

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

DISSERTATION

**Beeinflussung der monozytären Funktionen HLA-DR
Antigenexpression und Lipopolysaccharid stimulierte TNF- α
Freisetzung im Vollblut durch Fentanyl versus Remifentanyl basierte
Analgesie bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der
Herz - Lungen - Maschine**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Martin Johannes Laur
aus Zellers / Immenstadt

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies

2. Prof. Dr. med. Th. Volk

3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Dohmen

Datum der Promotion: 16.05.2010

INHALT

1.	Abkürzungen	5
2.	Einleitung	7
2.1.	Epidemiologie	7
2.2.	Postoperative Immunreaktivität unter Verwendung der Herz - Lungen - Maschine	8
2.2.1.	Humorale Veränderungen	8
2.2.2.	Zellvermittelte Immunreaktion	10
2.3.	Opioide	15
2.3.1.	Fentanyl	16
2.3.2.	Remifentanil	17
3.	Fragestellung	18
4.	Patienten und Methoden	19
4.1.	Patientenkollektiv	19
4.1.1.	Einschluss- und Ausschlusskriterien	19
4.2.	Anästhesie	20
4.2.1.	Prämedikation	20
4.2.2.	Narkoseeinleitung	20
4.2.3.	Studienprotokoll	21
4.2.3.1.	Intraoperatives Protokoll	21
4.2.3.2.	Postoperatives Protokoll	24
4.2.4.	Postoperative Komplikationen	25
4.3.	Labor	28
4.3.1.	Entnahme der Blutproben	28
4.3.2.	Quantifizierung der monozytären HLA-DR Expression	28
4.3.3.	Ex vivo TNF- α Sekretion aus Vollblut nach Stimulation mit bakteriellem Lipopolysaccharid	30
4.4.	Statistik	31

5.	Ergebnisse	32
5.1.	Basischarakteristika und Nebenerkrankungen	32
5.2.	Intraoperativer Verlauf	33
5.3.	Postoperativen Analgosedierung	34
5.4.	Sedationstiefe (BIS) und Vitalparameter im Verlauf	34
5.5.	Immunologische Ergebnisse	35
5.5.1.	HLA-DR Expression auf Monozyten	35
5.5.2.	Ex vivo TNF- α Sekretion aus Vollblut nach Stimulation mit bakteriellem Lipopolysaccharid	36
5.5.3.	Blutbild	37
5.6.	Postoperativer Verlauf	39
6.	Diskussion	40
6.1.	Studienergebnisse	40
6.2.	HLA-DR Expression	40
6.2.1.	HLA-DR Expression, experimentelle Studien	40
6.2.2.	HLA-DR Expression, klinische Studien	41
6.3.	TNF- α nach LPS Stimulation	42
6.4.	Postoperativer Verlauf	43
6.5.	Studienkritik	43
6.6.	Schlussfolgerungen	44
7.	Zusammenfassung	45
8.	Anhang	47
8.1.	Abbildungen	47
8.2.	Tabellen	47
9.	Literatur	48
10.	Lebenslauf	57
11.	Danksagung	58
12.	Erklärung an Eides Statt	60

1. ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ACT	Activated clotting time
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ASA	American Society of Anesthesiologists
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispectral Index Monitor System
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting; Aortokoronarer Bypass
CD	Cluster of Differentiation; Membranmoleküle, z.B. auf Leukozyten
CDC	Centre for Disease Control and Prevention
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C - reaktives Protein
COX	Cyclooxygenase
EKG	Elektrokardiogramm
FACS	Fluorescence-activated cell sorter (Durchflusszytometrie)
HF	Herzfrequenz
HLA	Humane Leukozytenantigene
HLM	Herz - Lungen - Maschine
HPA	Hypothalamus - Hypophyse - Nebennieren
IL	Interleukin
IMCU	Intermediate care unit
ITS	Intensivmedizinische Station
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
LPS	Lipopolysaccharid
LVEF	Kardiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	Arterieller Mitteldruck
MI	Myokardinfarkt
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PaCO ₂	Partialdruck Kohlendioxid
PE	Phycoerythrin
PEEP	Positiver endexpiratorischer Atemdruck

SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis related organ failure assessment
TH	T-Helferzelle, Lymphozyt
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analogskala zur Schmerzevaluation
ZVD	Zentralvenöser Druck

2. EINLEITUNG

2.1. Epidemiologie

Im Jahre 2004 wurden in Deutschland insgesamt 146.100 herzchirurgische Eingriffe durchgeführt, davon 93,8% unter Herz-Lungen-Maschine (HLM). Die Zahl aorto-koronarer Bypassoperationen (CABG, coronary artery bypass grafting) betrug 71.166 [14]. Kardiochirurgische Eingriffe unter HLM führen zu komplexen immunologischen Veränderungen beim Patienten, die Komplikationen im postoperativen Verlauf begünstigen können [31].

