

Beeinflusst das Alter die Akut-Phase-Antwort der Leber nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen?

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Grades eines Doktors des Medizin
Des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Claudia Sürder aus Worms

Gießen 2003

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Leiter: Prof. Dr. med. J. Boldt

des Klinikums der Stadt Ludwigshafen

Gutachter: Prof. Dr. Boldt

Gutachter: Prof. Dr. Gortner

Tag der Disputation: 18. Januar 2005

Meiner Familie gewidmet

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Claudia Sürder

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
1. MATERIAL UND METHODEN.....	10
1.1 GEGENSTAND DER STUDIE	10
1.2 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	10
1.2.1 <i>Einschlusskriterien</i>	10
1.2.2 <i>Ausschlusskriterien</i>	11
1.2.3 <i>Abbruchkriterien</i>	11
1.3 AUSWAHL DER PATIENTEN.....	11
1.3.1 <i>Gruppeneinteilung</i>	12
1.4 NARKOSEFÜHRUNG.....	13
1.5 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	15
1.5.1 <i>SIRS</i>	15
1.5.2 <i>Sepsis</i>	15
1.5.3 <i>Septischer Schock</i>	15
1.5.4 <i>MODS</i>	16
1.6 AUSWAHL DER GEMESSENEN PARAMETER.....	16
1.6.1 <i>Messzeitpunkte</i>	17
1.6.2 <i>dokumentierte Daten</i>	18
1.7 GEMESSENE PARAMETER	20
1.7.1 <i>SAA</i>	20
1.7.2 <i>CRP</i>	21
1.7.3 <i>α-1-Antitrypsin</i>	21
1.7.4 <i>Haptoglobin</i>	22
1.7.5 <i>Interleukin-6</i>	22
1.7.6 <i>MEGX-Test</i>	24
1.7.7 <i>α-GST</i>	25
1.8 STATISTISCHE BERECHNUNGEN	27

2. ERGEBNISSE	29
2.1 ZUORDNUNGSKRITERIEN	29
2.2 BIOMETRISCHE PATIENTENDATEN	29
2.3 ASA-RISIKOGRUPPENEINSTUFUNG UND VOR-BESTEHENDE MEDIKATION.....	30
2.4 PERIOPERATIVE DATEN	31
2.5 POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN	32
2.6 INTERLEUKIN-6	33
2.7 SAA.....	34
2.8 CRP	35
2.9 α -1-ANTITRYPSIN.....	36
2.10 HAPTOGLOBIN.....	37
2.11 MEGX	38
2.12 α -GST	39
2.13 GOT, GPT, Gesamtbilirubin.....	40
3. DISKUSSION.....	40
3.1 SYNTHESE VON AKUT-PHASE-PROTEINEN.....	40
3.1.1 <i>Die Rolle von Interleukin-6</i>	40
3.1.2 <i>Einfluss des Alters auf die Akut-Phase-Antwort</i>	42
3.1.3 <i>Erniedrigte Serumwerte der Akut-Phase-Proteine</i>	43
3.2 MEGX-TEST	45
3.2.1 <i>Der MEGX-Test als Methode zur Einschätzung der Leberfunktion</i>	45
3.2.2 <i>Ursachen der verminderten Leberfunktion bei älteren Patienten</i>	46
3.3 α -GST ALS ZUVERLÄSSIGER MARKER FÜR HEPATO-ZELLULÄRE ERKRANKUNGEN.....	48
3.4 BEWERTUNG.....	50
4. ZUSAMMENFASSUNG	53
5.	
LITERATURVERZEICHNIS.....	56
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	63
7.	
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	64
8.	
ANHANG.....	65

Einleitung

Die Lebenserwartung der europäischen Bevölkerung steigt weiterhin ständig an, was einerseits als Resultat der geburtenstarken Jahrgänge in den dreißiger und vierziger Jahrgängen des vorigen Jahrhunderts gewertet wird, sich andererseits aber auch durch gesünderen Lebensstil und die Fortschritte in der medizinischen Versorgung erklären lässt.

Zur Zeit bilden die Über-65-jährigen den am schnellsten wachsenden Bevölkerungsanteil. Bis 2020 wird ein Anstieg dieser Altersgruppe auf ein Fünftel der Gesamtpopulation erwartet [1].

Folglich wird sich auch der Anteil geriatrischer Patienten, die sich ausgedehnten abdominalchirurgischen Operationen unterziehen müssen, stark erhöhen. Die Charakterisierung geriatrischer Patienten wird sich weniger am chronologischen Alter als vielmehr am „biologischen Alter“ des Patienten, seinen Vorerkrankungen, kardiovaskulären, pulmonalen und anderen organdeterminierten Risikofaktoren, wie zum Beispiel Leber- und Niereninsuffizienz, orientieren [2;3;4].

Der normale Alterungsprozess ist charakterisiert durch eine Reduktion der maximalen Leistungsfähigkeit und der funktionellen Reserve in allen größeren Organsystemen. Mit zunehmendem Alter kommt es beispielsweise zur chronischen Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz mit verminderter Pumpfunktion, sowie zu pulmonaler Leistungsverminderung zum Beispiel durch Emphysemlunge, COPD oder rezidivierenden Pneumonien.

Dadurch erklärt sich das höhere peri- und postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei diesen Patienten [3]. Insbesondere die Sepsis als systemische Antwort des Körpers auf eine Infektion [15;16] stellt speziell bei älteren, immungeschwächten und kritisch kranken Patienten die häufigste Todesursache auf nichtkardiologischen Intensivstationen dar [15;6]. Hinzu kommt hier die Assoziation fortgeschrittenen Alters mit einer reduzierten Funktion des Immunsystems in vielen Bereichen [3;4]. Es wurden Veränderungen der Anzahl der Immunzellen im Verhältnis von regulatorischen zu suppressorischen Immunzellen und Helferzellen und der funktionellen Effektivität der Immunzellen beobachtet. Die Zahl der zirkulierenden Lymphozyten fällt bei älteren Menschen um fast 15 Prozent ab, vorrangig durch die abnehmende Zahl von T-Zellen. Hierbei bleibt jedoch das Verhältnis von Helfer- und Suppressorzellen erhalten [5;6]. Studien an Mäusen zeigten, dass auch Makrophagen im Alter eine reduzierte Kapazität aufweisen, Interleukin-1 zu synthetisieren, ein Cytokin, das für Zellproliferation und -differenzierung benötigt wird. Die qualitativen altersabhängigen Immunzellveränderungen zeigen sich vor allem auf der Oberflächenmembran, im cytoplasmatischen und nukleären Bereich von T-Zellen, B-Zellen, Monocyten und Makrophagen. So wurden bei alten Menschen deutlich weniger Interleukin-2-Rezeptoren auf der Oberflächenmembran von T-Lymphoblasten gefunden als bei jüngeren Menschen. Interleukin-2 spielt eine essentielle Rolle bei der Proliferation von aktivierten T- und B-Zellen [5].

Im cytoplasmatischen Bereich wurden verminderte Nicotinamidadenindinukleotid- und Adenosintriphosphat-Spiegel in mitosestimulierten T-Zellen älterer Menschen gemessen, die darauf hinweisen, dass alte Zellen eine geringere Fähigkeit zur Energiebereitstellung und DNA-Reparatur besitzen [5]. In den Nukleoli von T-Zellen wurden Funktionsveränderungen wie erhöhte Brüchigkeit der DNA-Stränge und verminderte Transkription des Interleukin-2-Gens entdeckt [7].

Diese Befunde unterstützen die These, dass geriatrische Patienten eher dazu neigen, postoperative organische Dysfunktionen und Komplikationen wie systemische Infektionen zu entwickeln.

Bei der Steuerung der akuten Entzündungsantwort nach einer Gewebsverletzung durch große chirurgische Eingriffe, Traumen oder Infektionen spielt die Leber eine zentrale Rolle. Sie enthält die meisten Makrophagen des Körpers (Kupfferzellen), die die systemische Entzündungsantwort stimulieren, indem sie nach Aktivierung durch Endotoxine Cytokine, Prostaglandine und lysosomale Enzyme sezernieren. Die Hepatozyten synthetisieren die Akut-Phase-Proteine (APP's), wie zum Beispiel C-reaktives Protein, α -1-Antitrypsin und Fibrinogen [10;5;8]. Diese Akut-Phase-Proteine steuern die Immunfunktionen, reparieren Gewebsschäden und haben einen protektiven Effekt auf beispielsweise Endotoxin- und $\text{TNF}\alpha$ -induzierte Schädigung [10;8].

Die Akut-Phase-Antwort als homöostatische Antwort auf größere körperliche Schädigungen durch Trauma, Infektionen oder Chirurgie ist ein komplexer physiologischer Prozess, gekennzeichnet durch Fieber, Leukozytose und eine Veränderung der Plasmaproteinkomposition [11]. Sie wird nach Gewebsverletzung durch Makrophagen oder Monocyten gestartet, die ein breites Spektrum von Mediatoren, z.B. IL-1 und $\text{TNF}\alpha$ als frühe Cytokine und IL-6 in der zweiten Phase, freisetzen. Besonders diese Cytokine regulieren Ausmaß und Dauer der Immunantwort. Sie aktivieren Zellen über ihre Oberflächenmembran und führen letztendlich zu einem Wechsel der zellulären Proteinsynthese und veränderten zellulären Eigenschaften. Auch die Makrophagenaktivierung ist abhängig von der Cytokinproduktion. Nach operativen Traumen bewirken zum Beispiel die Cytokine IL-1, $\text{TNF}\alpha$ und IL-6 lokal die Migration von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten in den Entzündungsbereich durch gesteigerte Gewebsspermeabilität und chemotaktische Cytokine. Systemisch initiieren sie den Fieberanstieg, ACTH-Produktion und die Synthese der Akut-Phase-Proteine in der Leber.

Die durch IL-1 und IL-6 stimulierte ACTH-Produktion bewirkt eine Kortisolproduktion, die über eine Inhibition der Cytokin-Genexpression einen negativen Feedbackmechanismus darstellt.

Der Syntheseanstieg der Akut-Phase-Proteine der Leber wird verursacht durch Veränderung der Gentranskription als Antwort auf die Cytokinstimulation [11;12].

Okusawa et al. zeigten, dass es nach experimentellen Verabreichungen hoher Dosen von TNF α und IL-1 zu einem akuten Herz-Kreislaufversagen, Koagulopathien und Organversagen kam [73]. In einer weiteren Studie von Fisher et al. wurden Patienten mit septischem Schock TNF-Fusionsproteine (TNFR:Fc) zur Neutralisation von zirkulierendem TNF α verabreicht, worauf, nach Verabreichung höherer Dosen eine gesteigerte Mortalität resultierte [33]. Dieses Ergebnis weist wiederum auf die wichtige Funktion proinflammatorischer Cytokine zur Aufrechterhaltung der Homöostase hin. Durch die kurze Halbwertszeit von weniger als 20 min für TNF α und weniger als 10 min für IL-1 scheinen die beiden Parameter für die klinische Routinediagnostik jedoch ungeeignet.

Gemeinsam mit Interleukin-1 und TNF α verhindert Interleukin-6 die Ausbreitung von Infektionen und schafft geeignete Bedingungen für die Heilung und Reparatur von Gewebeschäden. Hier wird zwischen lokalen und systemischen Effekten dieser Cytokine unterschieden. Zu den lokalen Effekten zählen die Migration von neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten in entzündete Zellgebiete durch die Schaffung einer erhöhten Gefäßpermeabilität in diesen Gebieten.

Systemische Veränderungen beinhalten die Fieberproduktion, eine gesteigerte ACTH-Freisetzung und die Synthese der Akut-Phase-Proteine in der Leber. Diese Veränderungen sind alle Bestandteile der Akut-Phase-Antwort, wie sie nach Verletzungen, Infektionen oder Operationen beobachtet werden [11;34].

Diese Akut-Phase-Antwort ist charakterisiert durch

- die Veränderung des Temperaturzielwerts im Hypothalamus und Entwicklung von Fieber, vermittelt durch die Produktion von PGE₂ (Prostaglandin E₂),
- eine Veränderung der Plasmaproteinzusammensetzung,
- einen Anstieg der Granulozytenzahl im peripheren Blut,
- die IL-1 und IL-6 – vermittelte ACTH-Sekretion und daraus folgende Kortisolproduktion (Kortikosteroide inhibieren als negativer Rückkopplungsmechanismus die Genexpression der Cytokine.)

Über dreißig verschiedene Proteine sind an der Akut-Phase-Antwort beteiligt, deren Synthese durch Veränderung ihrer Genexpression als Reaktion auf die Stimulation durch Cytokine verursacht wird [11].

Neben zahlreichen anderen Leberzellfunktionen synthetisieren die Hepatocyten über dreißig Akut-Phase-Proteine, zum Beispiel CRP (C-reaktives Protein), SAA (Serum-Amyloid-A) und α -1 Antitrypsin, die als inflammatorische Mediatoren, Proteaseinhibitoren und Transportproteine zur Modulation von immunologischen Funktionen dienen. Sie limitieren und reparieren Gewebsschäden und stellen die Homöostase wieder her [13]. Eine exzessive Akut-Phase-Antwort kann jedoch auch kontraproduktiv durch die Entwicklung eines septischen Schocks, ARDS (adult respiratory distress syndrome) oder MODS (multiple organ dysfunction syndrome) wirken. Andererseits kann eine chronische, niedrigschwellige systemische Immunantwort, die sich nicht zurückbildet, mit der Zeit zu Kachexie, sogar bis zum Tod führen [13;14].

Eine Reduktion der APP-Synthese hingegen, wie sie bei altersabhängigen hepatischen Dysfunktionen beobachtet wird, trägt als wichtiger Faktor dazu bei, die größere Neigung zu Komplikationen wie postoperative Infektionen zu erklären, die häufig bei älteren chirurgischen Patienten beobachtet wird. Während der Akut-Phase-Antwort steigt nur die Syntheserate der Akut-Phase-Proteine CRP, SAA oder α -1 Antitrypsin, wohingegen die

Plasmakonzentration der Akut-Phase-Proteine Albumin, Präalbumin und Transferrin absinkt. Unter diesen APPs erfuhr das CRP die am meisten verbreitete klinische Nutzung als diagnostischer Parameter zur Überwachung der Akut-Phase-Antwort, zur Verlaufsbeobachtung und zur Risikoabschätzung. Die unter Normalbedingungen sehr niedrigen Serumwerte von CRP steigen im Falle einer systemischen Immunreaktion auf das zehnfache bis hundertfache der Norm an und fallen ebenso schnell auf ihren Ausgangswert ab [13;15;16].

SAA konnte im Serum von Patienten mit malignen Tumoren, Autoimmunerkrankungen, viralen Infektionen und auch bei Patienten mit sekundärer Amyloidose nachgewiesen werden. SAA wird vornehmlich in Hepatozyten und Kupfferzellen synthetisiert und korreliert gewöhnlich mit CRP. Beide Akut-Phase-Proteine steigen im Infektionsstadium an und fallen bei abklingender Infektion wieder ab. Die Serumwerte von SAA erreichen jedoch fünf- bis zehnfach höhere Werte, reagieren in verschiedenen inflammatorischen Stadien schneller und tendieren zu einem schnelleren Abfall als die CRP-Werte [17;18].

Schwierig gestaltet sich jedoch die Quantifizierung der Leberfunktion. Die etablierten Verfahren, die Leberfunktion zu überwachen, sind limitiert. „Leberfunktionstests“ messen das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer hepatozellulären Schädigung, jedoch nicht die Funktion an sich. Dies wird am Beispiel der Messung von Aminotransferaseaktivitäten oder Aktivitäten anderer Enzymmarker deutlich. Dadurch werden beginnende Funktionseinschränkungen zu spät angezeigt [25]. Weiterhin sind viele Parameter, die dazu dienen, die Synthesekapazität der Leber abzuschätzen, durch die häufige Nutzung von Plasmaprodukten beim kritisch Kranken beeinflusst und sind so bei diesem Patientengut nur eingeschränkt verwertbar [25].

In vielfachen Untersuchungen wurde gezeigt, dass eine bestehende Leberdysfunktion eine wichtige Rolle in der Pathogenese infektiöser Komplikationen wie z.B. Sepsis oder „multiple organ dysfunction syndrome“

(MODS) spielen muss. Die Kupfferzellen der Leber als größte Makrophagenfraktion des Körpers (80-90%) besitzen die Fähigkeit, Endotoxine und Bakterien abzubauen, und sie stimulieren die systemische Entzündungsantwort der Leber [10;50].

In einer Untersuchung von Fong et al. wurden freiwilligen Probanden Endotoxine injiziert und nachfolgend der Blutfluss im Leber- und Splanchnicusgebiet gemessen. Dieser Blutfluss stieg zwar an, jedoch nur um die gleiche Rate wie der kardiale Index selbst, so dass das Verhältnis zwischen den beiden konstant blieb [51].

Gleichzeitig wurde in den Leberzellen dieser Patienten ein erhöhter Sauerstoffverbrauch, eine gesteigerte Glukoseproduktion und eine gesteigerte Aminosäureaufnahme festgestellt. Diese Veränderungen in den Leberzellen sind notwendig zur Produktion der Cytokine und Akut-Phase-Proteine.

Eine weitere Studie von Maynard et al. untersuchte die Hypothese, ob eine Ischämie im Versorgungsgebiet der Splanchnicusarterien bei schwerkranken Patienten zu Leberdysfunktionen mit eingeschränkter Immunabwehr führen kann [21]. Die Mukosa des Gastrointestinaltrakts wird durch die relative Ischämie durchlässig, bis letztendlich die Basalmembran der Darmschleimhaut als Abwehrbarriere zusammenbricht und so Endotoxine und Mikroorganismen in den Portalvenenkreislauf und das lokale Lymphgefäßsystem eindringen können [21;52]. Gleichzeitig wird eine Dysfunktion der Hepatozyten als Konsequenz auf eine relative Durchblutungsverminderung im Verhältnis zur metabolischen Produktionskapazität der Leber speziell bei schwerkranken Patienten beschrieben [21;53]. Daraufhin stellte man bei diesen Patienten eine extrem abgeschwächte Immunantwort fest. Umgekehrt wurde bei Patienten mit septischen Komplikationen ein erhöhter Sauerstoffbedarf im Splanchnicusbereich festgestellt [54]. Weiterhin wird die Autoregulation der Durchblutung im Splanchnicusgebiet durch bakterielle Endotoxine aufgehoben, so dass der erhöhte Sauerstoffbedarf nicht durch eine Erhöhung der Durchblutungsrate kompensiert werden kann [21;51]. Die Leberfunktionsdefizite wurden mit den

gebräuchlichen klinischen Tests allerdings erst dann diagnostiziert, wenn die Splanchnicusischämie bereits zu Leberzellnekrosen geführt hatte. Daher wurde in dieser Untersuchung der Monoethylglycinxylylid-Test (MEGX-Test) zur Quantifizierung der Leberfunktion verwendet, der sich als zuverlässiges Mittel zur Bestimmung der metabolischen Funktionsfähigkeit der Hepatozyten und des hepatischen Blutflusses erwies [21;51].

