

2 EINLEITUNG

2.1 Kardiochirurgische Eingriffe unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation

Herzchirurgische Eingriffe unter Verwendung der Herzlungenmaschine führen zu einer Aktivierung der neuroendokrinen Immunachse mit einer resultierenden systemischen inflammatorischen Entzündungsreaktion (SIRS) [3, 14, 21, 39, 50, 73, 86, 99, 114].

Kern et al. [62] konnten zeigen, dass 77,1 % der Patienten mit einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation postoperativ eine systemische Entzündungsreaktion entwickelten, bei 12 % der Patienten konnte eine verlängerte Entzündungsreaktion (≥ 3 Tage) und bei 2,3 % der Patienten eine Sepsis nachgewiesen werden [62]. Die Krankenhausmortalität aller herzchirurgischer Patienten mit prolongierter systemischer Entzündungsreaktion betrug 17,6 % (versus 1,7 % ohne prolongiertes SIRS), bei septischen Patienten dagegen 43,3 % (versus 2,7 % ohne prolongiertes SIRS) [62, Zahlen Charité 1996-1999]. Als relevanter präoperativer Risikofaktor für die Entwicklung einer prolongierten systemischen Entzündungsreaktion nach kardialpulmonaler Bypass-Operation wurde ein hoher Herzinsuffizienz-Schweregrad mit erhöhtem Pulmonalkapillardruck identifiziert [101].

Eine prolongierte Aktivierung der systemischen Entzündungsreaktion führt häufig zu einem erhöhten Risiko von postoperativen Komplikationen, die insbesondere systemische und lokale Infektionen und als deren finale Endstrecke ein Multiorganversagen beinhalten [2, 67, 109]. In einer Arbeit von Vargas H et al. [127] zeigte sich für Patienten mit einer Infektion nach herzchirurgischen Eingriffen eine Mortalität von 16,5 % versus 6,2 % bei Patienten, die keine postoperative Infektion entwickelten. Die nosokomiale Pneumonie war in der Arbeit von Vargas H et al. die am häufigsten postoperativ erworbene Infektion mit 7,4 %, gefolgt von Harnwegsinfektionen mit 4,7 % [127]. Für intubierte und beatmete Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie nach herzchirurgischen Eingriffen konnte eine Mortalität von durchschnittlich 41 % nachgewiesen werden [67].

2.2 Perioperative Immunmodulation unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt es durch den Kontakt mit der Fremdoberfläche zur Aktivierung von zellulären und humoralen Blutkomponenten mit einer unkontrollierten Freisetzung von aggressiven Mediatoren und pro-inflammatorischen Zytokinen, von denen einige während des Kontakts mit der Herzlungenmaschine in höheren Konzentrationen im Serum zirkulieren als bei einer Sepsis [14, 15, 23, 39, 50, 73]. Die Tatsache, dass anhaltend hohe Serumspiegel von TNF- α mit prolongierten Behandlungsverläufen korrelierten, spricht für die Bedeutung pro-inflammatorischer Zytokine bei eskalierender systemischer Entzündungsreaktion nach extrakorporaler Zirkulation [99]. Darüber hinaus verursachen wiederholte Ischämie-beziehungsweise Reperfusionssyndrome die Translokation von bakteriellem Endotoxin (bevorzugt aus dem Gastrointestinaltrakt bei Minderperfusion des Splanchnikusgebietes und nachfolgend eingeschränkter Mukosabarriere), sowie das Operationstrauma selbst eine Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen [99].

Die Aktivierung der neuroendokrinen Immunachse bei chirurgischen Eingriffen geschieht sowohl über afferente Nervensignale aus dem Operationsgebiet, als auch durch die exzessive Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) aus dem geschädigten Gewebe [21, 29, 34, 79, 119, 131]. Über diese Zytokine kommt es zu einer Aktivierung der hypothalamo-hypophysären Achse mit Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) und konsekutiver Ausschüttung von Glucokortikoiden aus der Nebennierenrinde [28, 29, 30]. Parallel dazu wird das sympathische Nervensystem, mit Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark, und der Nervus Vagus aktiviert [36, 48, 57, 84].