Der operative Eingriff und die Wahl des Anästhesieverfahren per se können ebenfalls die Immunreaktivität multifaktoriell und komplex beeinflussen [2, 4, 77]. Diese Faktoren inkludieren Angst, Gewebeerstörung, Hypothermie, Medikamente, Bluttransfusionen, Schmerz, Infektionen, Hyperglykämie, die zu einer ausgeprägten neuroendokrinen Stressimmunantwort führen können. Klinisch manifestiert sich eine systemische inflammatorische Entzündungsreaktion (SIRS, systemic inflammatory response syndrome), die neben günstigen Effekten wie der verbesserten Wundheilung oder Geweberegeneration auch komplexe immunsuppressive Wirkungen aufweist [4, 17, 25, 31, 36, 42, 76]. Eine Dysregulation der Immunreaktivität postoperativ kann ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bedeuten [30, 44, 61].

In einer prospektiven Untersuchung der Autoren Talmor et al [63] erfüllten 50 % von 2300 chirurgischen Patienten bei Aufnahme auf eine Intensivstation die SIRS-Kriterien. Für Patienten mit einer intensivmedizinischen Behandlungsdauer von mindestens 2 Tagen lag die Mortalität bei fallendem SIRS Score vom ersten zum zweiten postoperativen Tag bei 11%, bei unverändertem Score bei 18%. Für Patienten mit steigendem SIRS Score lag die Mortalität bei 22%. Der SIRS Score am zweiten postoperativen Tag war zudem ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität.

Nach CABG - Operationen entwickelten in einer Studie 77,1% aller Patienten ein SIRS, 12% ein verlängertes SIRS (≥ 3 Tage) und 2,3% eine Sepsis. Die Krankenhausmortalität aller herzchirurgischen Patienten mit prolongiertem SIRS betrug hier 17,6%, dagegen 1,7% ohne prolongiertem SIRS. Bei Patienten mit septischen Verläufen lag die Mortalität bei 43,3%, dagegen bei Verläufen ohne Sepsis bei 2,7% [27]. Eine retrospektive Untersuchung an herzchirurgischen Patienten aus der Charité-Universitätsmedizin Berlin hat ergeben, dass eine intensivstationäre Behandlungsdauer

länger als drei Tage mit einer signifikant höheren Krankenhausmortalität von 19 % assoziiert ist. Im Vergleich dazu lag bei einer intensivstationären Behandlungsdauer von unter 3 Tagen die Mortalität bei 1,9% [68].

Postoperative Verläufe mit Infektionen sind per se mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [27, 50]. So lag die Mortalität in einer Studie, die den postoperativen Verlauf nach herzchirurgischen Eingriffen untersuchte, bei Patienten mit Infektionen bei 16,5% im Vergleich zu 6,2% bei Patienten ohne Infektionen [50]. Am häufigsten traten Atemwegsinfektionen auf (7,4%), gefolgt von Harnwegsinfektionen (2,2%). Haut- und Weichteilinfektionen waren dagegen seltener und wurden bei weniger als 2% der Patienten festgestellt [50]. Die Gesamtkomplikationsrate nach herzchirurgischen Eingriffen bei Patienten ohne erhöhtes präoperatives Risiko liegt nach Daten der Amerikanischen Gesellschaft für Thoraxchirurgie bei 20% [31].

2.2. Postoperative Immunreaktivität unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine

2.2.1. Humorale Veränderungen

Unter Verwendung der HLM werden durch den Kontakt mit der Fremdoberfläche zelluläre und humorale Komponenten des Blutes aktiviert. Es folgt eine unkontrollierte Freisetzung von aggressiven Mediatoren und proinflammatorischen Zytokinen [16, 31, 45, 51]. Erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine sind bei herzchirurgischen Eingriffen mit schlechteren postoperativen Verläufen assoziiert [45]. Die extrakorporale Zirkulation ist nur eine von mehreren Komponenten, die zu typischen immunologischen Veränderungen unter Verwendung einer HLM führen. Weitere Komponenten sind Ischämie- und Reperfusionphase. Minderperfusion, insbesondere im Splanchnikusstromgebiet, kann zu nur noch reduziert funktionsfähiger Mukosabarriere führen. Bakteriellendes Endotoxin, ein Stimulans des unspezifischen Immunsystems, kann in die Zirkulation translozieren [45].