Bis die Rolle der Leber in der Entwicklung postoperativer infektiöser Komplikationen vollständig geklärt ist, wird die Debatte über das am meisten geeignete Kriterium zur Definition und Quantifizierung hepatischer Dysfunktion noch andauern.

Beim MEGX-Test handelt es sich um einen Leberfunktionstest, der die Umwandlung des Lidocainmetaboliten des Monoethylglycinxylylid nach Gabe einer subtherapeutischen Dosis Lidocain misst. Aufgrund der hohen Extraktionsrate und des extensiven Metabolismus von Lidocain in der Leber wird die quantitative Bestimmung des Lidocain-Stoffwechsels als empfindlicher Indikator für die Leberfunktion angesehen [20]. MEGX wird durch oxidative N-Deethylierung durch das hepatische Cytochrom-P-450-Enzymsystem mittels eines first-pass-Metabolismus gebildet. Seine Messung ermöglicht die Untersuchung sowohl der metabolischen Kapazität als auch des Blutflusses in der Leber [26]. Der MEGX-Test wird als Prädiktor der Überlebensrate von Spenderorganen, der Überlebensrate von chirurgischen intensivmedizinisch überwachten Patienten, zur Beurteilung der Leberzellschädigung bei chronischen Lebererkrankungen und neuerdings auch zur Einschätzung des Risikos für multiples Organversagen bei polytraumatisierten Patienten verwendet [25;27].

Da bisher keine ausreichenden Informationen über die Korrelation zwischen Alter des Patienten und Akut-Phase-Antwort der Leber vorliegen, wird in dieser Untersuchung die Hypothese überprüft, ob es mit fortgeschrittenem Alter zu einer reduzierten Freisetzung von in der Leber synthetisierten Akut-Phase-Proteinen kommt. Hierzu werden zwei Patientengruppen unterschiedlichen Alters verglichen.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die Akut-Phase-Antwort älterer Patienten, die sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterziehen, in einer Beziehung zur Leberfunktion steht.

Material und Methoden

1.1 Gegenstand der Studie

42 Patienten, die sich elektiv einem großen abdominellen Eingriff unterziehen mussten, wurden während ihres stationären Aufenthalts in der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin des Klinikums Ludwigshafen im Zeitraum von März bis Dezember 1999 untersucht.

Alle Patienten wurden ausführlich im Rahmen des Prämedikationsgesprächs am Vortag der Operation über den Inhalt der Studie aufgeklärt und nur nach ihrem schriftlichen Einverständnis in die Untersuchung einbezogen. Die Patienten konnten jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden. Die Untersuchung erfolgte nach Zustimmung durch die örtliche Ethikkommission.

1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

1.2.1 Einschlusskriterien

Es bestanden folgende Einschlusskriterien:

- Nur Patienten der Klassen I – III der American Society of Anesthesiologists wurden in die Untersuchung einbezogen (I: gesunde Patienten, II: Patienten mit leichten Allgemeinerkrankungen, III: Patienten mit schweren Allgemeinerkrankungen mit Leistungseinschränkungen).
- Die Patienten mussten sich elektiv einem großen abdominellen Eingriff unterziehen.

1.2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss von der Untersuchung:

- Patienten mit anamnestischen oder klinischen Hinweisen für eine schwere koronare Herzerkrankung wie instabile angina pectoris oder mit einem abgelaufenen Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten,
- Patienten mit anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine cerebrovaskuläre Insuffizienz,
- Patienten mit einer bekannten Lebererkrankung oder vorbestehenden Leberinsuffizienz [Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)/ Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) > 40 U/l],
- Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
- Insulinpflichtige Diabetes mellitus,
- Patienten mit Herzklappenfehlern oder manifester Herzinsuffizienz (> NYHA 3),
- Patienten mit Alkohol- oder Drogenabusus,
- Patienten mit schwerer Anämie

1.2.3 Abbruchkriterien

Patienten, bei denen während der Operation eine Leberteileresektion zur Resektion von Lebermetastasen durchgeführt wurde, wurden von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen, da dieser Eingriff zu einer erheblichen Verfälschung der Leberfunktionsparameter führt.

1.3 Auswahl der Patienten

Diese Studie erfasst ein routinemäßiges Spektrum großer abdominal-chirurgischer Eingriffe im Erwachsenenalter und bei geriatrischen Patienten. In beiden Vergleichsgruppen erfolgt eine Beschränkung auf Darmteilresektionen und Totalkolektomien. Alle Patienten gaben nach Aufklärung und Einweisung ihr schriftliches Einverständnis in die Untersuchung. Aufgrund dieses Verfahrens konnten nur elektive, nicht jedoch Notfalloperationen in die Studie einbezogen werden.

Um einen möglichst deutlichen Altersunterschied zwischen den Vergleichsgruppen zu erreichen, wurden in die Patientengruppe der Älteren nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen und in die Gruppe der Jüngeren nur Patienten unter 60 Jahre. Die Altersgruppe von 60 – 65 Jahre wurde somit nicht in die Untersuchung einbezogen.

Beide Gruppen waren bis auf das Alter hinsichtlich der demographischen Daten identisch. Auch bezüglich der dokumentierten Vorerkrankungen ließen sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen. In der Art und Anzahl der durchgeführten Operationen bestanden genauso wenig Unterschiede wie in der Operationsdauer und der Zeit bis zur Extubation postoperativ.

1.3.1 Gruppeneinteilung

Die Patienten wurden nach ihrem Lebensalter in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1:

geriatrische Altersgruppe (Gruppe der „Älteren“) mit n = 21 Patienten im Alter von über 65 Jahren

Gruppe 2:

Altersgruppe der Erwachsenen (Gruppe der „Jüngeren“) mit n = 21 Patienten im Alter von 18 – 60 Jahren

1.4 Narkoseführung

Alle Patienten beider Gruppen wurden mittels eines standardisierten Narkoseverfahrens während des operativen Eingriffs anästhesiert. Die Prämedikation erfolgte mit Midazolam oral 0,02 mg/kg eine Stunde vor der Narkoseeinleitung. Bei allen Patienten wurde die Narkose mit Thiopental 5mg/kg und Fentanyl 3,5 µg/kg eingeleitet. Die Muskelrelaxation erfolgte mit Rocuronium 0,5 mg/kg. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte bedarfsgerecht mit Desfluran bis zu 1,5 MAC endexpiratorisch, 60% N₂O und 40% O₂, Fentanyl 1,5 µg/kg und Rocuronium 0,15 mg/kg.

Zur Überwachung während der Narkose wurde neben dem intraoperativen Standardmonitoring eine ST-Segment-Analyse der Ableitung II und V5 und eine kontinuierliche invasive, arterielle Blutdruckmessung [mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)] durchgeführt. Außerdem wurde ein zentraler Venenkatheter zur Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD) gelegt.

Die Beatmung erfolgte mit einer Sauerstoffsättigung (SaO₂) von über 95%, was mittels kontinuierlicher Pulsoximetrie überwacht wurde. Desweiteren sollte der CO₂-Partialdruck (pCO₂) und der pH-Wert im arteriellen Blut im physiologischen Bereich liegen, was durch regelmäßige Blutgasanalysen überprüft wurde.

Die hämodynamische Stabilität wurde durch Adaptation der Desfluran-Konzentration oder durch Gabe von Fentanyl gewährleistet.

Der Grenzwert für eine Hypotonie wurde in beiden Vergleichsgruppen mit einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von 70 mmHg von über zehnminütiger Dauer festgesetzt. Hypotensive Episoden wurden mit forcierter Gabe von entweder kristalloiden oder kolloidalen Volumenersatzlösungen (z.B. Ringer Lactat oder HES 200/0,5) oder mit einer Reduzierung der inspiratorischen Desflurankonzentration therapiert.

Erythrozytenkonzentrate wurden bei einer Hämoglobinkonzentration von weniger als 8 g/dL gegeben.

Vor der chirurgischen Intervention bekamen alle Patienten eine einmalig applizierte Antibiotikaprophylaxe mit einem Cephalosporin der dritten Generation und Metronidazol.

Alle Patienten wurden postoperativ auf die operative Intensivstation übernommen und dort für die folgenden zwei Tage überwacht. Patienten, die nicht sofort nach der Operation extubiert werden konnten, wurden für die folgenden Stunden nachbeatmet. Die Extubation erfolgte erst, wenn adäquate Blutgaswerte erreicht wurden (pO_2 , pCO_2 und pH im Normbereich), die Patienten ausreichend auf Instruktionen des Pflegepersonals reagierten, wenn sie spontan die Augen öffneten sowie keine Hinweise auf eine Atemdepression mehr zeigten.

Zum Erhalt der hämodynamischen Stabilität und Flüssigkeits- und Elektrolytbilanz erhielten die Patienten auch postoperativ Ringer-Lactat-Lösung oder Hydroxyethylstärke-Lösung. Als Zielwerte wurden hier ein mittlerer arterieller Druck (MAP) von über 70 mmHg und ein zentraler Venendruck von 10 – 14 mm/Hg festgelegt. Vasopressorisch wirksame Medikamente (Noradrenalin) wurden nur dann zusätzlich eingesetzt, wenn der mittlere arterielle Druck trotz adäquater Volumentherapie unter 60 mmHg fiel.

Als postoperative septische Komplikationen wurden dokumentiert: das systemic inflammatory distress syndrome (SIRS), die Sepsis, der septische Schock und das multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Definiert wurden SIRS, Sepsis, septischer Schock und MODS gemäß den Richtlinien der „members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine“ [15].

1.5 postoperative Komplikationen

1.5.1 SIRS

SIRS wird definiert als die systemische Entzündungsantwort auf eine Vielzahl schwerer klinisch manifester Erkrankungen oder Verletzungen, die zwei oder mehr der folgenden Voraussetzungen erfüllt:

- Temperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$;
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$;
- Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$;
- Leukozytenzahl $> 12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ oder $>10\%$ stabkernige Leukozyten.

1.5.2 Sepsis

Sepsis wird definiert als die systemische Entzündungsantwort, die zwei oder mehr der folgenden Voraussetzungen als direkte Folge der Infektion erfüllt:

- Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$;
- Herzfrequenz $> 90/\text{min}$;
- Atemfrequenz $> 20/\text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$;
- Leukozytenzahl $> 12000/\text{mm}^3$, $<4000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ stabkernige Leukozyten.

1.5.3 Septischer Schock

Der septische Schock wird definiert als ein SIRS mit Zeichen der Akute Kreislaufinsuffizienz infolge Septikämie trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution, die eine Laktatacidose, eine Oligurie oder psychische Veränderungen einschließen kann, aber nicht muss. Patienten, die mit positiv inotropen oder vasokonstriktiven Medikamenten behandelt werden, zeigen trotz Änderung der Durchblutung keine Hypotonie.

1.5.4 MODS

Als MODS wurden schwere Störungen der Organfunktionen bei einem akut kranken Patienten definiert, die ohne medizinische Intervention zum Multiorganversagen mit Organverlust oder Tod des Patienten führen.

Andere postoperative Komplikationen wurden ebenfalls dokumentiert, wenn sie eine Behandlung erforderten. Anästhesie und intensivmedizinische Betreuung wurde von Ärzten gewährleistet, die nicht in die Studie einbezogen waren.

1.6 Auswahl der gemessenen Parameter

Die vorliegende Studie sollte die Leberfunktion und die Akut-Phase-Antwort der Leber nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen im Hinblick auf das Patientenalter evaluieren. Hierzu ist es erforderlich, mittels geeigneter Tests die Leberfunktion zu beurteilen und eine Auswahl geeigneter Akut-Phase-Proteine bezüglich Dauer und Höhe ihres Anstiegs zu messen. Wegen der gravierenden Grunderkrankungen und des Ausmaßes der operativen Belastungen der Patienten kamen ausschließlich nichtinvasive Untersuchungsmethoden zum Einsatz, wobei die Gewinnung der untersuchten Proben den Rahmen der intensivmedizinischen Routinediagnostik nicht überschreiten sollte (d.h. Blutentnahme aus arteriellen Verweilkanülen bzw. dem zentralen Venenkatheter, Dokumentation von Daten des Routinemonitorings und routinemäßig durchgeführter Blutgasanalysen).

1.6.1 Messzeitpunkte

Zu den folgenden Zeitpunkten wurden zentralvenöse Blutproben zur Analyse der Laborparameter entnommen:

T₀: bei der Narkoseeinleitung;

T₁: am Operationsende;

T₂: 2 Stunden postoperativ im Aufwachraum;

T₃: 24 Stunden postoperativ auf der operativen Intensivstation;

T₄: 48 Stunden postoperativ auf der operativen Intensivstation.

Weiterhin wurden folgende Parameter des intraoperativen Standardmonitorings oder der Blutgasanalyse zu den oben angegebenen Zeitpunkten dokumentiert:

- arterieller pH-Wert;
- arterieller pO₂ [mmHg];
- arterieller pCO₂ [mmHg];
- arterieller BE;
- arterielle Sauerstoffsättigung SaO₂/SpO₂ [%];
- arterieller Hämoglobinwert [g/dl];
- mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) [mmHg];
- Herzfrequenz (HR) [min⁻¹];
- zentralvenöser Druck (ZVD) [mmHg];
- Körpertemperatur [°C];
- Laktat- und Glukosegehalt des arteriellen Bluts [mg/dL].

1.6.2 dokumentierte Daten

Die folgenden Daten wurden zusätzlich protokolliert:

- Alter der Patienten [Jahre];
- Größe der Patienten [cm];
- Gewicht der Patienten [kg];
- ASA (American Society of Anesthesiologists) Risikogruppe;
- Vorerkrankungen;
- Dauer der Narkose [min];
- Dauer der Operation [min];
- Blutverlust während der Operation [ml];
- Urinausfuhr bis zum Operationsende [ml];
- intraoperative Infusion von kolloiden Volumenersatzlösungen [ml];
- intraperative Infusion von kristalloiden Volumenersatzlösungen [ml];
- Gabe von Erythrozytenkonzentrat im Beobachtungszeitraum [ml];
- Gabe von fresh frozen Plasma im Beobachtungszeitraum [ml];
- intraoperativer Bedarf an Fentanyl [μg];
- intraoperativer Bedarf an Atracurium [mg];
- intraoperativer Bedarf an Thiopental [mg];
- Anlage eines Periduralkatheters (PDK) zur postoperativen Schmerzbekämpfung;
- Extubation im Operationssaal;
- intra- und postoperative Komplikationen;
- antibiotische Behandlung am 1. und 2. postoperativen Tag;
- Katecholamingabe im Beobachtungszeitraum;
- Leukozytenzahl am 1. und 2. postoperativen Tag.

Zur Bestimmung der Akut-Phase-Antwort wurden folgende Parameter zu den oben genannten Zeitpunkten bestimmt:

Serum-Amyloid-A (Nachweisgrenze 2,25 µg/L) Biotrin SAA Enzyme
Immunoassay, Biotrin
Sinsheim-Reihen, Germany

C-reaktives Protein
Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Germany

α1-Antitrypsin (Referenzwerte 92-200 mg/dL)
Dade Behring Marburg GmbH
Marburg, Germany

Haptoglobin (Referenzwerte 50-320 mg/dL)
Dade Behring Marburg GmbH
Marburg, Germany

Interleukin-6
Euro/Diagnostic Products Corporation
Llanberis, UK

MEGX-Test
TDx, Abbot
Wiesbaden, Germany

1.7 gemessene Parameter

1.7.1 SAA

Die Konzentrationbestimmung von Serum-Amyloid-A (SAA) im Serum erfolgte in der Abteilung für klinische Chemie des Klinikums Ludwigshafen. Hierfür wurde der SAA Enzyme Immunoassay Test (Biotrin Sinsheim-Reihen Germany) verwendet, der auf dem Prinzip des quantitativen Festphasen-Enzymimmunoassay basiert. Es handelt sich dabei um eine quantitative Messmethode in biologischen Flüssigkeiten. Die Testdurchführung basiert auf der schrittweisen Zugabe von der Probe, dem Enzymkonjugat und dem Substrat zu einer Mikroassayplatte, deren Vertiefungen mit anti-SAA IgG vorbeschichtet sind. Nach Pipettieren der Proben in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte binden die Antikörper in einem ersten Reaktionsschritt die in der Probe vorhandenen Antigene. Nach einer vorgegebenen Inkubationszeit wird die Mikroassayplatte ausgewaschen. Für den zweiten Reaktionsschritt werden die Vertiefungen mit einer Lösung monoklonaler Antikörper gegen das gleiche Antigen gefüllt, die zusätzlich mit einem Enzym konjugiert sind. Nach einer weiteren Inkubationszeit wird auch diese Antikörperlösung ausgewaschen. In der Mikroassayplatte verbleiben somit Komplexe aus wandständigen und enzymtragenen Antikörpern, die über das gemeinsame Probeantigen miteinander verbunden sind. Die Anzahl dieser Komplexe hängt folglich von der Konzentration des Antigens in der Probe ab. Abschließend wird in einem dritten Reaktionsschritt durch die Zugabe eines für dieses Enzym spezifischen Substrats eine Farbentwicklung hervorgerufen. Nach einer erneuten Inkubationszeit wird über Zugabe einer Stopplösung diese Farbentwicklung abgestoppt. Über den zu diesem Zeitpunkt in der Probe bestehenden Extinktionswert wird die Konzentration des Probenantigens photometrisch bestimmt. Die resultierende Farbintensität ist direkt proportional zur vorhandenen SAA-Menge in der Probe. Der Messbereich liegt zwischen 0-1500 µg/L.