Somit beeinflussen bidirektionale Interaktionen zwischen der neuroendokrinen Achse und dem Immunsystem die unspezifische Immunantwort, die Produktion von Zytokinen, und die spezifische T-Zell-vermittelte Immunreaktivität nach herzchirurgischen Eingriffen [29, 39, 73, 84, 85, 86].

Der vielfach beschriebenen exzessiven pro-inflammatorischen Zytokinantwort steht die postoperative Immunsuppression gegenüber, präsentiert durch eine signifikante

monozytäre und lymphozytäre Dysfunktion, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für postoperative Infektionen assoziiert sein kann [22, 29, 37, 46, 87].

Eine Studie von Franke A et al. [39] konnte bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herzlungenmaschine zeigen, dass es als Antwort auf pro-inflammatorische Reaktionen über die humorale Immunantwort zu einer verstärkten Sezernierung von anti-inflammatorischen Zytokinen, insbesondere IL-10 kommt [28, 78, 130]. Durch Überwiegen dieser immuninhibitorischen Komponente folgt ein Funktionsverlust der Blutmonozyten sowie der zellulären Abwehr, insbesondere der T-Zell-vermittelten Immunantwort, die den Patienten besonders gegenüber eindringenden Krankheitserregern und nosokomialen Infektionen schwächt [21, 108, 109, 129]. Je größer der pro-inflammatorische Stimulus ist, desto ausgeprägter und langanhaltender ist die nachfolgende Phase der Immunsuppression [2, 10, 68].

Vor allem die T-Zellen spielen im Rahmen der perioperativen Immunabwehr eine besondere Rolle [1, 16, 18, 22, 23, 29, 37, 46, 91, 96]. Man unterscheidet zwischen T-Helfer- ($CD4^+$) und zytotoxischen T-Zellen ($CD8^+$). $CD4^+$ -T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Zytokinsynthese [29, 91] und werden durch ihr Zytokinprofil in zwei Subpopulationen unterschieden: in T-Helfer-1- und T-Helfer-2-Zellen (TH). TH₁-Zellen produzieren neben IL-2 das pro-inflammatorische Zytokin IFN- γ und regulieren die Zell-vermittelte Immunantwort [105, 106, 107]. TH₂-Zellen produzieren die anti-inflammatorischen Zytokine IL-4 und IL-10 und beeinflussen das humorale Immunsystem [106, 107]. Das Verhältnis der TH₁- zu TH₂-Zellen ist dabei charakteristisch für immunologische Phänomene wie Infektionen, Tumorerkrankungen und Autoimmunerkrankungen [29]. Bekannt ist, dass beim gesunden Menschen die TH₁-Zytokine dominant gegenüber den TH₂-Zytokinen sind, während Tumorerkrankungen diese Balance zugunsten der TH₂-Gewichtung umkehren und folglich zu einem höheren Risiko für das Auftreten von Tumormetastasen und Infektionen führen können [29, 90, 97, 107]. In der postoperativen Phase zeigt die Analyse der T-Zellsubpopulationen charakteristischerweise bei weitgehend normaler oder erhöhter Anzahl von $CD8^+$ -T-Zellen mit zytotoxischer Funktion eine drastische Abnahme der $CD4^+$ -Helferzellpopulation [133]. Weiterhin kommt es zu einer Verschiebung der T-Helfersubpopulationen in Richtung des TH₂-Subtyps. Klinische Studien haben die T-Zellsubpopulationen im perioperativen Kontext untersucht [14, 21, 22, 34, 51, 52, 78,

93, 97]. Tatsumi et al. [123] konnten in der frühen Phase nach großen chirurgischen Operationen des oberen Gastrointestinaltraktes zunächst keinen Unterschied zwischen den beiden CD4⁺-Subpopulationen bei Patienten mit und ohne postoperative Infektion nachweisen. Im Verlauf wurde aber bei Patienten, die postoperativ eine Infektion entwickelten, eine signifikant verminderte und bis zum siebten Tag postoperativ anhaltende IFN- γ Synthese nachgewiesen. Im Gegensatz dazu stellten Shimaoka et al. [115] die Hypothese auf, dass großer chirurgischer Stress zu einer Aktivierung der Lymphozyten in der frühen postoperativen Phase führt. Die frühe Aktivierung der Lymphozyten konnte ebenfalls von Sweeney et al. [120] bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden. Diese frühe pro-inflammatorische Antwort wird verantwortlich gemacht für das Ausmaß der Inflammation.