Die Aktivierung der neuroendokrinen Immunachse bei chirurgischen Eingriffen geschieht sowohl über afferente Nervensignale aus dem Operationsgebiet, als auch durch die exzessive Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8 (Interleukine) aus dem geschädigten Gewebe [4, 13, 25, 31, 45, 51] und

den oben genannten Prozessen im Zusammenhang mit der HLM. Über diese Zytokine kommt es zu einer Aktivierung der hypothalamo - hypophysären Achse, Sekretion des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) und dadurch zu einer Ausschüttung von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde [4, 13, 31, 45]. Parallel dazu wird das sympathische Nervensystem und der N. Vagus aktiviert [13, 28, 65]. Interaktionen zwischen der neuroendokrinen Achse und dem Immunsystem beeinflussen also die unspezifische Immunantwort, die die Produktion von Zytokinen und die spezifische T-Zell vermittelte Immunreaktivität nach herzchirurgischen Eingriffen aktiviert [13, 28, 65].

Der vielfach beschriebenen exzessiven proinflammatorischen Zytokinantwort steht die postoperative Immunsuppression gegenüber, die bereits durch proinflammatorische Zytokine und durch die Freisetzung von Glukokortikoiden eingeleitet wird [16]. Sie führt rasch zu einer signifikanten Dysfunktion der zellulären Immunität, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für postoperative Infektionen assoziiert sein kann [20, 31, 51, 54, 61, 64, 71, 72]. Eine Studie von Franke A et al. konnte bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung der HLM zeigen, dass es als Antwort auf proinflammatorische Reaktionen über die humorale Immunantwort zu einer verstärkten Freisetzung von antiinflammatorischen Zytokinen, insbesondere von IL-10 kommt [16]. Ein starker proinflammatorischer Stimulus kann sich in einer ausgeprägten und länger anhaltenden Phase der Immunsuppression niederschlagen [1, 30, 70].

2.2.2. Zellvermittelte Immunreaktion

Grundlage einer intakten zellulären Immunreaktivität ist eine adäquate TH1/TH2 (T-Helferzellen) Konzeption der T-Helferzellaktivierung, eine intakte Interaktion zwischen Monozyten/Makrophagen und T-Lymphozyten sowie eine angemessene Zytokinbalance in der unmittelbar postoperativen Phase. Die durch den operativen Eingriff bedingte Störung dieses Interaktionsgleichgewichtes verursacht eine Auflösung dieses komplexen Regulationssystems mit konsekutiv veränderter Immunreaktivität [1, 44, 51, 64].

Frühe T - Zellaktivierung

In der frühen postoperativen Phase kommt es zunächst zu einer Aktivierung der T-Lymphozyten [59, 62] (Abbildung 1). Hierbei ist die Aktivierung der CD4⁺ T-Helferzellen größer als die Aktivierung der CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen [59].

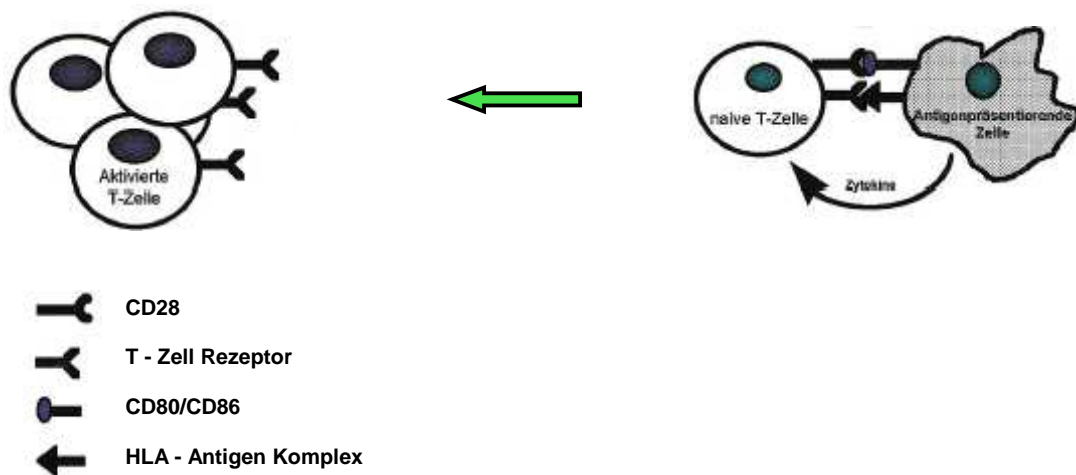


Abb. 1: Aktivierung von T - Lymphozyten durch Antigenpräsentation, Rezeptorkostimulation und proinflammatorische Zytokine [4]