Zur Gewinnung der Eichkurven wurden in die ersten sieben Teströhrchen Standardlösungen mit SAA in Konzentrationen von 0; 23,4; 46,8; 93,7;

187,5; 375 und 750 µg/L jeweils doppelt pipettiert. In weitere Teströhrchen wurden die zuvor, wie vom Hersteller empfohlen, verdünnten Proben pipettiert. Die Mikrotiterplatte wurde abgedeckt und bei Raumtemperatur für 60 min inkubiert. Danach wurde jeder Streifen sechs Mal mit Waschlösung gewaschen und anschließend 100 µl Enzymkonjugat/Napf zugegeben. Die erneut abgedeckte Mikrotiterplatte wurde nochmals 30 min bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend mit Waschlösung gewaschen. Hierauf wurde zur Farbentwicklung 100 µl Substrat/Napf zugegeben und anschließend bei Raumtemperatur für genau 15 min inkubiert und dann die Reaktion mit jeweils 100 µl 1 molarer H₂SO₄ gestoppt. Die Extinktionsmessung erfolgte bei 450 nm und einer Referenzwellenlänge von 630 nm.

Messbereich: Die Eichkurve umfasst 0-1500 µg/L, das entspricht 9,2–600 mg/L in den verdünnten Proben.

Sensitivität: Die Nachweisgrenze von Biotrin SAA EIA liegt bei 2,25 µg/L im Mikroassaynapf und 0,5 mg/L in der Probe.

1.7.2 CRP

Die CRP-Konzentration wurde im Institut für klinische Chemie des Klinikums Ludwigshafen mit dem im Routinelabor üblichen Immunoturbidometric Assay Tina quant (Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) gemessen. Erhöhte Konzentrationen (0-5 mg/dl) kamen bei Bestehen von kleinen entzündlichen Prozessen vor, wohingegen Werte von über 5 mg/dL schwerwiegende und systemische Entzündungsprozesse anzeigten.

1.7.3 α-1–Antitrypsin

Die Bestimmung der α-1–Antitrypsin-Konzentration im Serum wurde nach dem Prinzip der Nephelometrie (Fa. Behring, Marburg) durchgeführt. Bei dieser Methode wird die Eigenschaft der im menschlichen Serum enthaltenen Proteine genutzt, in einer immunchemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern Immunkomplexe zu bilden, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Hier wurden den Proben Antikörper gegen humanes α-1–

Antitrypsin zugesetzt. Die Intensität der Streuung ist abhängig von der α -1-Antitrypsin-Konzentration in der Probe. Die genaue Quantifizierung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration. Als Testreagenzien wurden N Antiseren gegen Human α -1-Antitrypsin verwendet, die Messung wurde mit einem Nephelometer Typ „Behring Nephelometer 100 Analyser“ durchgeführt (beides Firma Behring, Marburg, Germany).

Referenzwerte: Für Serumproben gesunder erwachsener Probanden gelten folgende Referenzwerte für α -1-Antitrypsin: 0,9 – 2,0 g/L.

1.7.4 Haptoglobin

Die Bestimmung der Haptoglobinkonzentration im Serum erfolgte nach dem Prinzip der Nephelometrie. Der Probe wird ein spezifisches Antiserum gegen humanes Haptoglobin zugesetzt, das mit dem enthaltenen Haptoglobin Immunkomplexe bildet. An diesen Immunkomplexen wird einstrahlendes Licht gestreut. Die Intensität des Streulichts ist abhängig von der Haptoglobinkonzentration in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch einen Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Als Antikörper wurde „N-Antiserum gegen Human Haptoglobin“ eingesetzt, die Messung wurde mit einem Nephelometer Typ „Behring Nephelometer 100 Analyser“ durchgeführt (beides Firma Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany).

Referenzwerte: Für Serumproben gesunder erwachsener Probanden gelten folgende Referenzwerte: Haptoglobin 0,3 –2,0 g/L.

1.7.5 Interleukin-6

Die Bestimmung der Interleukin-6-Serumwerte erfolgte im Institut für klinische Chemie des städtischen Klinikums Ludwigshafen. Hierzu wurde der chemilumineszenz enzyme immunometric Assay Immulite® (Firma Euro/Diagnostic Products Corporation, Llanberis, UK) verwendet, ein

kontinuierliches Random Access System für die Durchführung von Chemilumineszenz-Immunoassays. Der Test verwendet Interleukin-6-spezifische, mit monoklonalen Anti-IL6-Antikörpern beschichtete Kunststoffkugeln als Festphase, mit alkalischer Phosphatase konjugierte polyklonale IL-6-Antikörper und ein chemilumeszentes Enzymsubstrat. Die Kugeln befinden sich jeweils in einem Teströhrchen. Dieses dient als Reaktionsgefäß für Immunreaktion, Inkubation, Waschschrte und Signalentwicklung.

Immulite® automatisiert den gesamten Testablauf. Zunächst wird die Serumprobe mit den polyklonalen IL-6-Antikörpern inkubiert, an die alkalische Phosphatase gebunden ist. Somit bindet die Probe einerseits an die Festphase (Kugel) und andererseits an die enzymkonjugierten Antikörper. Nach Beendigung der Inkubationszeit wird das Teströhrchen mit hoher Geschwindigkeit um die vertikale Achse gedreht, und es wird Wasser zugegeben, um die beschichtete Kugel zu waschen. Die gesamte enthaltene Flüssigkeit (Probe, überschüssiges Reagenz und Wasser) wird dabei in eine Abfallkammer im Teströhrchen überführt. Die Kugel ist jetzt frei von allen Rückständen, die eventuell ungebundenen Marker enthalten könnten. Anschließend wird der gebundene Marker über ein lumineszierendes Dioxetansubstrat quantifiziert. Das ermittelte Licht wird mit einem Photomultiplier (PMT) gemessen, und die Software berechnet für jede Probe ein Ergebnis. Durch automatische Abschwächung wird das Lichtsignal umso mehr abgeschwächt, je konzentrierter die Proben sind. Die Messereignisse pro Sekunde werden anhand gespeicherter Standardkurven in die Analytkonzentration umgerechnet.

Referenzwerte: In einer Studie des Herstellers, basierend auf der Messung von 86 Seren gesunder Labormitarbeiter, ergaben sich Werte im Bereich zwischen nicht detektierbar und 9,7 pg/ml.

Zur Bestimmung der Leberfunktion wurde zu den zuvor angegebenen Zeitpunkten der Monoethylglyncinylididtest (MEGX) (TDx, Abbot, Wiesbaden, Germany) durchgeführt und die Serumwerte von α -glutathion-S-Transferase

(α -GST) (Biotrin, Dublin, Ireland) bestimmt. Zusätzlich wurden im klinischen Routinelabor die Transaminasenaktivität (GOT und GPT) und die Gesamtbilirubinkonzentration bestimmt.

1.7.6 MEGX-Test

Der Monoethylglycinxylylid-Test wurde gemäß Oellerich et al. [29] durchgeführt, indem die Patienten über insgesamt eine Minute eine subtherapeutische Dosis Lidocain (1mg/ kg KG) intravenös erhielten.

Die erste Blutprobe wurde unmittelbar vor der Injektion entnommen, die zweite nach genau 15 min. In beiden Proben wurde die Monoethylglycinxylylid-Konzentration mit Hilfe des Fluoreszenz Polarisationsimmunoassay (TDx, Abbot, Wiesbaden, Germany) bestimmt. Der TDx-MEGX-Assay automatisiert den Testablauf. Zuerst werden die Proben mit MEGX-Antiserum inkubiert und anschließend mit Waschlösung gewaschen. Es entstehen proportional zum Monoethylglycinxylylidegehalt der Serumprobe an Größe zunehmende Antikörper.

Hierauf folgt die Inkubation mit dem MEGX-Fluoreszein-Tracer (Fluoreszenzfarbstoff), der an die Antikörper bindet.

Nun wird die Wolfram-Halogenlampe des TDx-Systems eingesetzt, die Licht verschiedener Wellenlängen oder Farben emittiert, dessen räumliche Ausrichtung rein zufällig ist. Ein vor der Lichtquelle angebrachter Interferenzfilter sorgt dafür, dass blaues Licht (481 – 489 nm) passieren kann. Dieses Licht wird anschließend durch einen Flüssigkristall Polarisator geleitet, der das blaue Licht auf einer einzigen Ebene polarisiert.

Das auf einer Ebene polarisierte Licht trifft auf den Tracer bzw. den Fluoreszenzfarbstoff, wodurch dieser angeregt wird. Nach dieser Anregung kehrt der Fluoreszenzfarbstoff wieder in den Normalzustand zurück und emittiert dabei grünes Licht (525 –550 nm).

Wird der Fluoreszenzfarbstoff aber an ein sehr großes Antikörpermolekül gebunden, so dass er nicht mehr frei drehen kann, dann schwingt das emittierte grüne Licht in der gleichen Ebene wie das anregende blaue Licht, d. h. die Polarisation wird beibehalten. Ist andererseits eine freie Rotation des Fluoreszenzfarbstoffs möglich, weil das kleine Molekül des freien Tracers nicht gebunden wird, dann schwingt das emittierte grüne Licht auf einer anderen Ebene als das anregende blaue Licht, so dass die Polarisation verloren geht.

Aufgrund der Rotationseigenschaften von Molekülen in Lösungen verhält sich der Polarisationsgrad direkt proportional zur Molekülgröße. Das bedeutet, die Polarisation nimmt mit der Molekülgröße zu.

Erwartungswerte: Alle klinischen Proben, bei denen MEGX–Werte als diagnostische Leberfunktionstests herangezogen wurden, lagen im Bereich der Kalibrierungskurve zwischen 0-250 ng/ml. Der Normalbereich für Patienten mit normaler Leberfunktion liegt bei >90 ng/ml, eine verminderte Leberfunktion ist bei Werten von <50 ng/ml anzunehmen.

1.7.7 α -GST

Die α -glutathion-S-transferase-Konzentration im Serum wurde mittels des Enzymimmunoassay Hepkit-Alpha Human GST-Alpha (Firma Biotrin, Dublin, Ireland) bestimmt.

Die Testdurchführung basiert auf der schrittweisen Zugabe von Probe, Enzymkonjugat und Substrat zu einer Mikroassayplatte, deren Vertiefungen mit anti-alpha GST beschichtet sind. Nach dem Pipettieren der Probe binden diese Antikörper in einem ersten Reaktionsschritt die in der Probe vorhandenen Antigene. Nach einer vorgegebenen Inkubationszeit wird die Mikrotiterplatte ausgewaschen. Für den zweiten Reaktionsschritt wird die Mikroassayplatte mit einer Lösung monoklonaler Antikörper gegen das gleiche Antigen gefüllt, die zusätzlich mit einem Enzym konjugiert sind. Nach

einer weiteren Inkubationszeit wird auch diese Antikörperlösung ausgewaschen. In der Mikroassayplatte verbleiben somit Komplexe aus wandständigen und enzymtragenden Antikörpern, die über das gemeinsame Probenantigen miteinander verbunden sind. Die Anzahl dieser Komplexe hängt folglich von der Konzentration des Antigens in der Probe ab. Abschließend wird in einem dritten Reaktionsschritt durch die Zugabe eines für dieses Enzym spezifischen Substrats eine Farbentwicklung hervorgerufen, die umso deutlicher ausfällt, je mehr enzymgebundene Komplexe die Probe enthält. Nach erneuter Inkubationszeit wird diese Farbentwicklung mittels einer Stopplösung abgestoppt und über den zu diesem Zeitpunkt in der Probe bestehenden Extinktionswert die Konzentration des Probenantigens photometrisch bestimmt.

Zur Konzentrationsbestimmung von α -GST im Serum wurden kommerziell hergestellte Testkits nach dem quantitativen Enzymimmunoassay-System der Firma Biotrin Dublin, Ireland, verwendet folgende Assay Charakteristika für die α -GST-Bestimmung im Serum wurden vom Hersteller angegeben: Medianwert < 1 $\mu\text{g/L}$, die Empfindlichkeitsgrenze lag bei 0,05 $\mu\text{g/L}$ im Mikroassaynapf und 0,25 $\mu\text{g/L}$ in der Probe, die obere Nachweisgrenze bei 200 $\mu\text{g/L}$.

Zur Erstellung der Standardkurve standen sieben Lösungen mit α -GST in Konzentrationen von 0; 1,25; 2,5; 5; 10; 20; 40 $\mu\text{g/L}$ zur Verfügung, die jeweils in zweifacher Ausführung in die Mikrotiterplatten-Näpfe pipettiert wurden. Die Proben wurden, wie vom Hersteller empfohlen, verdünnt und ebenfalls als Doppelproben zu der Mikroassayplatte gegeben. Danach wurde der erste Inkubationsschritt bei Raumtemperatur für 60 min gestartet. Nach viermaligem Waschen jeder Probe mit Waschlösung wurde 100 μl Konjugat/Napf (anti- α -GST IgG verbunden mit Meerrettichperoxidase) zugegeben und die Mikroassayplatte nochmals bei Raumtemperatur für 30 min inkubiert. Anschließend wurde die Mikrotiterplatte erneut, wie nach dem ersten Inkubationsschritt gewaschen und dann zur Farbentwicklung 100 μL /Napf Substrat zugegeben. Die Inkubationszeit betrug genau 15 Minuten bei Raumtemperatur, nach deren Ablauf die Reaktion mit 100 μl / Napf 1

molarer Schwefelsäure gestoppt wurde. Die photometrische Auswertung erfolgte bei einer Lichtwellenlänge von 450 nm und einer Referenzwellenlänge von 630 nm.

Normalwerte: Der Variationskoeffizient des Assays lag bei <7%, Medianwert <1 µg/L, 50% der Werte lagen unter 1,2 µg/L und 95 % der Werte < 7,5 µg/L (Analyse von Proben von 219 Blutspendern nach Herstellerangabe).

Die Referenzwerte der in klinischen Routinetests gemessenen Konzentrationen von GOT, GPT und Gesamtbilirubin betragen gemäß der Abteilung für klinische Chemie des Klinikums Ludwigshafen:

GOT	5 –19 IU/L;
GPT	5 –23 IU/L;
Gesamtbilirubin	0,2 –1,2 mg/dl.

1.8 Statistische Berechnungen

Alle Zahlenwerte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder Klassenbreite dargestellt. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Anschließend wurde zum Vergleich der normalverteilten Daten beider Gruppen der gepaarte oder ungepaarte Student`s-t-Test oder die ein- bzw zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen durchgeführt. Wenn mehrfache Vergleiche gezogen wurden, wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet. Nicht normalverteilte Daten wurden unter Anwendung des Wilcoxon-Tests verglichen.

Bei binominaler Datenverteilung wurde ein Vergleich mittels der chi-Quadrat Analyse und des Fishers-exact-Tests durchgeführt. Korrelationen zwischen biochemischen Parametern wurden mit der einfachen Regressionsanalyse untersucht. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant erachtet.

Vor Beginn der Studie wurde durch eine Powerkalkulation die Zahl der Patienten, die für jede Gruppe benötigt wird, festgesetzt. Die Powerkalkulation wurde anhand vorliegender Daten einer prospektiven Studie über die Leberfunktion älterer Patienten, die sich elektiv orthopädischen oder peripheren gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten, durchgeführt [30]. Eine mindestens 30-prozentige postoperative Abnahme der Leberfunktion, die durch den MEGX-Test untersucht wurde, wurde als klinisch relevant betrachtet. Ein Näherungswert von 24 ng/ml für die Standardabweichung der postoperativen MEGX-Konzentrationen älterer Patienten wurde in der oben angegebenen Studie beschrieben [30].

Der α -Fehler wurde mit 0,05 und der Typ-II-Fehler mit 0,2 festgesetzt. Unter diesen Voraussetzungen wurden 21 Patienten in jeder der beiden Gruppen benötigt.

2. Ergebnisse

2.1 Zuordnungskriterien

Nach dem Zuordnungskriterium Lebensalter (> 60 oder < 65 Jahre) wurden die Patienten auf die beiden Gruppen verteilt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der biometrischen Patientendaten (Körpergröße und –gewicht, Alter) wurden für die beiden Gruppen getrennt errechnet. Abgesehen vom Alter zeigt sich eine annähernd gleiche Verteilung der biometrischen Patientendaten in den beiden Gruppen (Tabelle 1).

2.2 Biometrische Patientendaten

Tabelle 1

Biometrische Patientendaten:

	“Ältere” (n = 21)	“Jüngere” (n = 21)
Alter (Jahre)	72.9 (4.8) [65-81]*	52.9 (8.6) [33-60]
Geschlecht (männlich/weiblich)	9/12	11/10
Größe (cm)	168.5 (7.4)	170.8 (7.5)
Gewicht (kg)	74.1 (13.2)	72.6 (10.9)

Alle Werte sind als Mittelwert (Standardabweichung), [Bereich] oder Anzahl der Patienten angegeben.

2.3 ASA-Risikogruppeneinstufung und vorbestehende Medikation

Es wurden signifikante Unterschiede bezüglich der ASA-Risikogruppeneinstufung (ASA = American society of Anesthesiologists) und der vorbestehenden Medikation in beiden Gruppen ermittelt. Dokumentiert wurden kardiologische Medikamente wie ACE-Hemmer, β -Blocker, Diuretika und Digitalispräparate genauso wie orale Antidiabetika und Bronchodilatoren (Tabelle 2).

Tabelle 2

ASA-Risikogruppeneinstufung und vorbestehende Medikation

	Ältere (n = 21)	Jüngere (n = 21)
ASA (I/II/III)	4/7/12	3/8/12
Vorbestehende Medikation		
ACE-Hemmer	8	7
Betablocker	6	5
Digoxin	4	2
Diuretika	5	5
Orale Antidiabetika	3	4
Bronchdilatoren	4	4

ASA = American Society of Anesthesiologists

ACE = Angiotensin Converting Enzyme

Die Werte entsprechen der Anzahl der Patienten.

2.4 Perioperative Daten

Bei der Dokumentation der Art der Operation, der Operations- und Narkosedauer fand sich ebenso eine annähernd gleiche Verteilung in den beiden Gruppen wie bei der Dokumentation des intraoperativen Blutverlusts und des Einsatzes von Blut und Blutprodukten (bis zum Ende des Beobachtungszeitraums) (Tabelle 3).

