007. 131(6): p. 1852-6.
140. Travers, J., et al., Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(3): p. 238-42.
141. Institut, R.K. Definitionen nosokomialer Infektionen. 2008 [cited 2010 31.07.2010].
142. Hill, G.E., et al., Glucocorticoid reduction of bronchial epithelial inflammation during cardiopulmonary bypass. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. 152(6 Pt 1): p. 1791-5.
143. Ishibe, Y., et al., Exhaled nitric oxide level decreases after cardiopulmonary bypass in adult patients. *Crit Care Med*, 2000. 28(12): p. 3823-7.

144. Tornberg, D.C., et al., Exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass--response to acetylcholine and nitroglycerin. *Br J Anaesth*, 2005. 94(2): p. 174-80.
145. Beghetti, M., et al., Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg*, 1998. 66(2): p. 532-4.
146. Kovesi, T., et al., Correlation between pulmonary gas exchange and basal and nitroglycerin (GTN)-induced exhaled nitric oxide (eNO) in patients undergoing cardiac surgery. *Vascul Pharmacol*, 2005. 43(6): p. 434-40.
147. Kovesi, T., et al., Basal and nitroglycerin-induced exhaled nitric oxide before and after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 2003. 90(5): p. 608-16.
148. Ovechkin, A.V., et al., Lung ischemia-reperfusion injury: implications of oxidative stress and platelet-arteriolar wall interactions. *Arch Physiol Biochem*, 2007. 113(1): p. 1-12.
149. Persson, M.G., P.A. Lonnqvist, and L.E. Gustafsson, Positive end-expiratory pressure ventilation elicits increases in endogenously formed nitric oxide as detected in air exhaled by rabbits. *Anesthesiology*, 1995. 82(4): p. 969-74.
150. Tornberg, D.C., et al., Multiple single-breath measurements of nitric oxide in the intubated patient. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(10): p. 1210-5.
151. Tonner, P.H. and J. Scholz, [The NO/cGMP signal transduction system: a central target for anesthetics?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1999. 34(2): p. 78-89.
152. Kato, M., et al., Amlodipine increases nitric oxide production in exhaled air during exercise in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2004. 17(9): p. 729-33.
153. Adding, L.C., et al., Beta-adrenoceptor agonist stimulation of pulmonary nitric oxide production in the rabbit. *Br J Pharmacol*, 1999. 126(3): p. 833-9.
154. Adding, L.C., et al., Activation of sympathoadrenomedullary system increases pulmonary nitric oxide production in the rabbit. *Eur J Pharmacol*, 2001. 411(3): p. 311-8.
155. Rutgers, S.R., et al., Markers of nitric oxide metabolism in sputum and exhaled air are not increased in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999. 54(7): p. 576-80.
156. Carvalho, A.R., et al., Tidal lung recruitment and exhaled nitric oxide during coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2011. 189(6): p. 499-509.
157. Ritz, T., et al., Acute Stress-induced Increases in Exhaled Nitric Oxide in Asthma and their Association with Endogenous Cortisol. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010.
158. Zhu, X., G. Herrera, and J.B. Ochoa, Immunosuppression and infection after major surgery: a nutritional deficiency. *Crit Care Clin*, 2010. 26(3): p. 491-500, ix.
159. McMullin, B.B., et al., The antimicrobial effect of nitric oxide on the bacteria that cause nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Respir Care*, 2005. 50(11): p. 1451-6.
160. Witte, M.B. and A. Barbul, Role of nitric oxide in wound repair. *Am J Surg*, 2002. 183(4): p. 406-12.
161. Jones, M.L., et al., Antimicrobial properties of nitric oxide and its application in antimicrobial formulations and medical devices. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2010. 88(2): p. 401-7.