TH1/TH2 Shift

Die frühe T-Zellaktivierung induziert aber auch die folgende Anergie und Apoptose von T-Zellen mit konsekutiver Suppression der TH1 Zytokinproduktion und damit einer verminderten Synthese des proinflammatorischen Zytokins IFN- γ [1, 30, 59, 70] (Abb.

2). Es zeigt sich eine drastische Abnahme der CD4⁺ Helferzellpopulation bei weitgehend normaler oder erhöhter Anzahl von CD8⁺ T-Zellen mit zytotoxischer Funktion [1, 67]. Daneben ist die lymphozytäre Proliferation durch das Monozyten / Makrophagen System nach einem operativen Eingriff reduziert [1]. Innerhalb der T - Helferzellpopulation kommt es, ebenfalls unter dem modulatorischen Einfluss aktivierter Monozyten, zu einer Verschiebung der T - Helferzellen in Richtung des TH2 Subtyp, der primär immunsuppressive Wirkungen aufweist [1, 3]. Die Folge ist ein verändertes TH1/TH2 Verhältnis postoperativ. Mehrere klinische Studien konnten belegen, dass dieses supprimierte TH1/TH2 Verhältnis während der ersten 24 bis 48 Stunden nach chirurgischem Eingriff signifikant häufiger mit der Entwicklung einer postoperativen Infektion assoziiert ist [35, 64, 67].