Tabelle 3

Perioperative Daten

	Ältere (n = 21)	Jüngere (n = 21)
Art der Operation		
Hemikolektomie (rechts/links)	11	9
Rektumresektion/-exstirpation	9	11
Totale Kolektomie	1	1
Dauer der Operation (min)	185 (49) [80-270]	174 (76) [80-360]
Dauer der Narkose (min)	265 (60) [150-430]	250 (81) [90-460]
Einsatz von Blut/Blutprodukten (bis zum Ende des Beobachtungszeitraums)		
Erythrozytenkonzentrat	13	15
FFP	8	9
Blutverlust intraoperativ (ml)	600 (379) [200-1500]	590 (310) [200-1350]

FFP = fresh frozen plasma

Die Werte sind angegeben als Mittelwert, (Standardabweichung), [Bereich] oder Anzahl der Patienten

2.5 Postoperative Komplikationen

Es wurden keine Unterschiede beim Auftreten von postoperativen septischen Komplikationen wie SIRS (systemic inflammatory response syndrome), Sepsis, septischer Schock und MODS (multiple organ dysfunction syndrome) zwischen den beiden Gruppen ermittelt. Auch die Mortalitätsraten beider Gruppen zeigten während des Beobachtungszeitraums und während des Krankenhausaufenthalts keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

Tabelle 4

Postoperative Komplikationen

	Ältere (n = 21)	Jüngere (n = 21)
Postoperative septische Komplikationen		
SIRS	7	8
Sepsis	0	1
Septischer Schock	0	0
MODS	0	0
Anwendung von Katecholaminen		
Dobutamin	0	1
Noradrenalin	1	1
Adrenalin	0	0
Überlebende		
Studienzeitraum	alle	alle
Krankenhausaufenthalt	alle	alle

SIRS = systemic inflammatory response syndrome

MODS = multiple organ dysfunction syndrome

2.6 Interleukin-6

Die Interleukin-6-Werte lagen vor dem chirurgischen Eingriff bei allen Patienten im Normalbereich und es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Am Operationsende und zwei Stunden postoperativ zeigte sich ein deutlicher IL-6-Niveaustieg bei allen Patienten mit einem signifikant höheren Anstieg an diesen beiden Messzeitpunkten in der Gruppe der älteren Patienten (von $7,4 \pm 3,4$ pg/ml auf $220,6 \pm 49,5$ pg/ml) als in der Kontrollgruppe (von $6,5 \pm 2,5$ pg/ml auf $189,9 \pm 36,8$ pg/ml) (Abb.1). Die höchsten Interleukin-6-Werte fanden sich in beiden Patientengruppen signifikant korreliert mit der Höhe des intraoperativen Blutverlusts und der Operationsdauer (Abb. 1).

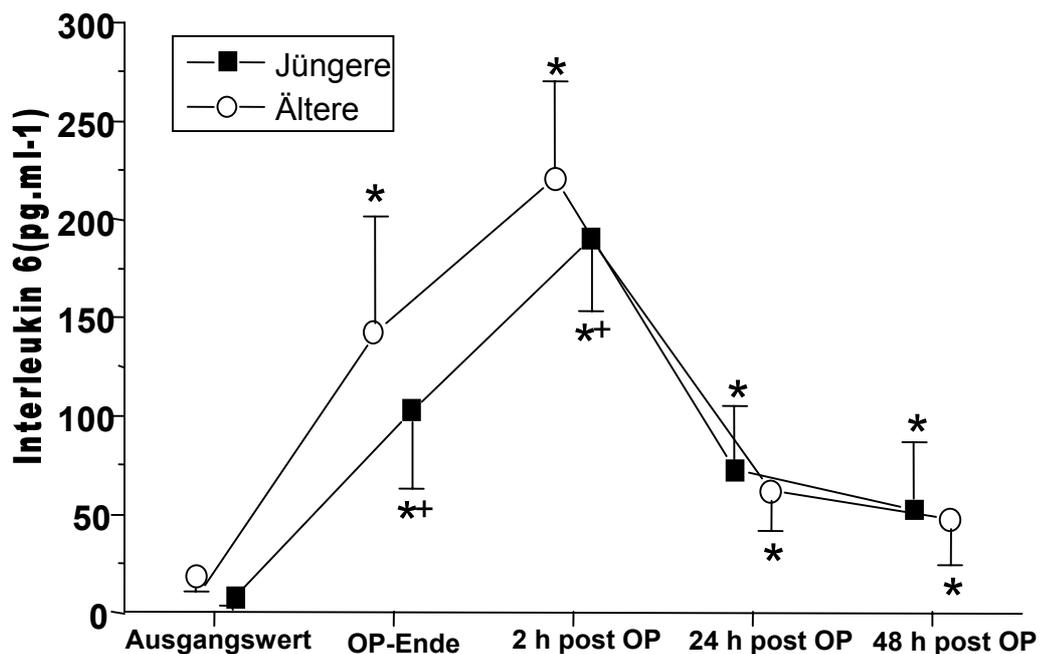


Abbildung 1: Verlauf der Interleukin-6-Werte in beiden Gruppen (Normalwert $< 9,7$ pg/ml). Post-OP = postoperativ. Werte angegeben als Mittelwerte \pm Standardabweichung. $P < 0,05$ als signifikanter Unterschied zum Ausgangswert, $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

2.7 SAA

Die Ausgangswerte lagen bei allen Patienten im Normbereich und waren somit vergleichbar zwischen beiden Gruppen.

Ein Anstieg der Serum-Amyloid-A-Werte war bis zum dritten Messzeitpunkt zwei Stunden postoperativ in beiden Patientengruppen nicht zu erkennen. Bis zum nächsten Messzeitpunkt am ersten postoperativen Tag stieg der SAA-Gehalt im Serum in beiden Gruppen deutlich an und erreichte zu diesem Zeitpunkt jeweils den Höchstwert. Dieser zeigt jedoch in der Gruppe der älteren Patienten einen deutlich niedrigeren Wert ($358 \pm 133 \mu\text{g/L}$) als in der Vergleichsgruppe der jüngeren Patienten ($444 \pm 100 \mu\text{g/L}$). Bis zum nächsten Messzeitpunkt am zweiten postoperativen Tag fielen die SAA-Werte in beiden Gruppen leicht ab, die absolute Differenz zwischen beiden Gruppen fiel jedoch leicht ab (Abb. 2).

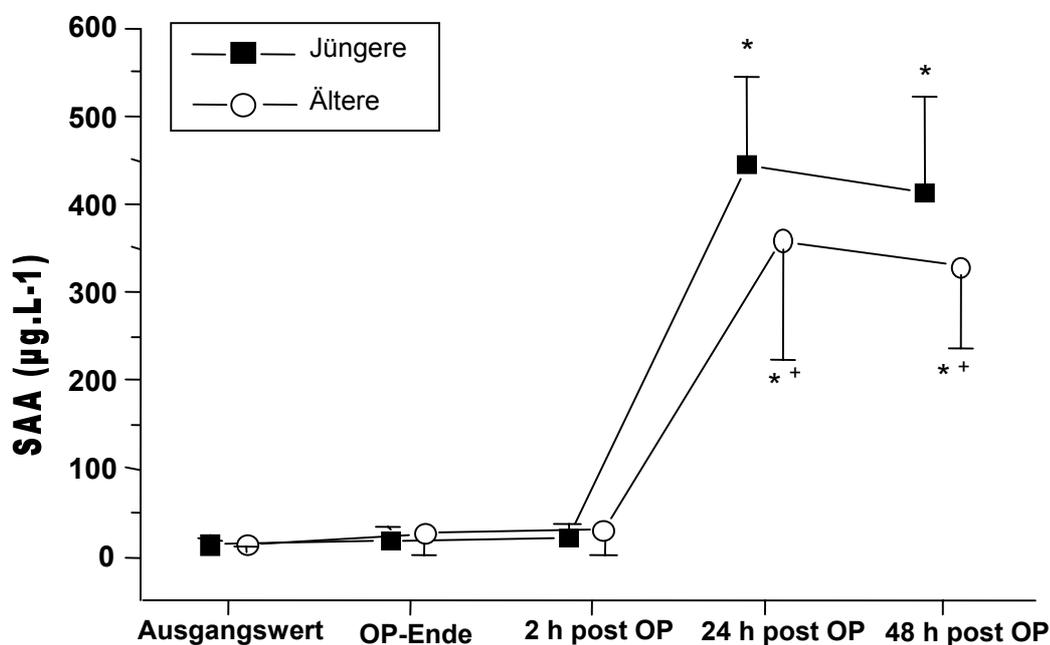


Abbildung 2: Verlauf der Serum-Amyloid-A-Werte in beiden Gruppen. Post-OP = postoperativ; Werte angegeben als Mittelwerte \pm Standardabweichung. $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zum Ausgangswert, $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen

2.8 CRP

Die Ausgangswerte lagen bei allen Patienten im Normbereich und waren somit vergleichbar zwischen beiden Patientengruppen. Bis zum dritten Messzeitpunkt zwei Stunden postoperativ zeigte sich in beiden Gruppen keine CRP-Erhöhung über den Normwert, die Werte der älteren Patientengruppe lagen jedoch hier schon unter denen der jüngeren Vergleichsgruppe.

Am ersten postoperativen Tag konnte in beiden Gruppen eine deutliche CRP-Erhöhung festgestellt werden, wobei die Werte der jüngeren Patientengruppe jetzt deutlich höher lagen ($8,5 \pm 3,2$ mg/dL) als die Vergleichswerte der älteren Patientengruppe ($5,1 \pm 2,3$ mg/dL).

Am zweiten postoperativen Tag kam es in beiden Gruppen zu einem leichten CRP-Abfall, die absolute Differenz zwischen beiden Gruppen blieb jedoch bestehen (Abb.3).

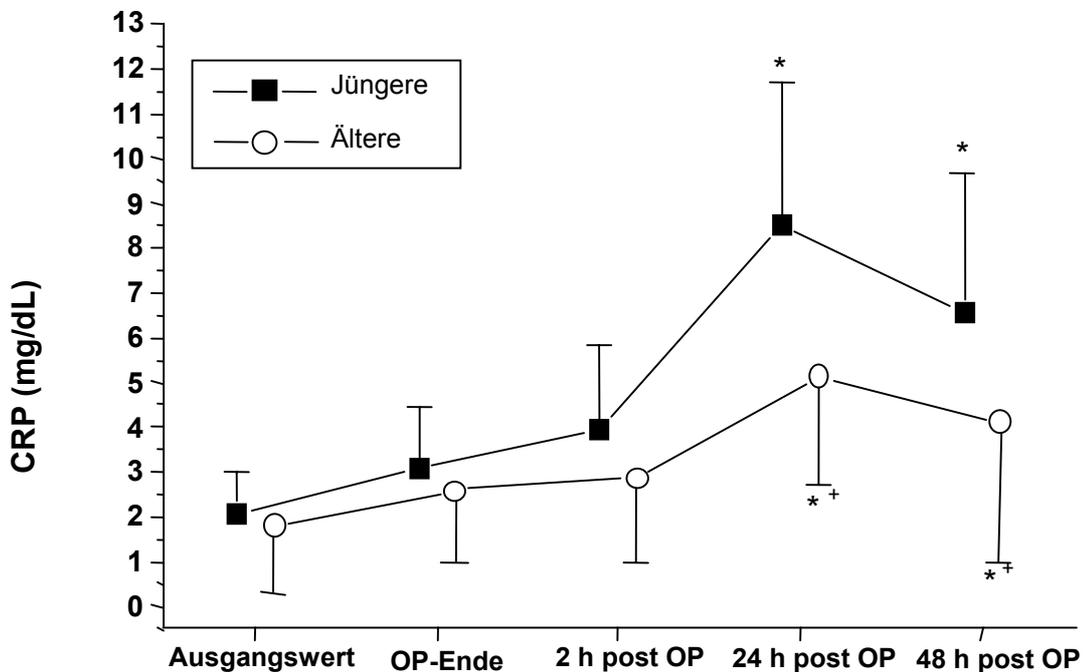


Abbildung 3: Verlauf der CRP-Werte in beiden Patientengruppen
Normalwert < 5 mg/dL. Darstellung der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Post-OP = postoperativ. $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zum Ausgangswert, $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen

2.9 α -1-Antitrypsin

Die Ausgangswerte lagen bei allen Patienten im Normbereich und waren somit vergleichbar zwischen beiden Patientengruppen.

Die α -1-Antitrypsinwerte zeigten bis zum dritten Messzeitpunkt drei Stunden postoperativ in beiden Patientengruppen keinerlei Veränderung gegenüber den Ausgangswerten. Am zweiten postoperativen Tag kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Werte, die jedoch nur in der jüngeren Patientengruppe oberhalb des Normbereiches lagen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug hier 60 mg/dL und blieb auch am folgenden Tag, an dem in beiden Gruppen ein leichter Abfall der Werte festgestellt werden konnte, bestehen (Abb.4).

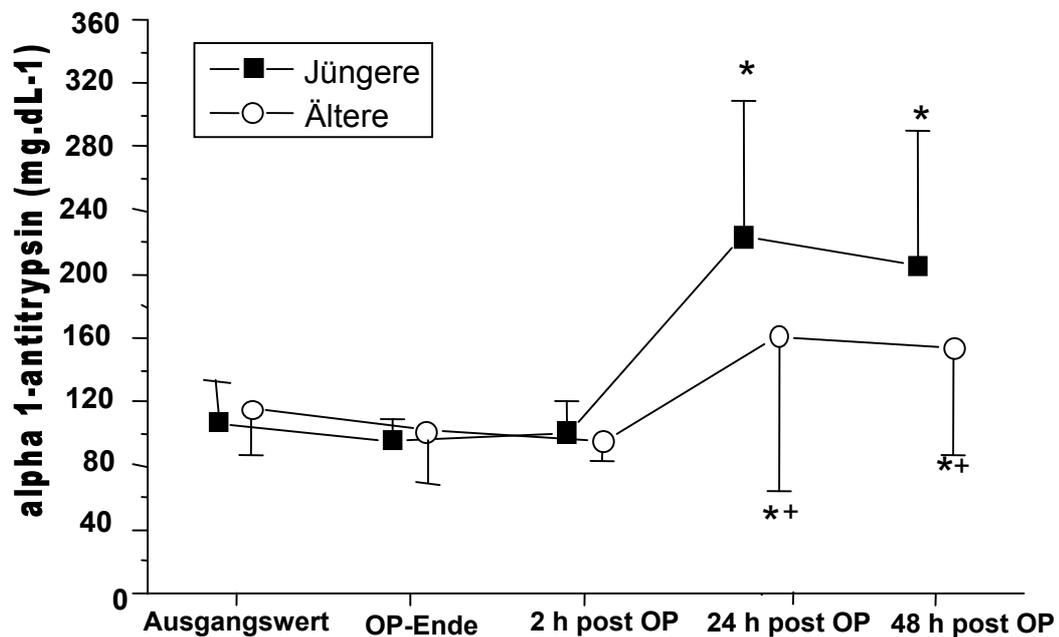


Abbildung 4: Verlauf der α -1-Antitrypsinwerte in beiden Patientengruppen. Normalwert: 92 – 200 mg/dL. Darstellung der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Post-OP = postoperativ. $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zum Ausgangswert, $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen

2.10 Haptoglobin

Die Ausgangswerte lagen bei allen Patienten im Normalbereich und waren somit vergleichbar zwischen den beiden Gruppen.

Die Serum-Haptoglobinwerte zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum in keiner der beiden Patientengruppen einen signifikanten Anstieg gegenüber den Ausgangswerten. Genauso waren zwischen den Haptoglobinwerten der beiden Patientengruppen nur sehr geringfügige Unterschiede festzustellen (Abb. 5).

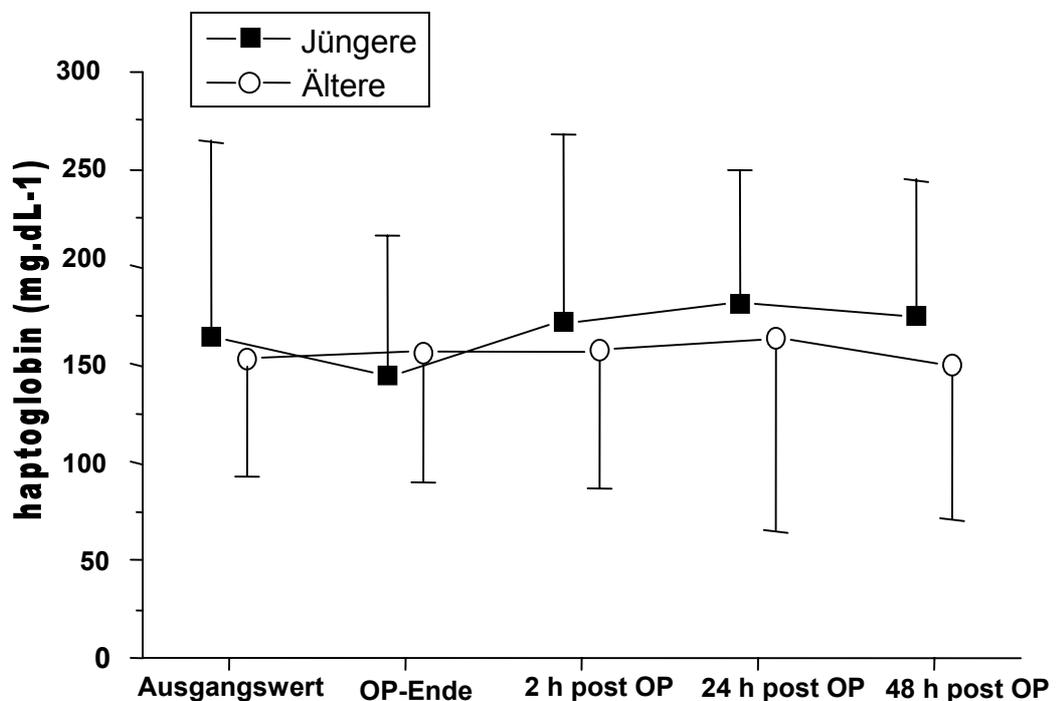


Abbildung 5: Verlauf der Haptoglobinwerte beider Patientengruppen Normwert 50 – 320 mg/dL. Darstellung der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung. Post-OP = postoperativ

2.11 MEGX

Die Ausgangswerte lagen bei allen Patienten im Normbereich ($66,0 \pm 18,4$ ng/ml bei den älteren Patienten; $70,3 \pm 19,9$ ng/ml bei den jüngeren Patienten). Bis zu dem dritten Messzeitpunkt zwei Stunden postoperativ waren in beiden Patientengruppen keine signifikanten Änderungen der MEGX-Werte gegenüber den Ausgangswerten zu erkennen. Die MEGX-Werte der älteren Patienten lagen hier nur unwesentlich unter denen der jüngeren Kontrollgruppe. Am ersten postoperativen Tag fielen jedoch die Werte der älteren Patienten deutlich unter die Normgrenze und unterschieden sich damit signifikant von den Werten der jüngeren Patienten, die den Ausgangswert annähernd beibehielten. Auch am zweiten postoperativen Tag setzte sich dieser Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen fort. Die niedrigsten MEGX-Konzentrationen betragen bei den älteren Patienten im Mittelwert $46,1 \pm 17,6$ ng/ml und in der jüngeren Kontrollgruppe $62,4 \pm 17,7$ ng/ml (Abb.6).