162. Ghaffari, A., et al., Efficacy of gaseous nitric oxide in the treatment of skin and soft tissue infections. *Wound Repair Regen*, 2007. 15(3): p. 368-77.
163. Tadie, J.M., et al., Prediction of nosocomial infection acquisition in ventilated patients by nasal NO: proof-of-concept study. *Shock*, 2010.
164. Al-Ali, M.K. and P.H. Howarth, Exhaled nitric oxide levels in exacerbations of asthma, chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia. *Saudi Med J*, 2001. 22(3): p. 249-53.
165. Carraro, S., et al., Exhaled leukotriene B4 in children with community acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol*, 2008. 43(10): p. 982-6.
166. Poljakovic, M., et al., Escherichia coli-induced inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase expression in the mouse bladder and kidney. *Kidney Int*, 2001. 59(3): p. 893-904.
167. McCluskie, K., et al., Nitric oxide as a noninvasive biomarker of lipopolysaccharide-induced airway inflammation: possible role in lung neutrophilia. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. 311(2): p. 625-33.
168. Fujii, Y., P. Goldberg, and S.N. Hussain, Intrathoracic and extrathoracic sources of exhaled nitric oxide in porcine endotoxemic shock. *Chest*, 1998. 114(2): p. 569-76.
169. Moller, A.M., et al., Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*, 2002. 359(9301): p. 114-7.
170. Lindstrom, D., et al., Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg*, 2008. 248(5): p. 739-45.
171. Sorensen, L.T. and T. Jorgensen, Short-term pre-operative smoking cessation intervention does not affect postoperative complications in colorectal surgery: a randomized clinical trial. *Colorectal Dis*, 2003. 5(4): p. 347-52.
172. Olin, A.C., et al., Increased fraction of exhaled nitric oxide predicts new-onset wheeze in a general population. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 181(4): p. 324-7.
173. Canet, J., et al., Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*, 2010. 113(6): p. 1338-50.

## Anhang

### Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: REAKTIONSGLEICHUNG .....	12
ABBILDUNG 2: STUDIENDESIGN .....	22
ABBILDUNG 3: NIOX MINO® .....	24
ABBILDUNG 4: ABLAUF DER FE <sub>NO</sub> -MESSUNG .....	26
ABBILDUNG 5: RESULTIERENDE STUDIENPOPULATION .....	34
ABBILDUNG 6: OPERATIONEN DER STUDIENTEILNEHMER .....	35
ABBILDUNG 7: PERIOPERATIVER FE <sub>NO</sub> -VERLAUF .....	36
ABBILDUNG 8: RAUCHER UND NICHTRAUCHER .....	40
ABBILDUNG 9: PERIOPERATIVER FE <sub>NO</sub> -VERLAUF ABHÄNGIG VOM RAUCHERSTATUS .....	41
ABBILDUNG 10: LUNGENERKRANKUNGEN DER STUDIENTEILNEHMER .....	43
ABBILDUNG 11: POSTOPERATIVE INFEKTIONEN- KEINE POSTOPERATIVEN INFEKTIONEN .....	44
ABBILDUNG 12: KATEGORIEN VON POSTOPERATIVEN INFEKTIONEN .....	44
ABBILDUNG 13: FE <sub>NO</sub> UND POSTOPERATIVE INFEKTION. ....	45

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ISOFORMEN DER NO- SYNTHASEN .....	13
TABELLE 2: ÜBERSICHT NO SYNTHETISIERENDER ZELLEN .....	15
TABELLE 3: EINFLUSSFAKTOREN VON $FE_{NO}$ .....	27
TABELLE 4: REFERENZWERTE VON $FE_{NO}$ .....	28
TABELLE 5: BASISCHARAKTERISTIKA .....	33
TABELLE 6: PERIOPERATIVER $FE_{NO}$ -VERLAUF ABHÄNGIG VOM GESCHLECHT .....	37
TABELLE 7: EINFLUSS EINER DAUERMEDIKATION AUF $\Delta FE_{NO}$ .....	37
TABELLE 8: EINFLUSS DER PERIOPERATIVEN MEDIKAMENTENGABE BZW. MAßNAHMEN AUF $\Delta FE_{NO}$ .....	38
TABELLE 9: BASISCHARAKTERISTIKA VON RAUCHERN UND NICHTRAUCHERN .....	39
TABELLE 10: OPERATIONEN BEI RAUCHERN UND NICHTRAUCHERN .....	39
TABELLE 11: $FE_{NO}$ UND RAUCHERSTATUS .....	40
TABELLE 12: $FE_{NO}$ UND ALLERGIESTATUS .....	42
TABELLE 13: $FE_{NO}$ UND LUNGENERKRANKUNG .....	42
TABELLE 14: $\Delta FE_{NO}$ UND POSTOPERATIVE INFEKTIONEN .....	46
TABELLE 15: EINFLUSSFAKTOREN VON $\Delta FE_{NO}$ IN DER REGRESSIONSANALYSE .....	47
TABELLE 16: ABHÄNGIGKEITSPRÜFUNG POST 1 $FE_{NO}$ VON PRÄ $FE_{NO}$ IN DER REGRESSIONSANALYSE .....	47
TABELLE 17: TECHNISCHE DATEN DES NIOX MINO® .....	70