Neben der CD4⁺-Zellreihe der T-Helfer-Zellen gibt es die CD8⁺-zytotoxischen T-Lymphozyten. Hauptstimulator der zytotoxischen T-Lymphozyten ist das IFN- γ , wodurch sie hauptsächlich der zellulären Immunantwort zugeordnet werden, aber auch Katecholamine begünstigen auf direktem Wege über β_2 -Rezeptoren eine Differenzierung zu zytotoxischen T-Lymphozyten (s. Abb. 1). Ihre biologische Bedeutung liegt darin, durch antigenspezifischen Kontakt ihre Zielzellen zu zerstören, was ebenso für die Infektabwehr besonders bedeutsam ist [133].

Aus diesem Grund ist es wichtig, nach großen chirurgischen Eingriffen, wie zum Beispiel in der Herzchirurgie, eine Stabilisierung der Immunreaktion und ein Gleichgewicht zwischen pro- und anti-inflammatorischen Immunreaktivität zu bewahren.

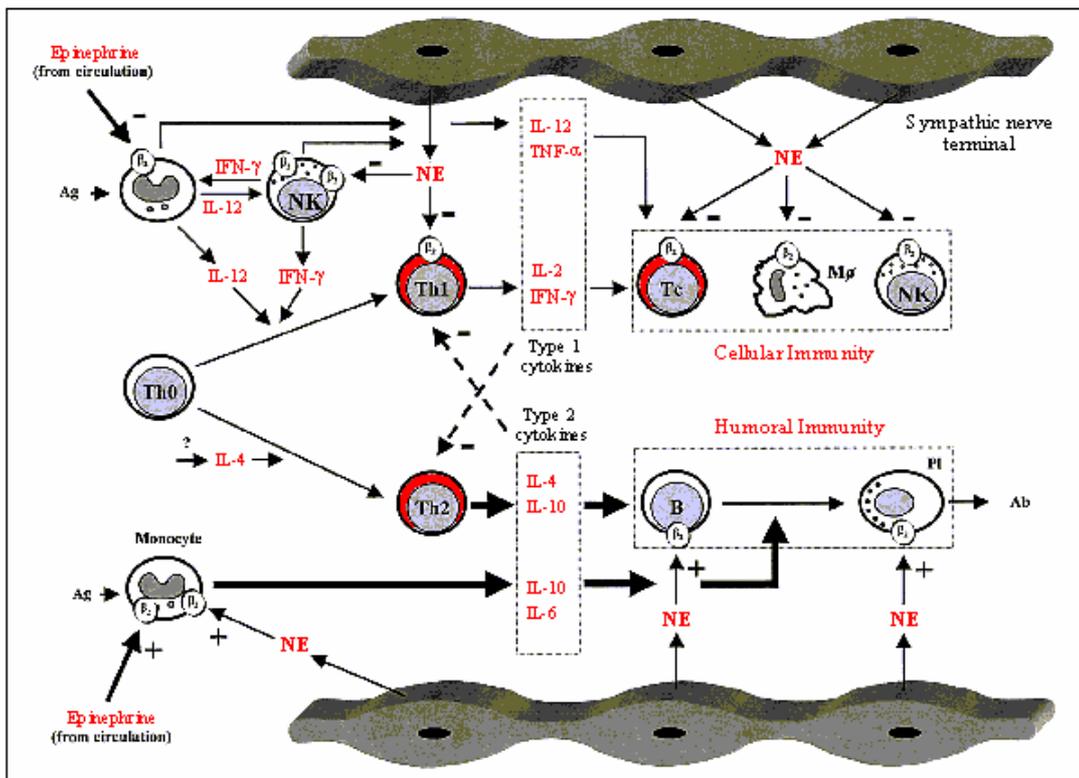


Abb. 1: Regulation der TH₁/TH₂-Antwort [aus Pharmacol. Reviews, Elenkov IJ, 2000]

2.3 Clonidin

α_2 -Adrenozeptor-Agonisten werden schon seit Mitte der 80er Jahre aufgrund ihres sedierenden und analgesierenden Charakters zur Supplementierung von Narkosen und zur Einsparung von Sedativa und Opiaten verwendet [7, 9, 38, 42, 47, 65, 71, 88].