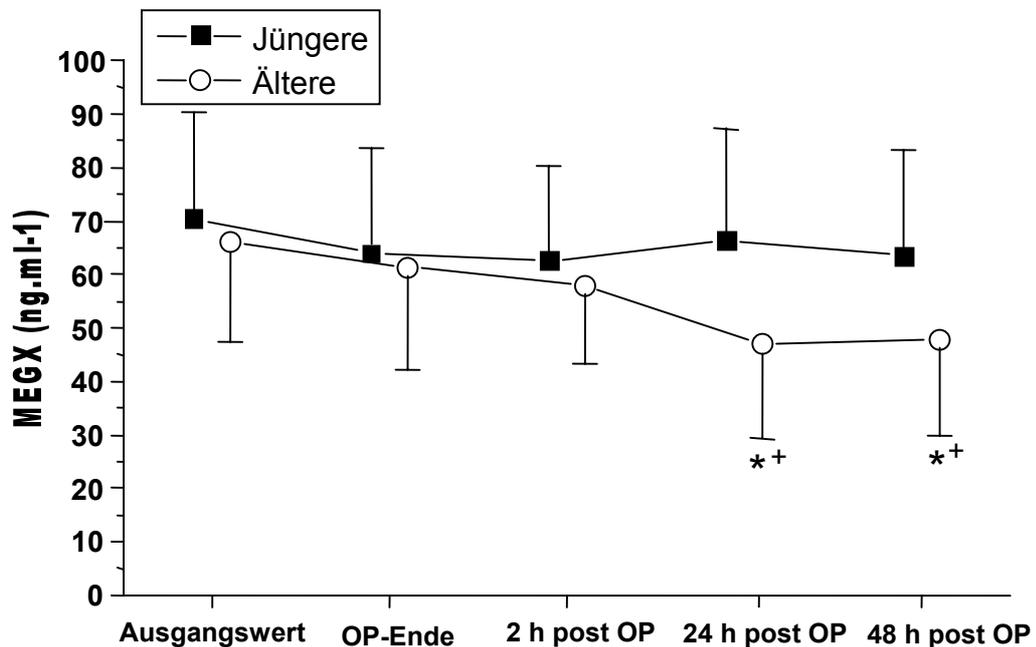


Abbildung 6: Verlauf der Serumwerte von Monoethylglycinxylylid (MEGX) Normwert > 50 ng/ml. Darstellung der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung; post-OP = postoperativ; p < 0,05 als signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten, p < 0,05 als signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen

2.12 α -GST

Die Ausgangswerte der α -Glutathion-S-Transferase lagen bei allen Patienten im Normbereich, so dass die beiden Patientengruppen vergleichbar waren. In beiden Patientengruppen kam es bis zum dritten Messzeitpunkt zwei Stunden postoperativ zu einem stetigen Anstieg der α -GST-Werte, die jedoch in der Gruppe der älteren Patienten signifikant höhere Werte erreichten als in der jüngeren Kontrollgruppe. Hier wurden in beiden Gruppen die Höchstwerte erreicht, woraufhin es bis zum Ende des Beobachtungszeitraums zu einer parallelen Rückkehr zu den Ausgangswerten kam. Schon am ersten postoperativen Tag wurde kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt (Abb.7).

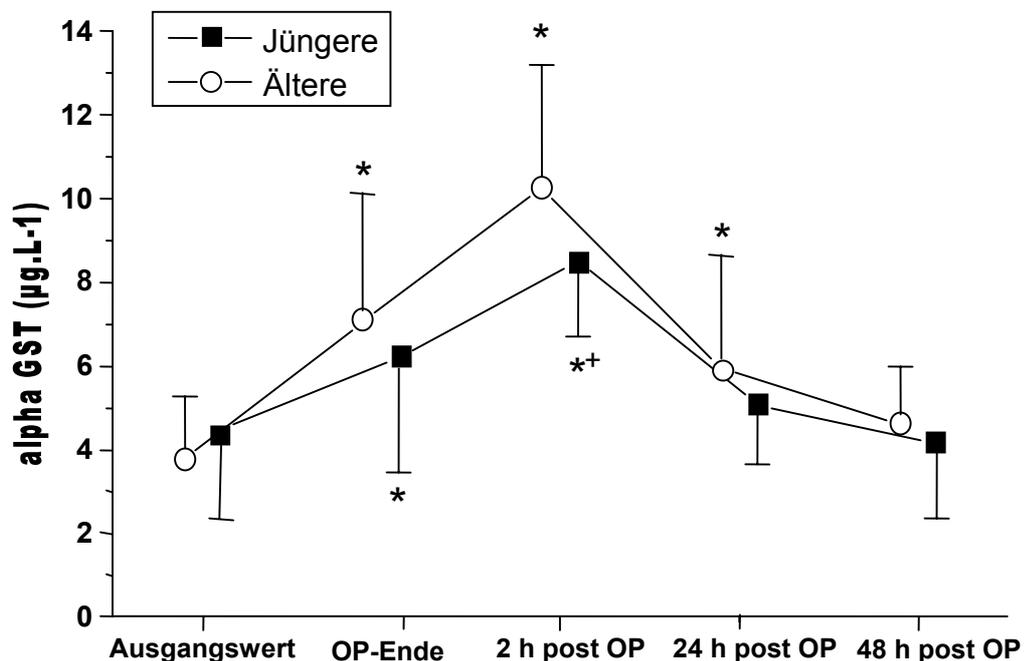


Abbildung 7: Verlauf der Serumwerte von α -Glutathion S Transferase (α -GST) in beiden Patientengruppen. Normalwert 0-7,5 $\mu\text{g/L}$. Darstellung der Werte als Mittelwert \pm Standardabweichung; post-Op = postoperativ; $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zum Ausgangswert, $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3. Diskussion

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit den Auswirkungen des Alterns auf den kardiovaskulären und pulmonalen Bereich des Körpers. Wesentliches Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist, dass die Synthese von Akut-Phase-Proteinen in der Leber bei älteren Patienten im Vergleich zu einer jüngeren Kontrollgruppe signifikant geringer ist.

3.1 Synthese von Akut-Phase-Proteinen

3.1.1 Die Rolle von Interleukin-6

Die postoperative Akut-Phase-Antwort wird von proinflammatorischen Cytokinen stimuliert. Hier scheint das Interleukin-6 eine zentrale Rolle zu spielen, sowohl in der Regulation der Produktion von APPs als auch in der Aktivierung und Migration von Entzündungszellen [11].

IL-6 wird von Leukozyten produziert und reguliert die Höhe und Dauer der Immunantwort über eine Aktivierung von Oberflächenrezeptoren, die letztendlich zu einer Veränderung der zellulären RNA- und Proteinsynthese führt [11;12].

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein signifikanter Anstieg der Serum Interleukin-6-Werte zwei Stunden postoperativ festgestellt. Es kam jedoch anschließend bei allen Patienten zu einem raschen Abfall dieser erhöhten Serumwerte und zu einer Rückkehr zu den Ausgangswerten innerhalb der folgenden 48 Stunden. Der schnelle postoperative Anstieg von Interleukin-6 geschah jedoch nicht unerwartet, da die Freisetzung und Produktion von Interleukin-6 durch Interleukin-1 (IL1) und Tumornekrosefaktor α (TNF α) induziert wird, die wiederum durch vom operationsgeschädigten Gewebe aktivierte Makrophagen stimuliert werden [28,29]. TNF α und Interleukin-1 werden auch als proinflammatorische Cytokine bezeichnet, die nach einer Verletzung sehr schnell freigesetzt und ebenso schnell wieder abgebaut werden. Sie setzen eine andere Gruppe von Akut-Phase-Proteinen

(z.B.SAA, CRP, Complement C3) als die Gruppe um IL-6 (Fibrinogen, Haptoglobin und α -1-Antitrypsin) frei [13].

Biffle et al. brachten erhöhte Interleukin-6-Spiegel in Zusammenhang mit einer verzögerten Apoptose von Immunzellen, so dass sich die proinflammatorische Phase dieser Zellen nach einer Gewebsverletzung verlängert [35]. In einer weiteren Studie favorisierten die gleichen Autoren IL-6 als Indikator für systemische Entzündungsreaktionen und als Vorhersagewert für die postoperative Entwicklung von Komplikationen, was sich insbesondere durch die einfache klinische Bestimmung anbietet [35]. Zusätzlich fanden Cruickshank et al. einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Interleukin-6-Serumwerte und der Höhe des intraoperativen Blutverlustes sowie des Ausmasses der intraoperativen Gewebsverletzung. Zusätzlich wurde beobachtet, dass besonders die Abdominalchirurgie die IL-6 Produktion stimuliert, da vergleichbar große Hüftersatzoperationen signifikant geringere IL-6-Serumwerte nach sich zogen [36].

Auch in der Lebertransplantationschirurgie wurde eine Korrelation zwischen dem intraoperativen Blutverlust und dem Interleukin-6-Anstieg festgestellt, so dass hier sogar die Überlebenschance des Organs einerseits durch Prävention eines hohen intraoperativen Blutverlusts gesteigert, sie andererseits aber auch mittels der Messung von Interleukin-6 tendenziell vorhergesagt werden kann [37].

Viele dieser Aussagen werden durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt. Die höchsten Interleukin-6-Serumwerte korrelieren in beiden Patientengruppen signifikant mit der Höhe des intraoperativen Blutverlusts genauso wie mit der Operationsdauer. Darüber hinaus war die Art der Operation bei allen Patienten dieser Studie ähnlich, und damit erscheinen die IL-6 Werte besser vergleichbar als in Untersuchungen mit einem Kollektiv verschiedener Operationen. Hier wird deutlich, dass die Gewebsverletzungen während der Darmteilresektionen zu den erhöhten Serum-Interleukin-6-Konzentrationen geführt haben dürften.

3.1.2 Einfluss des Alters auf die Akut-Phase-Antwort

Ein wichtiges Charakteristikum des menschlichen Alterns ist die abgeschwächte zelluläre Immunfunktion. In mehrfachen Untersuchungen ist der teilweise Verlust der T-Zell-Funktion mit zunehmendem Alter beschrieben [39;40]. Insbesondere die Involution des Thymus wird hierfür verantwortlich gemacht. Aber auch Veränderungen im B-Zell-System im Sinne einer geringeren Aktivität und abnehmenden Proliferationsneigung wurden beobachtet [39].

Gleichzeitig wurde mit zunehmendem Alter eine zunehmende inflammatorische Aktivität im Sinne einer unspezifisch erhöhten Produktion proinflammatorischer Proteine beobachtet [39]. Tierversuche zeigten eine außerordentliche Sensitivität auf bakterielle Endotoxine bei älteren Tieren mit einer signifikant höheren Entzündungsreaktion des Zielorgans [41]. Mehrere Studien bezüglich der altersabhängigen Veränderungen in der Produktion proinflammatorischer Cytokine zeigten eine gesteigerte Produktion von IL-6, IL-8 und TNF α [39;42].

Im Vergleich unserer geriatrischen Patientengruppe mit der Kontrollgruppe jüngerer Patienten stellten wir eine ausgeprägtere postoperative Interleukin-6-Antwort bei den älteren Patienten fest. Die Serumwerte der anderen gemessenen Akut-Phase-Proteine (CRP, SAA und α -1-Antitrypsin) in der älteren Patientengruppe waren jedoch niedriger.

Auch eine Untersuchung von Brunsgaard et al., die ältere Patienten mit Pneumokokkeninfektion mit einer Kontrollgruppe jüngerer Patienten vergleicht, findet eine altersassoziierte erhöhte Cytokinantwort [43]. Bei den älteren Patienten wurden sowohl eine prolongierte inflammatorische Aktivität, auch während der antibiotischen Behandlung, als auch erhöhte Serumwerte proinflammatorischer Cytokine festgestellt. Noch eine Woche nach der stationären Aufnahme wurden erhöhte Serumwerte für TNF α gemessen [43]. Eine mögliche Erklärung für diese verzögerte Infektionsbekämpfung bei älteren Menschen sowie die innerhalb dieser Studie festgestellte erhöhte Interleukin-6 Antwort bei der Gruppe der älteren Patienten ist in der

Fehlfunktion der (inhibitorischen) Regulations- und Kontrollwege der Cytokinproduktion, der Cytokinaufnahme in die Zellen und des Cytokinabbaus im Blut zu suchen.

3.1.3 Erniedrigte Serumwerte der Akut-Phase-Proteine

Trotz der höheren Interleukin-6-Serumwerte bei der älteren Patientengruppe unserer Studie fiel die APP-Antwort der Leber während der unmittelbaren postoperativen Periode in dieser Patientengruppe niedriger aus als in der jüngeren Vergleichsgruppe. Spätestens zwei Stunden postoperativ wird bei drei der vier gemessenen Akut-Phase-Proteine ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bezüglich des Anstiegs der Serumwerte deutlich. Mit Ausnahme des Haptoglobins kam es zu einem signifikanten Anstieg der Serumwerte von CRP, SAA und α 1-Antitrypsin in der Gruppe der jüngeren Patienten.

Ähnliche Ergebnisse finden Kimura et al. in einer Studie über die Akut-Phase-Antwort der Leber bei Patienten, die sich wegen eines gastrointestinalen Krebsleidens mit gleichzeitigen Lebermetastasen einer Magen- oder Darmteilresektion und einer Leberteileresektion unterziehen mussten [44].

Sie fanden in ihrer Untersuchung ebenso postoperativ erhöhte Interleukin-6-Konzentrationen als auch erniedrigte Werte sämtlicher untersuchter Akut-Phase-Proteine. Gleichzeitig waren die Interleukin-6-Werte bei Patienten mit infektiösen Komplikationen noch einmal signifikant höher als bei Patienten ohne diese Komplikationen. Hier wurde nun auch das Verhältnis von Akut-Phase-Proteinen zu IL-6 berechnet, die bei den Patienten mit infektiösen Komplikationen signifikant geringer ausfällt [44]. Eine Erklärung hierfür mögen die erhöhten Endotoxinspiegel sein, die besonders bei gastrointestinalen Operationen vermehrt in den Blutkreislauf gelangen [45]. Von diesen Endotoxinen wird mehrfach berichtet, dass sie die hepatocelluläre Proteinsynthese herabsetzen können und somit auch für die niedrigen Werte der Akut-Phase-Proteine verantwortlich sein könnten [44;46]. Hier wird ein Zusammenhang mit infektiösen Komplikationen

gesehen, da durch die erniedrigten APP-Konzentrationen erhöhte IL-6-Serumwerte auftreten, die wiederum auch mit der Pathogenese septischer Komplikationen in Verbindung gebracht werden [47].

Gleichzeitig untersuchten Kimura et al. die Reduktion der Akut-Phase-Antwort der Leber nach Leberteilresektion speziell bei älteren Patienten [48]. Hierbei ergab sich eine erhöhte Inzidenz postoperativer infektiöser Komplikationen bei den älteren Patienten im Vergleich zur jüngeren Kontrollgruppe sowie signifikant niedrigere Serumwerte der gemessenen Akut-Phase-Proteine in der älteren Patientengruppe. Die niedrigeren APP-Konzentrationen werden ursächlich einerseits mit dem reduzierten Lebervolumen in Verbindung gebracht, andererseits auch mit dem von Spanga et al. beschriebenen erhöhten postoperativen Verbrauch dieser Proteine, der durch eine globale Abnahme der Leberfunktion nicht mehr kompensiert werden kann [48; 49]. Unterstrichen wird auch in dieser Untersuchung erneut der mögliche ursächliche Zusammenhang zwischen der erniedrigten Proteinsynthesekapazität der Leber und dem Auftreten postoperativer septischer Komplikationen.

Hier zeigt sich erneut eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Studie. Trotz höheren Interleukin-6-Serumwerten bei der älteren Patientengruppe, insbesondere zwei Stunden postoperativ, wurden niedrigere Serumwerte der Akut-Phase-Proteine gemessen. Obwohl keine signifikante Inzidenz postoperativer infektiöser Komplikationen bei der älteren Patientengruppe festgestellt werden konnte, könnten die erniedrigten APP-Serumwerte dieser Patientengruppe durch die Abnahme der Leberfunktion im Alter erklärt werden. Im Gegensatz zur Untersuchung von Kimura et al. [44] konnten wir bezüglich des Haptoglobins als Akut-Phase-Protein weder einen signifikanten postoperativen Anstieg der Serumwerte noch einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen feststellen. Daher ist dieses Protein nicht als aussagekräftiger Parameter bezüglich der geringeren APP-Synthesekapazität der Leber bei älteren Patienten nach ausgedehnten abdominalchirurgischen Eingriffen zu werten.

3.2 MEGX-Test

3.2.1 Der MEGX-Test als Methode zur Einschätzung der Leberfunktion

Der MEGX-Test wurde mehrfach als einfach durchzuführende und außerdem sichere Methode zur Einschätzung der Leberfunktion vorgestellt, insbesondere nachdem es den gebräuchlichen quantitativen Leberfunktionstests bzw. Enzymparametern an prognostischer Aussagekraft fehlte [19].

Anfänglich war seine Anwendung auf Lebertransplantationszentren beschränkt, wo er sich als hochspezifische und –sensitive Methode zur Früherkennung einer Abstoßungsreaktion von Empfänger- und Spenderorgan erwies [21].

Das Testprinzip besteht darin, dass das dem Patienten applizierte Lidocain (1mg/kg KG) in einer oxidativen N-deethylierung vom hepatischen Cytochrom-P-450-System in Monoethylglyncinxyloidid (MEGX) umgewandelt wird, das nach einer gewissen Zeit weiter abgebaut wird zu Glyncinxyloidid und 4-hydroxy-2,6-xyloidin abgebaut wird. Da Lidocain eine Substanz mit einem sehr hohen first- pass-Metabolismus ist, führt jede Veränderung der hepatischen Perfusion zu einer Veränderung der Lidocain-Clearance und damit auch zu veränderten MEGX-Werten.