**Tabelle 17: Technische Daten NIOX MINO<sup>®</sup>** (Firma Aerocrine AB, Solna, Schweden)**Abmessungen, Gewicht:**


---

Abmessungen:	Höhe: 240 mm, Breite: 130 mm, Tiefe: 100 mm
Gewicht des Geräts, einschl. Sensor:	0,8 kg

**Umgebungsbedingungen für den Betrieb (Angabe in Klammern gelten für den Transport):**


---

Umgebungstemperatur:	+ 16 bis + 30 °C (+2 bis + 25°C)
Luftfeuchtigkeit:	20 bis 60% rel. Luftfeuchtigkeit (10 bis 95%)
Bereich des atmosphärischen Drucks:	700 bis 1060 hPa (700 bis 1060 hPa)
NO-Konzentration in der Umgebungsluft:	< 300 ppb

**Leistungsdaten (für 25°C Standardtemperatur, 50% Luftfeuchtigkeit, 1013 hPa Druck):**


---

Messbereich:	5 bis 300 ppb
Unterste Nachweisgrenze:	5 ppb
FE <sub>NO</sub> Messdauer:	< 2 min
Temperaturstabilisierungsdauer:	≤ 30 min
Messdauer von NO in der Umgebungsluft:	< 4 min
Genauigkeit:	± 5 ppb des Messwerts < 50 ppb ± 10 % des Messwerts ≥ 50 ppb (definiert als die Differenz zwischen dem NIOX MINO <sup>®</sup> FE <sub>NO</sub> -Wert und dem entsprechendem Wert, gemessen mit dem NIOX <sup>®</sup> -Gerät der Aerocrine AB)
Präzision:	< 3 ppb des Messwerts < 30ppb < 10% des Messwerts ≥ 30 ppb (Standardabweichung 10 aufeinander folgender Messungen)
Linearität:	< 3 ppb
Drift:	< 10 %

**Atemparameter:**


---

Inspiration:	Standard-modus: min. -3 cm H <sub>2</sub> O (nur Trigger)
Expirationsdauer:	10 sec (alle Expirationen sind bei einem Expirationsdruck von 10-20 cm H <sub>2</sub> O auszuführen, um eine feste Flussrate von 50± 5 ml/sec beizubehalten)

## Erklärung an Eides statt

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

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

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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



## Danksagung

Ein erster und ganz besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité–Universitätsmedizin Berlin, CVK und CCM, für die Ermöglichung und Überlassung dieses Dissertationsthemas, die umfassende Betreuung sowie kritische Begutachtung des Manuskripts.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. med. Robin Kleinwächter und Dr. med. Felix Kork, wissenschaftliche Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, CVK und CCM, und zugleich Betreuer dieser Dissertation, durch die zu jeder Zeit eine hervorragende Betreuung der Arbeit gegeben war. Insbesondere war ich dankbar über die zügige und kompetente Beantwortung meiner Fragen bzw. Problemlösungen.

Herzlichen Dank an Frau Dipl. math. C. Gericke, statistische Mitarbeiterin des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Leiter: Professor Dr. rer. nat. P. Martus), in deren kooperativer und kompetenter Zusammenarbeit der Statistikteil dieser Arbeit entstanden ist.

Zudem möchte ich allen Studienteilnehmern danken, die vor schweren Operationen stehend, bereitwillig an der Studie teilgenommen haben. Ihnen gehört mein größter Respekt!

Ein sehr herzlicher Dank geht an meine Eltern, Gerlinde und Manfred Rosenberg, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich durchweg bei meinen Vorhaben bestärkt und unterstützt haben. Ihnen widme ich diese Arbeit.