Clonidin bewirkt seine sympatholytische Funktion über die Stimulation postynaptischer α_2 -Adrenozeptoren im Locus Coeruleus der Medulla Oblongata, im Zentralen Nervensystem. In der Körperperipherie reagiert Clonidin mit präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren und führt dort über einen negativen Feedbackmechanismus zu einer Verringerung der Noradrenalin-Ausschüttung, so dass der Sympathikuseinfluss auf die Erfolgsorgane verringert wird [17, 27, 55, 88, 122].

α_2 -Agonisten wird in der Herzchirurgie bei Verwendung der Herz-Lungenmaschine durch Reduktion perioperativer Myokardischämien eine protektive Wirkung zugeschrieben [26, 92, 132]. Durch die Verminderung von Tachykardie und

Hypertension senkt Clonidin den myokardialen Sauerstoffverbrauch und führt zu einer hämodynamischen Stabilisierung und Minderung der Stressantwort auf chirurgische Stimuli [9, 88].

Ein Einfluss auf eine Immunreaktivität durch α_2 -Agonisten ist bisher unklar. Obwohl Katecholamine über β_2 -Rezeptoren sowohl auf $CD4^+$ - als auch $CD8^+$ -T-Zellen eng mit der neuroendokrinen Immunachse verbunden sind [110] und gemeinsam die Stressantwort verstärken beziehungsweise zu einer Verschiebung der Immunantwort führen, konnten Studien keinen modulatorischen Einfluss durch α_2 -Agonisten nachweisen [8, 30, 32, 41, 57]. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konnte allerdings durch Blockade der β -Rezeptoren eine Verminderung der TH_1/TH_2 -Ratio und Zytokinproduktion gefunden werden, assoziiert mit erniedrigten Noradrenalin-Plasmakonzentrationen [40]. Eine aktuelle Studie von Swanson et al. [121] fand heraus, dass $CD4^+$ -Zellen durch Kontakt mit Noradrenalin während ihrer Differenzierungsphase zu TH_1 -Zellen mehr $IFN-\gamma$ produzieren. Darüber hinaus gibt es in einer In-vivo Studie von Liebmann et al. [76] an Ratten Hinweise auf eine mögliche Verstärkung der immunmodulatorischen Eigenschaften von α_2 -Agonisten durch β -Rezeptorblockade.

In Bezug auf die Aktivierung von α_2 -Rezeptoren konnte in Studien gezeigt werden, dass sie mit der Inhibition der T-Zellen durch den Sympathikus korrelieren [19, 36, 44, 63]. In einer klinischen Studie von Kim et al. [63] wurde die Wirkung von α_2 -Agonisten auf ACTH, Cortisol und die pro-inflammatorischen Zytokine $TNF-\alpha$ und IL-6 in der ersten und dritten Stunde nach abdominaler Hysterektomie untersucht. Clonidin wurde vor der Operation oral im Rahmen der Prämedikation mit einer Dosierung von 0.15 mg verabreicht. Die Ergebnisse zeigten nur für das IL-6 nach drei Stunden signifikant niedrigere Ergebnisse. Ähnliche Resultate wurden in einer Studie von Venn et al. [128] mit dem α_2 -Agonisten Dexmedetomidin nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen erhoben. Dexmedetomidin wurde dabei postoperativ in einer Dosierung von 2,5 $\mu g/kg/h$ für zehn Minuten verabreicht.

Bislang gibt es keine Studien, die den Einfluss der Senkung des Sympathikotonus durch Clonidin auf die T-Zell-vermittelte Immunreaktivität im perioperativen Kontext bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herzlungenmaschine untersucht haben.