Auf der anderen Seite ist die MEGX-Umwandlung von der Oxidasekapazität des Cytochrom-P-450-Systems der Mikrosomen der Leber abhängig.

Daher erfasst der Test die zeitliche Komponente der metabolischen Aktivität der Leber (Durchblutungsrate) genauso wie die aktuelle Funktionsfähigkeit der Hepatozyten [19;21;30]. Die höchsten Serumkonzentrationen von Monoethylglyncinxyloidid wurden im Durchschnitt 15 min nach der Lidocaininjektion gemessen. Da noch kein definitiver Referenzwert für die Leberfunktion geriatrischer Patienten in der Literatur beschrieben ist, wurde der in den bisher vorliegenden Untersuchungen empirisch gesetzte

Grenzwert von 50 ng/ml für eine zufriedenstellende Leberfunktion übernommen [30;57].

3.2.2 Ursachen der verminderten Leberfunktion bei älteren Patienten

In unserer vorliegenden Studie waren sowohl in den Ausgangswerten der MEGX-Konzentrationen als auch in den präoperativen Serumwerten der Akut-Phase-Proteine keine Unterschiede zwischen den beiden verglichenen Patientengruppen festzustellen. Daraus lässt sich der vermeintliche Schluss ziehen, dass, wenn präoperativ in der Patientengruppe der Älteren bereits eine eingeschränkte Leberfunktion und eine abgeschwächte Immunabwehrreaktion der Leber besteht, diese bis dahin noch kompensiert wird. Postoperativ war die gemessene Produktion des Lidocainmetaboliten MEGX sowie auch die Serumwerte der Akut-Phase-Proteine in der älteren Patientengruppe signifikant im Vergleich zu der jüngeren Kontrollgruppe reduziert.

Diese Beobachtungen unterstützen die Ergebnisse einer prospektiven Studie über die Leberfunktion älterer Patienten von Fabbri et al. [58]. Die Autoren untersuchten die Umwandlung von α -Aminostickstoff in Harnstoffstickstoff in der Leber nach intravenöser Infusion von Alanin. Der Hauptanteil des α -Aminostickstoffs, der nicht für die Proteinsynthese verwendet wird, wird in den Mitochondrien und im Cytosol der Hepatocyten in Harnstoff umgewandelt. Durch die parenterale Verabreichung der Aminosäuren wurden mögliche Interferenzen durch eine veränderte intestinale Aminosäureresorption vermieden. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten eine reduzierte Stickstoffclearance der Leber in Abhängigkeit vom Alter, allerdings unabhängig von einer Größenzu- oder abnahme der Leber. Daher ist die Abnahme der Leberfunktion in erster Linie nicht von der Anzahl der Leberzellen abhängig, sondern eher von einer reduzierten Hepatocytenfunktion bei den älteren Patienten [58].

Forrest et al. stellte in einer Untersuchung fest, dass die Eliminationsrate von Lidocain bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen stärker beeinflusst wird als die von vergleichbaren Stoffen wie z.B. Paracetamol [30]. Bei Patienten mit Leberzirrhose stellten Oellerich et al. eine substantielle Verringerung der Umwandlung von Lidocain zu Monoethylglycinxylylid fest, was sich durch einen Abfall des Cytochrom-P-450-Gehalts der zirrhotischen Leber erklären lässt [55]. Die maximalen MEGX-Serumkonzentrationen wurde hier erst 240 min nach der Lidocaininjektion beobachtet. Auch bei Patienten mit veränderter Leberzellhistologie wie z.B. Leberzellverfettung wurde ein verspäteter Serumanstieg von MEGX gemessen, so dass man eine zufriedenstellende Möglichkeit zur Bestimmung des Grades der Leberzellschädigung gefunden hat [30]. Diese wurde weiterhin bei möglichen Organspendern untersucht, deren pathologische Leberzellhistologie im Vergleich mit anderen quantitativen Leberfunktionstests, wie z.B. die Galaktose-Eliminationskapazität, nur mit dem MEGX-Test zuverlässig vorausgesagt werden konnte [55]. In dieser Studie waren 55% der wegen der makroskopischen Erscheinung nicht transplantierten Organe von der histologischen Untersuchung her einwandfrei transplantierbar und zeigten gleichzeitig auch im MEGX-Test normale Werte.

Eine weitere Ursache für die Verminderung der Leberfunktion, die bei unserer älteren Patientengruppe zu beobachten war, dürfte die mehrfach beschriebene altersbedingte Veränderung der Leberdurchblutung darstellen [60;61].

Die Studie von Zoli et al. beschreibt eine altersparallele Abnahme des totalen und funktionellen Blutflusses in der Leber [59]. Am deutlichsten wird diese Abnahme bei Patienten über 75 Jahren, bei denen auch eine deutliche Abnahme der Leberfunktion und des Leberstoffwechsels beschrieben wird [59]. Bei den Patienten zwischen 45 und 75 Jahren wird ein stetiger Abfall der Portalvenendurchblutung beobachtet, der zum Teil durch einen Anstieg der Durchblutung der art. hepatica ausgeglichen wird. Dieser Ausgleich über die Steigerung der arteriellen Durchblutungsrate findet bei den älteren Patienten (>75 Jahre) nicht mehr statt, so dass sich durch den Abfall des

Portalvenenflusses die totale Durchblutung der Leber um durchschnittlich 30% reduziert. Da das Herzzeitvolumen bei älteren Patienten ohne Herzerkrankung annähernd normal bleibt, werden die Ursachen für die veränderte Durchblutung besonders der art. hepatica in einer arteriosklerotischen Veränderung der Mesenterialgefäße bzw. in Veränderungen der neuronalen oder humoralen Autoregulation gesucht [62]. Eine durchblutungsbedingte Veränderung der hepatischen Synthese- oder Metabolisierungsrate wurde jedoch erst zu dem Zeitpunkt festgestellt, an dem die Anforderungen die normale Arbeitskapazität der Leber überstiegen. Hier wird der Sauerstoffbedarf für die Stoffwechselprozesse in der Leber nicht mehr ausreichend gedeckt, was insbesondere die zentrilobulären Hepatozyten trifft, die besonders empfänglich für hypoxiebedingten Zelluntergang sind. Zusätzlicher Stress durch Operation, Blutverlust, die Effekte verschiedener Narkosemedikamente, kontrollierte Beatmung, insbesondere mit positivem endexpiratorischem Druck, und die generelle intra- und postoperative Durchblutungsverschlechterung unterstützen diese negativen Auswirkungen auf die Leberdurchblutung und die Hepatozytenfunktion. Als weitere Ursache müssen die ausgeprägteren Regulationsstörungen alternder Organsysteme genannt werden, die zu verminderten Reservekapazitäten und dadurch zu einer schlechteren Anpassungsreaktion auf akute postoperative Stresssituationen führen.

3.3 α -GST als zuverlässiger Marker für hepatozelluläre Erkrankungen

Auch bezüglich der α -GST-Messungen fiel in unserer Untersuchung in der älteren Patientengruppe ein schnellerer und deutlicherer Anstieg der Serumwerte auf. Das humane α -GST der Leber als äußerst sensitiver Parameter zur Erkennung von hepatozellulärem Untergang bzw. hepatozellulärer Schädigung im Vergleich mit anderen Leberfunktionstests wie der Messung von Transaminaseaktivitäten oder Bilirubinkonzentration angesehen [29]. Auch bei der erworbenen Arzneimittelresistenz und der Resistenz gegen Chemotherapeutika spielt das α -GST genau wie bei der Entgiftungsfunktion der Leber offenbar eine zentrale Rolle [63;64]. Als

bekannteste Medikamente, die als Substrat durch α -GST entgiftet werden, sind Paracetamol und Nitroglycerin zu nennen [63;65].

In einer Untersuchung von Anders et al. wurde festgestellt, dass die α -GST gemeinsam mit der DNA-Glykosylase durch Oxidation verursachte DNA-Schäden reparieren kann [63;66]. Außerdem ist die α -GST an der Biosynthese von biologisch aktiven Molekülen wie Leukotrienen und Prostaglandinen beteiligt.

Schon frühere Studien untersuchten die Schädigung von Leberzellen durch das Narkosegas Halothan mittels der α -GST-Bestimmung und beschrieben eine einfache und sensitive Methode zum Nachweis hepatozellulärer Veränderungen [63].

In experimentellen Untersuchungen konnte die α -GST-Bestimmung helfen, die in der Karzinogenese von Leberzellneoplasien wichtigen genschädigenden Komponenten zu identifizieren [63,67]. Auch in schwer alkoholgeschädigten Leberzellen wurde α -GST vermehrt produziert.

Dass die biochemischen Standardtests zur Bestimmung der Leberfunktion, insbesondere die Plasmaaktivitätsmessung der Transaminasen (GOT und GPT), eine intakte Hepatozytenmembran voraussetzen und außerdem für den Nachweis von Schäden an zentrilobulär gelegenen Hepatozyten ungeeignet sind, lässt sich zumindest zum Teil durch die Verteilung dieser Enzyme in den Leberlappen erklären. Die Transaminasen finden sich ebenso wie die alkalische Phosphatase und die γ -Glutamyltransferase vornehmlich in den periportalen Hepatozyten und stellen in dieser Zone einen verlässlichen Marker zur Aufdeckung der Leberzellschädigung dar. Auf alkohol- und medikamenteninduzierte Schädigungen der in der zentrilobulären Bereichen gelegenen Hepatozyten reagieren diese Enzyme jedoch wenig bis überhaupt nicht. Da α -GST in sehr hoher Konzentration im Zytosol der Leberzellen vorkommt (vier bis fünf Prozent des totalen Proteinanteils der Leberzellen) und dazu noch im ganzen Leberlappen gleichmäßig verteilt ist, stellt es mit einem niedrigen Molekulargewicht von

51000 Dalton und einer kurzen Halbwertszeit im Blut von weniger als 90 min einen sehr sensitiven und spezifischen Indikator für eine Leberzellschädigung in jeglichem Bereich der Leber dar [63].

In der älteren Patientengruppen unserer Untersuchung ist also von einer schnelleren und gravierenderen Leberzellschädigung insbesondere in den unmittelbar postoperativen Stunden auszugehen.

3.4 Bewertung

Insgesamt konnte in dieser und den vorher beschriebenen Untersuchungen nicht bewiesen werden, dass ältere Patienten trotz unterschiedlicher Werte der gemessenen Parameter ein höheres Risiko für peri- und postoperative Morbidität und Mortalität haben. Dennoch zeigen verschiedene Untersuchungen, dass das Alter einen vorrangigen Risikofaktor und gleichzeitig einen Vorhersagewert für postoperative infektiöse und septische Komplikationen darstellt [68;70]. Dieser Vorhersagewert stützt sich auf Faktoren wie altersabhängige Veränderungen der kardiovaskulären Struktur und Funktion, die generelle Abnahme der Organfunktionen, vermehrte und schwerwiegendere Vorerkrankungen bei zunehmend älteren Patienten und die erhöhte und erschwerte Arzneimitteltherapie bei älteren Menschen. Das höchste postoperative Risiko trägt somit der alte Patient mit multiplen Vorerkrankungen und geringen funktionellen Reservekapazitäten, der sich einer großen Notoperation unterziehen muss. Obwohl das Wissen über die Physiologie des Alterns eine erfolgreiche Prophylaxe altersassoziierter Komplikationen ermöglichen sollte, wird diese oft durch die Heterogenität der altersabhängigen Veränderungen, unvorhersehbare physiologische und pharmakologische Interaktionen und diagnostische Schwierigkeiten erschwert [68].

Die häufig chronischen altersabhängigen Erkrankungen in Kombination mit einem fortschreitenden Verlust der Reservekapazitäten verschiedener Organfunktionen trägt zum Anstieg der perioperativen Komplikationen in dieser Patientengruppe bei. In einer Untersuchung von älteren Patienten mit

schweren Erkrankungen bedeutete jedes weitere Jahr ab dem Alter von 70 Jahren eine Erhöhung des perioperativen Mortalitätsrisikos um 2% [69;71]. Ein weiteres Problem stellen Anästhesie und Operation als Auslöser von Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, von Verwirrheitszuständen und anderen kognitiven Störungen dar [72], unterstützt durch die im klinischen Alltag auftretende Tatsache, dass kranke ältere Patienten oft die Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme verweigern, was zu schwerwiegenden Elektrolytstörungen führen kann, die durch das gastrointestinale und renale System nicht mehr kompensiert werden können [69]. Obwohl die Leberfunktion und die Kapazität der Leber zur Produktion von Akut-Phase-Proteinen in der Patientengruppe der Älteren signifikant erniedrigt war, wurde in unserer Untersuchung keine höhere Inzidenz postoperativer septischer Komplikationen beobachtet. Ähnliche Beobachtungen werden auch von Kimura et al. berichtet, die ältere Patienten nach Leberteileresektionen untersucht haben [48].

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen vermuten, dass die akuten Immunabwehrmechanismen, die mit der Leberfunktion in Zusammenhang stehen, auch bei älteren Patienten, die sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterziehen, noch effektiv arbeiten. Eine mögliche Erklärung für diese Untersuchungsergebnisse könnte darin liegen, dass die Synthese der Akut-Phase-Proteine der Leber nur eine unterstützende Rolle in dem großen Komplex der regulatorischen Beziehungen zwischen spezifischer und nichtspezifischer Immunantwort auf Infektionen oder Gewebsverletzungen spielt.

Insgesamt fanden wir in dieser Untersuchung eine geringere Freisetzung von in der Leber synthetisierten Akut-Phase-Proteinen bei der älteren Patientengruppe. Gleichzeitig zeigte sich bei dieser Patientengruppe eine verminderte Hepatozytenfunktion im Sinne einer geringeren Produktion des Lidocainmetaboliten MEGX und deutlich höher liegender Werte des Leberenzym α -GST. Daher lässt sich feststellen, dass das Alter die Leberfunktion und die Synthese von Akut-Phase-Proteinen in der Leber nach ausgedehnten Abdominaloperationen beeinflusst. Um eine definitive

Aussage bezüglich eines signifikanten Einflusses fortgeschrittenen Alters oder abfallender Serumwerte hepatischer Akut-Phase-Proteine auf postoperative septische Komplikationen oder die Überlebensprognosen älterer Patienten treffen zu können, muss ein wesentlich größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

4 Zusammenfassung

Die Leber spielt eine Schlüsselrolle in der Regulierung der Entzündungsantwort während großer chirurgischer Eingriffe oder erworbener Infektionen. Den Einfluss des Alters auf die Leberfunktion und die Produktion von Akut-Phase-Proteinen in der Leber untersuchten wir an Patienten, die sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten. Hierzu wurde eine prospektive und deskriptive Untersuchung an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt.

42 Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum einem großen bauchchirurgischen Eingriff unterziehen mussten, wurden bezüglich ihres Alters in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten unter 60 Jahren bildeten die Gruppe der „Jüngeren“, Patienten älter als 65 Jahre die der „Älteren“. Es wurde eine klinische Untersuchung im Operationssaal und auf der operativen Intensivstation eines Akutkrankenhauses durchgeführt.

Alle Patienten erhielten eine standardisierte Narkose und wurden postoperativ gemäß Standardrichtlinien auf der Intensivstation behandelt. Das Personal der Intensivstation wurde nicht in die Studie einbezogen und hatte somit keinen Einfluss auf die Datenerhebung.

Es wurden die Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6), Serum-Amyloid-A (SAA), C-Reaktivem-Protein (CRP), α 1-Antitrypsin (α 1-AT) und Haptoglobin gemessen, um die Akut-Phase-Antwort festzusetzen. Die Leberfunktion wurde mittels MEGX-Test (Monoethylglycinxylylid) und durch die Messung der α -Glutathion-S-transferase (α -GST) erfasst. Die Messungen wurden nach Narkoseeinleitung (T_0), am Operationsende (T_1), 24 Stunden (T_3) und 48 Stunden (T_4) postoperativ durchgeführt.

Die Ausgangswerte von IL-6 und den vier APPs lagen bei allen Patienten im Normbereich und unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Die IL-6-Werte stiegen zu den Messzeitpunkten T₁ und T₂ bei allen Patienten an, jedoch mit einem signifikant höheren Anstieg bei den älteren Patienten (Ältere: von 7,4 ± 3,4 pg/ml auf 220,6 ± 49,5 pg/ml; Jüngere: von 6,2 ± 2,5 pg/ml auf 189,9 ± 36,8 pg/ml). Ein Abfall auf die Ausgangswerte wurde bei allen Patienten zum Zeitpunkt T₃ festgestellt.

Die Konzentrationen von allen APPs außer Haptoglobin stiegen erst bei T₃ an. Die Höchstwerte lagen bei älteren Patienten in signifikant niedrigeren Bereichen (Ältere: SAA 358 ± 133 µg/l, CRP 5,1 ± 3,2 mg/dl, α1-AT 160 ± 96 mg/dl; Jüngere: SAA 444 ± 100 µg/l, CRP 8,5 ± 3,2 mg/dl, α1-AT 223 ± 85 mg/dl).

Die Ausgangswerte von α-GST und MEGX lagen bei allen Patienten im Normbereich. Die α-GST-Konzentrationen stiegen in beiden Gruppen zu den Zeitpunkten T₁ und T₂ an mit einem signifikant höheren Anstieg bei den älteren Patienten (Ältere: von 3,7 ± 1,4 µg/l auf 10,2 ± 2,9 µg/l; Jüngere: von 4,5 ± 2,1 µg/l auf 8,5 ± 1,7 µg/l).

Ein Rückgang zu den Ausgangswerten wurde in beiden Gruppen bei T₃ festgestellt. Die MEGX-Konzentrationen lagen bei der älteren Patientengruppe zu den Messzeitpunkten T₃ und T₄ signifikant niedriger und sogar außerhalb des Normbereichs (<50 ng/dl). Die Untersuchungen weisen darauf hin, dass die postoperative Akut-Phase-Antwort der Leber bei älteren Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen in reduzierten Bereichen liegt.

Es konnte kein Unterschied in der Inzidenz septischer Komplikationen zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

Die geringere Freisetzung von in der Leber synthetisierten Akut-Phase-Proteinen steht in Zusammenhang mit einer nur noch unzureichenden Hepatozytenfunktion und einer beginnenden Leberzellschädigung.

Um festzustellen, ob diese Ergebnisse Auswirkungen auf die Inzidenz postoperativer septischer Komplikationen haben und ob man prognostische Aussagen bezüglich der Überlebenschancen älterer Patienten treffen kann, sind weitere Untersuchungen nötig.

5. Literaturverzeichnis

1. Raja SN, Haythornthwaite JA. Anesthetic management of the elderly – Measuring function beyond the immediate perioperative horizon. *Anesthesiology* 1999; 91: 909-11
2. Veering BT. Management of anaesthesia in elderly patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999; 12: 333-36.
3. Vaz FG, Seymour DG. A prospective study of elderly general surgical patients. I. Pre-operative medical problems. *Age Ageing* 1989; 18:309-315.
4. Prause G, Ratzenhofer-Comenda B, Pierer G, Smolle Juttner H, Glanzer H. Can ASA grade or Goldman`s cardiac risk index predict perioperative mortality? *Anaesthesia* 1997; 52:203-206
5. Geokas MC. The aging process. *Ann Intern Med* 1990; 113: 455-66
6. Utsuyama M, Hirohawa K. Age-relates changes of splenic T cells in mice – a flow cytometric analysis. *Mech Ageing Dev.* 1987; 40: 98-102
7. Wu W, Pahlavani M, Cheung HT, Richardson A. The affect of aging on the expression of interleukin-2 messenger ribonucleic acid. *J Cell.Immunol.*1986; 100:224-33
8. Goodwin JS. Decreased immunity and increased morbidity in the elderly. *Nutr Rev* 1995; 53: S41-S46
9. Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327:1735-9
10. Pastor CM, Suter PM. Hepatic hemodynamics and cell functions in human and experimental sepsis. *Anesth Analg* 1999; 89: 344-52
11. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997; 78: 201-19
12. Abbas AK, Lichtmann AH, Pober GS; eds. *Cytokines in Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia:Saunders, 1994; 240-260
13. Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 1999; 27: 452-3

14. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874
15. Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Hosp Pract* 1990; 25:13-28
16. Curtis GE, McAtear CA, Formela L, et al..The effect of nutritional status on the cytokine and acute phase responses to elective surgery. *Cytokine* 1995; 7:380-388
17. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both Serum-Amyloid-A protein and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious disease. *Clin Chem* 1993; 39: 293-7
18. Whitwam JG. C-reactive protein and Serum-Amyloid-A acute phase proteins in procedural risk assessment and management. *Curr Opin Anaesthesiol* 1993; 6: S1-8
19. Reichen J. MEGX-test in hepatology: The long-sought ultimate quantitative liver function test. *J Hepatol* 1993; 19: 4-7
20. Schroeder TJ, Pesce AJ, Ryckman F, et al. Assessment of lidocaine metabolism. An indicator of liver function. A team transplant communication, *MEGX Monograph*. Abbott Park IL: Abbott Diagnostics; 1990: 1-35
21. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC. Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111: 180-7
22. Balk RA, Bone RC: The septic syndrome: Definition and clinical implications. *Crit Care Clin* 1989;5:1-8
23. Niedermann MS, Fein AM: Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia: A common clinical sequence. *Clin Chest Med* 1990; 11:633-650
24. Bone RC: Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: A plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 19: 973-976

25. Schröter J, Wandel C, Böhler H, Schmidt H, Böttiger BW, Martin E. Lignocaine metabolite formation: an indicator for liver dysfunction and predictor of survival in surgical intensive care patients. *Anaesthesia* 1995; 50: 850-4
26. Bargetzi MJ, Aoyama T, Gonzalea FJ, meyer UA. Lidocaine metabolism in human liver microsomes by cytochrome P450 IIIA4. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989;46:521-527
27. Lehmann U, Oellerich M, Pape D, Regel G. Lignocaine metabolite formation- an indicator of MOF after multiple trauma. *Intensive Care Medicine* 1994; 20:S110 (abstr.)
28. Andus T, Gross V, Holstege A, Ott M, Weber M, David M, Gallati H, Gerok W. High concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in ascites. *Hepatology* 1992; 16: 749-755.
29. Arend WP, Smith MF, Janson RW, Joslin FG. IL-1 receptor antagonist and IL-1 beta production in human monocytes are regulated differently. *Journal of Immunology* 1991; 147: 1530-1536
30. Oellerich M, Raude E, Burdelski M, et al. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 845-53.
31. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Hüttner I, Kumle B, Piper SN. Low-flow desflurane or sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 206-12
32. Lin E, Lowry SF. Inflammatory cytokines in major surgery: a functional perspective. *Intensive Care Med* 1999; 25: 255-7
33. Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, Abraham E. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697-1702
34. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today* 1994; 15: 74-80

35. Biffle WL, Moore EE; Moore FA Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996; 224: 647-664
36. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-5
37. Miki C, Iriyama K, Gunson BK, Mayer D, Buckels JAC, MacMasters P. Influence of intraoperative blood loss on plasma levels of cytokines and endotoxin and subsequent graft liver function. *Arch Surg* 1997; 132: 136-41
38. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: Detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-9
39. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 578-85
40. Chakravarti B, Abraham GN. Aging and T-cell-mediated immunity. *Mech Ageing Dev* 1999; 108: 183-206
41. Horan MA, Ashcroft GS. Ageing, defense mechanisms and the immune system. *Age Ageing* 1997; 26 (Suppl):15-9
42. Pawelec G. Immunosenescence: impact in the young as well as the old? *Mech Ageing Dev* 1999; 108:1-7
43. Bruunsgaard H, Skinhoj P, Qvist J, Pedersen BK. Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *J Infect Dis* 1999 ;180: 551-4

44. Kimura F, Miyazaki M, Suwa T et al. Reduced hepatic acute-phase response after simultaneous resection for gastrointestinal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 1996; 83: 1002-6
45. van Deventer SJH; ten Cate JW, Tygat GNJ. Intestinal endotoxemia. *Gastroenterology* 1988; 94: 825-31
46. Keller GA, West MA, Cerra FB, Simmons RL. Multiple systems organ failure. Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin activated Kupffer cells. *Ann Surg* 1985;201:87-95
47. Rothstein JL, Schreiber H. Synergy between tumor necrosis factor and bacterial products causes hemorrhagic necrosis and lethal shock in normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 607-611
48. Kimura F, Miyazaki M, Suwa T, Kakizaki S. Reduction of hepatic acute phase response after partial hepatectomy in elderly patients. *Res Exp Med* 1996; 195: 281-90
49. Spanga G, Siegel JH, Brown J. Reprioritization of hepatic plasma protein release in trauma and sepsis. *Arch Surg* 1985;120:187-199
50. Alcorn JM, Fierer J, Chojkier M. The acute phase response protects mice from D-galactosamine sensitization to endotoxin and tumor necrosis factor α . *Hepatology*;1992; 15: 122-129
51. Fong Y, Marano MA, Moldawer LL. The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 1990; 85: 1896-1904
52. Meakins JL, Marshall JC. The gut as the motor of multiple system organ failure. In: Splanchnic ischemia and multiple organ failure. London: *Edward Arnold* 1989; 339-348

53. Gimson AES. Hepatic dysfunction during bacterial sepsis. *Intensive Care med* 1987; 13: 162-166
54. Arvidsson D, Rasmussen I, Almqvist P. Splanchnic oxygen consumption in septic and hemorrhagic shock. *Surgery* 1991;109:190-197
55. Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, et al. Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function. *Lancet* 1989;1:640-2
56. Gremse AD, A-Kader HH, Schröder TJ, Balistreri WF. assesment of lidocaine metabolite fomation as a quantitative liver function test in children. *Hepatology* 1990; 12: 565-569
57. Shimanuki K, Sakurabayashi I, Miyata K, et al. Lidocaine metabolite formation as a measure of perioperative liver function. *Surg Today* 1993; 23: 315-19
58. Fabbri A, Marchesini G, Bianchi G, Bugianesi E, Zoli M, Pisi E. Kinetics of amino-nitrogen conversion in ageing man. *Liver* 1994; 14: 288-94
59. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age and Ageing* 1999; 28: 29-33
60. Wynne HA, Cope LH, Mutch E. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989; 9: 297-301
61. Seifalian AM, Stansby GP, Hobbs KEF. Measurement of liver blood flow: a review. *HPB Surgery* 1991; 4:171-186
62. Port S, Cobb FR, Coleman RE. Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. *N Engl J Med* 1980; 303: 1133-1137
63. Beckett GJ, Hayes JD. Glutathione S-transferases: biomedical applications. *Adv Clin Chem* 1993; 30: 281-380

64. Aceto A, Di Ilio C, Angelucci S, Tenalia R, Zezza A, Caccuri A, glutathione- related enzyme activities in testis of patients with malignant diseases. *Clin Chim Acta* 1989; 183, 83-86
65. Hill K, Hunt R, Jones R, Hoover R, Burk R. Metabolism of nitroglycein by smooth muscle cells. Involvement of glutathione and glutathione S-transferases. *Biochem. Pharmacol.* 43, 561-566 (1992)
66. Anders M, Vamvakas S, Dekant W. Bioaktivation of haloalkenes through glutathion conjugation. In "Glutathione S-transferases and drug resistance", pp. 121-130. *Taylor & Francis, London;* 1990.
67. Hayes P, May L, Hayes G, Harrison D. Glutathione S-transferases in human liver cancer. *Gut* 1992; 32: 1546-1549 (1991).
68. Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth* 2000; 85: 763-78
69. Harwood TN. Optimizing outcome in the very elderly surgical patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 327-32
70. Koperna T, Kisser M, Schulz F. Hepatic resection in the elderly. *World J Surg* 1998; 22: 406-12
71. Hamel MB, Davis RB, Teno JM, Knaus WA, Lynn J, Harrel F. Older Age, aggressiveness of care, and survival for seriously ill, hospitalized adults. *Ann Intern Med* 1999; 131: 721-728
72. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *Lancet* 1998; 351:857-8
73. Okusawa S, Gelfand JA, Ikejimat. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits.Synergism with tumor necrosis faktor and the effect of cyclooxygenase inhabition. *J Clin Invest* 1988; 81: 1162-1172

6. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: VERLAUF DER INTERLEUKIN-6-WERTE IN BEIDEN GRUPPEN EIGENE DARSTELLUNG	33
ABBILDUNG 2: VERLAUF DER SERUM-AMYLOID-A-WERTE IN BEIDEN GRUPPEN EIGENE DARSTELLUNG	34
ABBILDUNG 3: VERLAUF DER CRP-WERTE IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN EIGENE DARSTELLUNG	35
ABBILDUNG 4: VERLAUF DER α 1-ANTITRYPSINWERTE IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN EIGENE DARSTELLUNG	36
ABBILDUNG 5: VERLAUF DER HAPTOGLOBINWERTE BEIDER PATIENTENGRUPPEN EIGENE DARSTELLUNG	37
ABBILDUNG 6: VERLAUF DER SERUMWERTE VON MONOETHYLGLYCINXYLIDID (MEGX) EIGENE DARSTELLUNG	38
ABBILDUNG 7: VERLAUF DER SERUMWERTE VON α -GLUTATHION S TRANSFERASE (α -GST) IN BEIDEN PATIENTENGRUPPEN. EIGENE DARSTELLUNG	39
TABELLE 1: BIOMETRISCHE PATIENTENDATEN EIGENE DARSTELLUNG.....	29
TABELLE 2: ASA- RISIKOGRUPPENEINSTUFUNG UND VORBESTEHENDE MEDIKATION EIGENE DARSTELLUNG	30
TABELLE 3: PERIOPERATIVE DATEN EIGENE DARSTELLUNG	31
TABELLE 4: POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN EIGENE DARSTELLUNG	32

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	MAC	minimale alveoläre Konzentration
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
ACTH	adrenocorticotropes Hormon	MEGX	Monoethylglycinoxylidid
α -GST	alpha-glutathion-S-transferase	μ g	Mikrogramm
ALT	Alaninaminotransferase	mg	Milligramm
APP	Akut-Phase-Proteine	min	Minute
ARDS	acute respiratory distress syndrome	ml	Milliliter
ASA	American Society of Anesthesiologists	mm ³	Kubikmillimeter
AST	Aspartataminotransferase	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ATP	Adenosintriphosphat	MODS	multiple organinc dysfunction syndrome
BE	Base excess	NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
Cm	Zentimeter	ng	Nanogramm
CRP	C-reaktives Protein	nm	Nanometer
DANN	Desoxyribonukleinsäure	pCO ₂	CO ₂ Partialdruck
DI	Deziliter	PDK	Periduralkatheter
FFP	fresh frozen plasma	pg	Picogramm
G	Gramm	PGE ₂	Prostaglandin E ₂
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase	PMT	Photomultipler
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase	pO ₂	O ₂ Partialdruck
h	Stunde	post-OP	Postoperativ
HES	Hydroxyethylstärke	RNA	Ribonukleinsäure
IL	Interleukin	SAA	Serum-Amyloid-A
IU	International Unit	SaO ₂	Sauerstoffsättigung
Kg	Kilogramm	SIRS	systemic inflammatory response syndrome
KG	Körpergewicht	TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
L	Liter		

8. Anhang

alpha-GST						alpha-GST					
	Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP		Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP
Jüngere	4,4	9,4	10	5,9	5,2	Ältere	5,2	13,7	8,1	7	5,9
	2,9	5,6	2,9	2,5	4,7		4,7	9,3	6,9	14,8	2,5
	4,2	8,1	6,3	5,2	5,3		5,3	13,4	7,2	5,2	5,2
	2,6	6,3	3,3	4,9	3,9		3,9	9,1	11,9	5,1	4,9
	3,3	7,8	5,8	5,6	4,2		4,2	9,2	5,9	5,2	5,6
	4,1	9,4	4	6	4,3		4,3	7,3	4,5	4,8	6
	4,5	9,4	12,2	6,9	3,5		3,5	6,8	6,1	3,1	6,9
	9,4	8,9	10,7	7,2	5,2		5,2	8,1	6,1	5,6	7,2
	1,3	6,3	3,2	2,4	3		3	15,1	4,5	11,8	2,4
	3,3	6,6	5,7	4,4	7,1		7,1	14,4	10	4,1	4,4
	8,5	11,2	8,2	4,5	1,3		1,3	7,6	2,9	2,5	4,5
	2,2	9,3	2,8	13	4,4		4,4	8,1	6,3	5,2	3
	7,5	9,2	9	4,8	3,6		3,6	16,3	3,3	3,9	4,8
	4,7	6,8	5,6	5,5	4		4	7,8	5,8	4,9	5,5
	2	7,2	5,7	2,1	4,1		4,1	9,4	5,2	4,9	2,1
	3	13,7	8,1	4,1	4,1		4,1	9,4	14	6	4,1
	7,1	9,3	6,9	2,5	4,5		4,5	9,4	12,2	6,9	2,5
	7,3	8,4	7,2	5,2	9,4		1,4	8,9	10,7	7,2	5,2
	4,4	9,1	1,9	3,9	1,3		1,3	14,3	3,2	7,2	3,9
	3,6	9,2	5,9	4,9	3,3		3,3	6,6	5,7	4,4	4,9
	4	7,3	4,5	4,9	1		1	11,2	8,2	4,5	4,9
MW	4,5	8,5	6,2	5,1	4,2		3,8	10,3	7,1	5,9	4,6
SD	2,2	1,8	2,7	2,2	1,8		1,5	2,9	3,0	2,7	1,4
MIN	1,3	5,6	1,9	2,1	1		1	6,6	2,9	2,5	2,1
MAX	9,4	13,7	12,2	13	9,4		7,1	16,3	14	14,8	7,2

Interleukin-6						Interleukin-6					
	Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP		Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP
Jüngere	3,2	123,2	200,3		11,7	Ältere	4,9	223	212,1	62,1	50,4
	5,6	152,6	189	36,2	24,5		7,2	224	200,1	65,2	53,5
	4,6	125	174,3	32,2	20,5		4,3	132,2	174,3	33,2	21,5
	9,2	147	156,9	85,2	73,5		9,2	147	156,9	85,2	73,5
	7	189	158,2	87,2	75,5		10,2	189	321,2	87,2	75,5
	9	123,6	189,3	80	68,3		11,2	123,5	189,3	180	168,3
	10	122,3	189,3	45,2	33,5		13,2	121,4	300,2	85,2	73,5
	1,2	122,3	199,3	78,9	67,2		3,2	311	199,3	78,9	67,2
	5,3	145,6	125,8	69,2	57,5		5,3	145,6	221,3	69,2	57,5
	7,9	100,2	178	32,4	1,5		7,9	99,6	278,3	32,4	1,5
	8	89,6	179,9	66,3	54,6		8	89,6	179,9	66,3	54,6
	5	78,5	225	78,5	66,8		15,5	78,5	225	78,5	66,8
	7,3	96,3	221	56,3	44,6		7,3	96,3	221	56,3	44,6
	7	32,2	221,9	32,2	20,5		7	201	221,9	82,3	70,6
	7,3	85,2	312	85,2	73,5		7,3	185	308	85,2	73,5
	8,2	87,2	178	87,2	75,5		8,2	87,2	178	87,2	75,5
	1,2	96,2	145,6	58,1	46,4		1,2	96,2	301,4	58,1	46,4
	3,2	45,2	155,9	45,2	33,5		3,2	100,8	155,9	45,2	33,5
	3,6	78,9	189,6	78,9	67,2		3,6	78,9	189,6	78,9	67,2
	8	69,2	199,7	69,2	57,5		8	120	199,7	69,2	57,5
	9,6	32,4	200,9	32,4	20,7		10,2	132,2	200,9	32,4	20,7
MW	6,3	101,9	189,9	61,8	47,4		7,4	142	220,7	72,3	59,7
SD	2,6	39,1	36,8	20,5	23,2		3,4	58,7	49,5	29,9	31,4
MIN	1,2	32,2	125,8	32,2	1,5		1,2	78,5	155,9	32,4	1,5
MAX	10	189	312	87,2	75,5		15,5	311	321,2	180	168,3

MEGX						MEGX					
	Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP		Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP
Jüngere	55	55	55	45	46	Ältere	50	54	55	44	45
	65	65	55	129	35		63	66	55	28	29
	75	80	35	39	80		71	79	35	38	39
	56	35	73	65	51		51	36	73	34	35
	85	85	55	65	85		80	85	55	19	19
	95	113	80	79	112		90	114	80	22	23
	105	65	51	90	66		92	65	51	70	71
	115	105	45	59	99		90	90	45	59	60
	54	35	71	65	35		45	35	70	65	62
	65	70	45	55	70		55	70	45	55	52
	75	50	80	87	50		67	50	80	87	80
	85	69	69	39	69		85	60	69	39	37
	39	75	112	65	71		40	75	54	65	67
	65	47	45	55	51		66	47	45	55	75
	75	50	80	87	49		71	50	80	27	27
	85	69	69	39	69		86	49	69	39	29
	39	72	65	65	71		40	72	44	65	60
	65	47	45	55	47		85	47	45	55	60
	75	50	80	87	78		55	50	80	29	39
	39	56	56	65	55		29	51	41	35	66
	65	47	45	55	42		75	42	45	55	31
MW	70,3	63,8	62,4	66,2	63,4	MW	66	61,3	57,9	46,9	47,9
SD	19,9	19,9	17,7	20,9	19,8	SD	18,5	19,1	14,6	17,6	18,2
MIN	39	35	35	39	35	MIN	29	35	35	19	19
MAX	115	113	112	129	112	MAX	92	114	80	87	80

SAA						SAA					
	Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP		Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP
Jüngere	10	12	45	450	441	Ältere	9	12	45	350	441
	10,5	15	35	420	400		8	15	87	320	400
	15	14	15	398	350		15	14	18	398	350
	18	17	14	587	411		12	15	15	387	411
	17	19	17	455	400		17	20	15	350	356
	19	22	10	566	521		10	87	15	450	369
	25	35	19	350	710		18	18	14	700	521
	17	15	18	584	550		12	15	15	258	213
	10	14	15	420	400		10	15	20	610	255
	9	15	15	211	350		19	15	87	211	247
	8	14	14	456	411		18	14	74	356	289
	5	15	15	563	400		15	15	15	369	400
	15	20	20	621	200		15	20	20	621	200
	18	87	87	420	440		18	87	87	213	440
	17	15	18	255	400		17	15	18	255	400
	19	14	15	512	500		19	14	15	247	200
	25	15	15	411	289		12	15	15	289	289
	17	12	14	412	361		17	20	14	300	361
	10	9	15	412	200		10	87	15	200	200
	8	9	12	440	440		18	18	12	340	240
	2	8	9	400	500		12	15	9	300	321
MW	14,0	18,9	20,8	444,9	413,0		14,3	26	29,8	358,3	328,7
SD	5,9	16,2	16,8	100,7	109,9		3,6	24,9	27,1	133,6	91,1
MIN	2	8	9	211	200		8	12	9	200	200
MAX	25	87	87	621	710		19	87	87	700	521

CRP						CRP					
	Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP		Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP
Jüngere	1	2,3	7,3	17,2	15,2	Ältere	0,5	2	2,8	7,2	15,2
	2,1	2,9	2,8	12,8	10,2		1,2	8	3	10,2	8,1
	3,2	3,2	1,2	11,2	9,3		1,2	1,1	3,1	5,2	9,3
	2,3	1,5	3,1	9,2	3,1		2,1	0,8	2,1	9,2	3,1
	3,1	7,3	7,5	7,8	5,6		2	2,3	2,5	7,8	5,6
	2,1	2,8	4,5	5,9	4,5		1,2	3,1	2,3	5,9	4,5
	0,5	1,2	2,3	4,2	2,3		1,1	2,1	2,3	4,2	2,3
	1,2	3,1	3,2	5,2	3,2		0,8	0,5	3,2	5,2	3,2
	1,5	2,1	4,5	12,3	10,3		1,2	1,2	2,5	5,3	2,3
	1,8	4,5	2,1	12,1	5,6		2,1	1,5	2,1	8,9	3,2
	2,1	2,3	2,3	9,2	2,3		2	1,8	2,3	2,3	2,5
	3,2	3,2	4,1	7,4	4,1		1,2	2,1	4,1	4,1	2,1
	3	4,5	2,1	4,5	7,8		1,1	3,2	2,1	2,1	2,3
	1,8	2,1	7,2	7,2	7,2		0,8	3	2,8	2,8	4,1
	3,5	2,3	2,8	4,5	7,3		2,5	1,8	6	6	2,3
	4,1	4,1	6	7	6,3		3,1	4,1	3,1	3,1	3,2
	2,1	2,1	3,1	7,8	3,1		2,1	2,1	2,1	2,1	2,5
	2	2,9	2,1	11,2	8,2		2	2,9	3,2	3,2	2,1
	1,2	2,9	4,5	7,9	8,1		8	2,9	2,3	2,3	2,3
	1,1	5,2	6,3	5,6	6,3		1,1	5,2	2,1	5,6	4,1
	0,8	2,6	4,2	8,2	8,2		0,8	2,6	3,9	5,1	2,1
MW	2,1	3,1	3,9	8,5	6,6		1,8	2,6	2,9	5,1	4,1
SD	0,9	1,4	1,9	3,2	3,1		1,5	1,6	0,9	2,4	3,1
MIN	0,5	1,2	1,2	4,2	2,3		0,5	0,5	2,1	2,1	2,1
MAX	4,1	7,3	7,5	17,2	15,2		8	8	6	10,2	15,2

alpha-1-AT						alpha-1-AT					
	Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP		Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP
Jüngere	80	109	100	320	220	Ältere	90	74	100	320	250
	90	98	120	324	222		99	109	120	324	222
	100	88	122	455	255		102	100	122	455	255
	120	85	155	244	244		110	78	98	123	244
	122	96	123	274	174		132	74	88	125	270
	155	93	125	111	111		145	109	85	100	111
	144	144	100	123	123		144	98	96	78	123
	174	109	78	225	225		189	88	93	74	225
	111	98	74	150	100		156	85	80	109	100
	123	88	109	278	324		163	96	109	100	78
	125	85	100	178	455		122	196	98	78	74
	100	96	78	209	244		100	93	78	74	109
	78	93	74	98	274		78	199	74	109	100
	74	80	109	188	111		74	80	109	98	78
	109	109	98	285	123		111	109	98	185	74
	98	98	88	96	225		101	98	88	96	109
	88	88	85	193	150		102	88	85	193	150
	85	85	96	244	244		104	85	96	144	144
	96	96	93	209	209		96	96	93	209	209
	93	93	80	298	98		93	93	80	198	98
	80	80	109	188	188		102	80	109	188	188
MW	106,9	95,8	100,8	223,3	205,7		114,9	101,3	95,2	160,9	152,9
SD	25,9	13,7	20,1	85,9	83,9		28,8	32,9	12,9	96,9	67,3
MIN	74	80	74	96	98		74	74	74	74	74
MAX	174	144	155	455	455		189	199	122	455	270

5Haptoglobin						Haptoglobin					
	Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP		Ausgangswert	OP-Ende	2 h post-OP	24 h post-OP	48 h post-OP
Jüngere	80	109	100	320	220	Ältere	80	109	100	320	220
	90	98	244	324	222		90	98	120	324	222
	100	88	174	255	255		100	88	122	455	255
	255	85	111	244	244		244	85	255	144	244
	244	96	123	174	174		174	96	123	174	174
	174	244	225	111	111		111	93	125	111	111
	111	174	100	123	123		123	144	244	123	123
	123	111	324	125	225		225	109	174	125	225
	225	123	455	150	255		255	98	111	150	100
	100	225	244	278	122		122	96	123	178	324
	324	100	274	178	144		244	193	225	78	255
	455	324	111	109	111		174	244	100	109	112
	244	155	123	98	244		111	209	324	78	74
	274	244	109	188	174		123	298	155	88	111
	111	274	98	100	111		144	188	244	85	100
	98	111	274	96	123		174	255	274	96	111
	88	123	111	193	225		111	244	111	93	50
	85	85	123	144	100		123	174	96	122	144
	96	96	93	209	324		225	111	93	100	100
	93	93	80	198	122		155	123	80	298	8
	80	80	109	188	44		122	225	109	188	88
MW	164,3	144,7	171,7	181,2	174,9		153,8	156,2	157,5	163,8	150,0
SD	99,6	71,3	96,1	68,9	69,3		60,6	65,8	70,4	98,9	79,1
MIN	80	80	80	96	44		80	85	80	78	8
MAX	455	324	455	324	324		255	298	324	455	324

Zusammenfassung (deutsch)

Gegenstand der Untersuchung: Bei der Steuerung der akuten Entzündungsantwort nach einer Gewebsverletzung durch große chirurgische Eingriffe, Traumen oder Infektionen spielt die Leber eine zentrale Rolle. In dieser Studie soll bei älteren Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen der Einfluß des Alters auf die Leberfunktion und die Synthese der Akut Phase-Proteine (APP) in der Leber untersucht werden.

Aufbau der Studie: Prospektive und deskriptive Studie an drei folgenden Tagen.

Ort der Untersuchung: Klinische Untersuchung im OP und der chirurgischen Intensivstation eines Krankenhauses der Maximalversorgung.

Patienten: 42 aufeinanderfolgende Patienten wurden gemäß ihres Alters in die Gruppe der unter 60jährigen („jüngere“) und über 65jährige („ältere“) eingeteilt und weiterführend untersucht.

Untersuchung: Alle Patienten beider Gruppen wurden mittels eines standardisierten Narkoseverfahrens während des operativen Eingriffs anästhesiert und gemäß der üblichen Standards der chirurgischen Intensivstation weiterbehandelt.

Messungen und vorrangige Ergebnisse: Um die Akut-Phase-Antwort zu bestimmen wurden die Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6), Serum Amyloid A (SAA), C-reaktives Protein, α 1-Antitrypsin (α 1-AT) und Haptoglobin gemessen. Die Leberfunktion wurde durch den Monoethylglycinxylylid-Test (MEGX-Test) und durch Messung der α -Glutathion S-Transferase untersucht. Die Messungen wurden alle bei Narkoseeinleitung (T_0), am Operationsende (T_1), zwei Stunden (T_2), 24 Stunden (T_3) und 48 Stunden (T_4) postoperativ durchgeführt. Zwischen beiden Gruppen ergab sich kein Unterschied bezüglich des Auftretens postoperativer septischer Komplikationen. Die Ausgangswerte von IL-6 und der vier APP's lagen bei allen Patienten im Normbereich und zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die IL-6 Werte stiegen bei allen Patienten zum Zeitpunkt T_1 und T_2 signifikant an jedoch mit signifikant höherem Anstieg bei der älteren Patientengruppen (Gruppe der Älteren: von $7,4 \pm 3,4$ pg/ml auf $220,6 \pm 49,5$

pg/ml; Gruppe der Jüngerer: von $6,2 \pm 2,5$ pg/ml auf $189,9 \pm 36,8$ pg/ml). Eine Rückkehr zu den Ausgangswerten ergab sich bei beiden Gruppen zum Zeitpunkt T₃. Die Konzentration aller APP's bis auf Haptoglobin begann zum Zeitpunkt T₃ anzusteigen. Die Maximalkonzentration der älteren Patienten waren signifikant niedriger (Gruppe der Älteren: SAA: 358 ± 133 µg/L, CRP: $5,1 \pm 2,3$ mg/dL, α1-AT: 160 ± 96 mg/dL; Gruppe der Jüngerer: SAA: 444 ± 100 µg/L, CRP: $8,5 \pm 3,2$ mg/dL, α1-AT: 223 ± 85 mg/dL). Die Ausgangswerte von α-GST und MEGX lagen bei allen Patienten im Normbereich. Die Konzentrationen von α-GST stiegen signifikant bei beiden Gruppen zum Zeitpunkt T₁ und T₂ an mit einem signifikant höheren Anstieg bei den älteren Patienten (Gruppe der Älteren: von $3,7 \pm 1,4$ µg/L auf $10,2 \pm 2,9$ µg/L; Gruppe der Jüngerer: von $4,5 \pm 2,1$ µg/L auf $8,5 \pm 1,7$ µg/L). Eine Rückkehr zu den Ausgangswerten wurde bei beiden Gruppen zum Zeitpunkt T₃ festgestellt. Die MEGX Konzentrationen lagen bei den älteren Patienten zu den Zeitpunkten T₃ und T₄ signifikant niedriger und unterhalb des Normbereiches (< 50 ng/L).

Schlussfolgerungen: Unsere Untersuchungen lassen vermuten, dass die postoperative Akut-Phase-Antwort der Leber bei älteren Patienten nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen niedriger ausfällt. Die geringere Freisetzung von in der Leber synthetisierten Akut-Phase-Proteinen steht in Zusammenhang mit einer nur noch unzureichenden Hepatozytenfunktion und einer beginnenden Leberzellschädigung.

Um festzustellen, ob diese Ergebnisse Auswirkungen auf die Inzidenz postoperativer septischer Komplikationen haben und ob man prognostische Aussagen bezüglich der Überlebenschancen älterer Patienten treffen kann, sind weitere Untersuchungen nötig.

Abstract

Objective: The liver plays a key role in the inflammatory response during major surgery or infection. The influence of age on liver function and hepatic acute phase protein (APP) synthesis should be serially studied in elderly patients undergoing major abdominal surgery.

Design: Prospective and descriptive study over 3 days.

Setting: Clinical investigation in the operating room and surgical intensive care unit (ICU) of a tertiary care hospital.

Patients: Forty-two consecutive patients were grouped according to age of less than 60 years ("adult") or greater than 65 years ("elderly") and prospectively studied.

Interventions: All patients received standardized general anesthesia and were treated afterwards by standard protocols of our ICU. Intensivists caring for the patients were not involved in the study and were blinded to data analysis.

Measurements and Main Results: Concentrations of interleukin (IL)-6, serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP), α 1-antitrypsin (α 1-AT) and haptoglobin were measured to assess the APP response. Liver function was evaluated by the monoethylglycinexylidide (MEGX)-test and by measuring alpha glutathione S-transferase (alpha GST). All measurements were performed at induction of anesthesia (T_0) at the end of surgery (T_1), 2h (T_2), 24h (T_3), and 48h (T_4) postoperatively. There was no difference in the incidence of postoperative septic complications between the two groups. Baseline values of IL-6 and the four APPs were normal in all patients and did not differ between the groups. IL-6 levels increased significantly in all patients at T_1 and T_2 with a significant higher increase in the older patients (elderly: from 7.4 ± 3.4 pg/mL to 220.6 ± 49.5 pg/mL; adult: from 6.2 ± 2.5 pg/mL to 189.9 ± 36.8 pg/mL). A return to baseline values was seen at T_3 in both groups. Concentrations of all APPs, except for haptoglobin started to increase at T_3 . Peak concentrations were significantly lower in the elderly patients (elderly: SAA: 358 ± 133 μ g/L, CRP 5.1 ± 2.3 mg/dL, α 1-AT 160 ± 96 mg/dL; adult: SAA: 444 ± 100 μ g/L, CRP 8.5 ± 3.2 mg/dL, α 1-AT 223 ± 85 mg/dL). Baseline alpha GST and MEGX concentrations were normal in all

patients. Alpha GST concentrations increased in both groups at T1 and T2 with a significant higher increase in the older patients (elderly: 3.7 ± 1.4 $\mu\text{g/L}$ to 10.2 ± 2.9 $\mu\text{g/L}$; adult 4.5 ± 2.1 $\mu\text{g/L}$ to 8.5 ± 1.7 $\mu\text{g/L}$). A return to baseline values was seen at T3 in both groups. MEGX concentrations were significantly lower and abnormal (<50 ng/mL) in the older patients at T3 and T4.

Conclusions: Our observations suggest that the postoperative hepatic acute phase response is reduced in elderly patients undergoing major abdominal surgery. The reduced release of liver-synthesized acute phase proteins was associated with an impaired hepatocyte function and a disturbance of hepatocellular integrity. Further work needs to be done to determine whether these findings might have an impact on the incidence of postoperative septic complications or prognostic significance for survival in aged patients.

Danksagung:

Bei Herrn Prof. Dr. J. Boldt möchte ich mich ganz herzlich für die Überlassung des Themas meiner Dissertation bedanken. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. J. Boldt für die außerordentlich gute Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie der hervorragenden wissenschaftlichen Betreuung.

Herrn Dr. Stefan Suttner danke ich für die ständige Begleitung und die vielen Anregungen bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Herzlichen Dank allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin für Ihre große Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. K. Schönleben, Leiter der chirurgischen Klinik, danke ich für die große Bereitschaft, die Untersuchung an Patienten seiner Klinik durchführen zu können und die kritische Begleitung dieser Studie.

Herrn Prof. Dr. Dr. D. Seiler und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern vom Institut für klinische Chemie danke ich für die Beratung und die Bestimmung der Laborparameter.

Allen meinen Helferinnen und Helfern hinter den Kulissen ein ausgesprochen herzliches Dankeschön für die große Mühe.

Zuletzt danke ich meiner Familie für die unendliche Geduld.

LEBENS LAUF

Name: Sürder

Vorname: Claudia

geboren am: 6.4.1973

geboren in: Worms

Eltern: Raimund Sürder, Schulleiter und Lehrer
Irmgard Sürder, geb. Stadler, Lehrerin

Schulbesuch: 1979 bis 1983 Diesterweg-Grundschule Worms
1983 bis 1992 Rudi-Stephan-Gymnasium Worms

Schulabschluss: Abitur

Freiwilliges soziales Jahr im Internat Weierhof von September 1992 bis März 1993

Pflegepraktikum im Krankenhaus Hochstift Worms von März 1993 bis Mai 1993

Rettungssanitäter-Ausbildung beim Deutschen Roten Kreuz von Mai 1993 bis September 1993

Pflege Tätigkeit in der chirurgischen Ambulanz der Klinik "Hochstift" Worms von Oktober 1993 bis Januar 1994

Rettungsassistenten-Ausbildung ab Februar 1994 in der Lehranstalt für Rettungsdienst Limburgerhof

Studium der Medizin an der Universität Hamburg ab Sommersemester 1994 bis Sommersemester 1997; in dieser Zeit wiederholt Nebenbeschäftigungen als studentische Hilfskraft in sämtlichen Abteilungen des AK Altona und in der Diabetikerschulung des AK Barmbek
Wechsel des Studienortes im Wintersemester 1997/98 an die Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Weiterer Wechsel des Studienortes zum praktischen Jahr im Wintersemester 2000/01 an die Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Ärztin im Praktikum im Krankenhaus Hochstift Worms, Abteilung für Innere Medizin von Dezember 2001 bis Juli 2003

Assistenzärztin im Krankenhaus Hochstift Worms, Abteilung für Innere Medizin ab Juli 2003