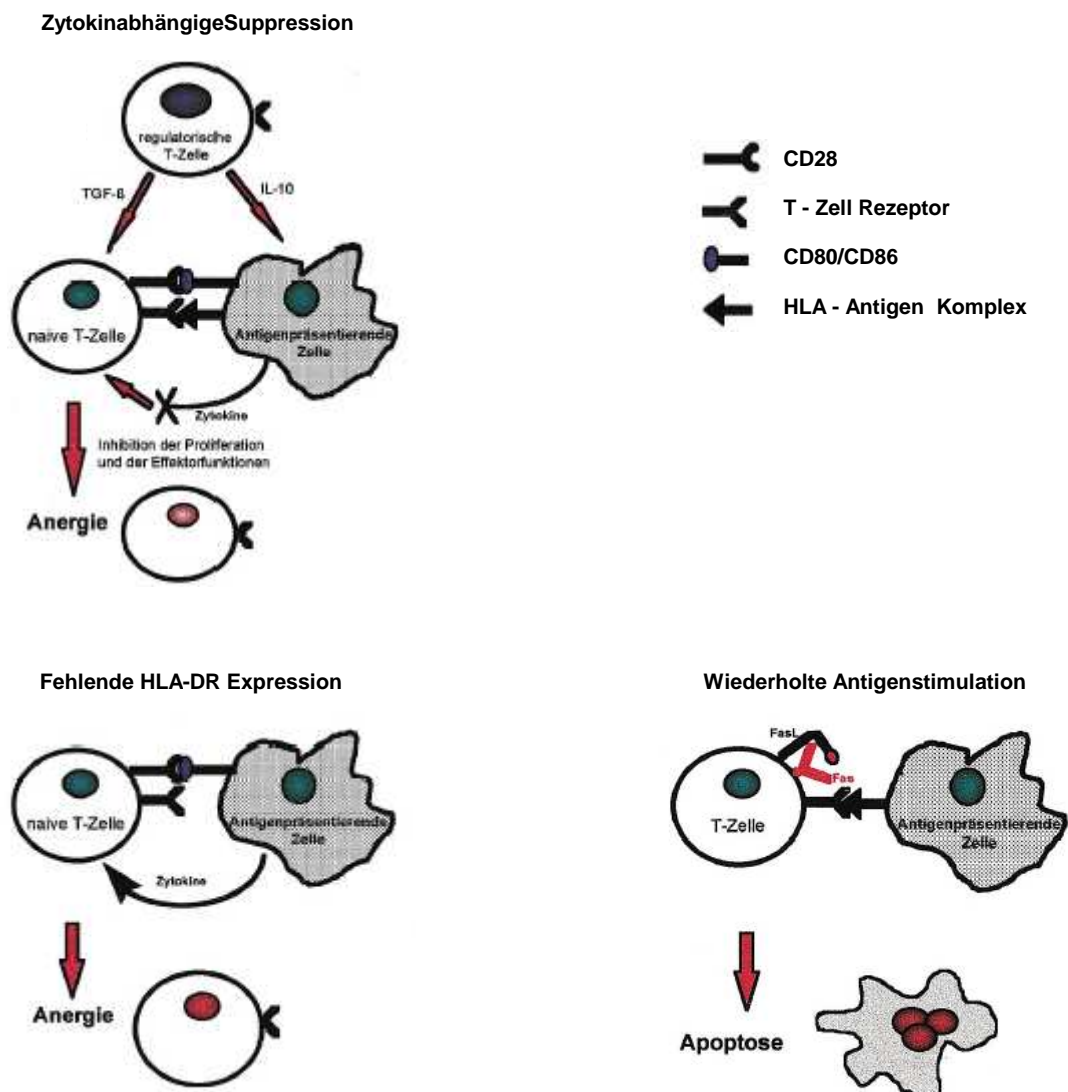


Abb. 2: Suppression von T – Lymphozyten [4]

Monozyten und monozytäre Dysfunktion

Die oben beschriebene Veränderungen der T - Helferzellen folgen einem sich postoperativ änderndem Zytokinmuster. Makrophagen und Monozyten ändern nach Trauma mit systemischer Wirkung wie nach großen operativen Eingriffen ebenfalls innerhalb weniger Stunden ihren funktionellen Status. Die Expression von humanen Leukozytenantigenen (HLA) auf der Zelloberfläche vermindert sich signifikant. Die Freigesetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α fällt ab zugunsten immunmodulatorischer Zytokine, vor allem von IL10 [10, 20, 43, 61].

Monozyten sind Leukozyten der myeloischen Reihe. Sie sind Vorläuferzellen der gewebeständigen Makrophagen, mit denen sie wesentliche Funktionen gemeinsam haben. Durch ihre Rezeptorausstattung sind Monozyten direkt stimulierbar durch verschiedene bakterielle Antigene und indirekt stimulierbar durch Immunglobuline und Komplement [4, 20]. Die dadurch auslösbaren Effektorfunktionen sind Phagozytose, Antigenpräsentierung und Zytokinsekretion, also Abtötung von Mikroorganismen mit Beseitigung von Fremdartigen oder Detritus sowie Antigen abhängige und Antigen unabhängige Stimulation anderer immunkompetenter Zellen [4].

Der funktionelle Status von Monozyten ist evaluierbar. Die Kapazität von Monozyten zur Antigen spezifischen Aktivierung des Immunsystems kann durch Messung der Expression von HLA-DR Molekülen abgeschätzt werden [12, 56]. HLA-DR Moleküle zählen zur Klasse II der humanen Leukozytenantigene. Diese Gruppe von Oberflächenantigenen dient zur Präsentation von Fremdartigen gegenüber Zellen des spezifischen Immunsystems [12, 29]. Die Zytokinfreisetzung von Monozyten nach Exposition gegenüber bakteriellen Stimuli ist eine Messgröße der Antigen unabhängigen Immunstimulation. So kann Vollblut mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS) inkubiert und nachfolgend freigesetztes TNF- α als proinflammatorisches Zytokin bestimmt werden [57].

Die Zellzahl von Monozyten im peripheren Blut steigt nach großen Operationen unter HLM an und überschreitet am ersten postoperativen Tag häufig den Grenzwert von $1/nl$

[48, 54]. Der Anstieg wird mit einer Freisetzung von zum Teil noch unreifen Monozyten aus dem Knochenmark erklärt [54].

Strohmeyer et al untersuchten nach CABG Operationen die Monozytenparameter HLA-DR Expression und LPS stimulierte TNF- α Freisetzung aus Vollblut [61]. Messzeitpunkte waren ab dem ersten postoperative Tag täglich. Die monozytäre HLA-DR Expression war am zweiten postoperativen Tag minimal, die ex vivo TNF- α Freisetzung am ersten postoperativen Tag. Es wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich dabei um Patienten, die entweder älter als 70 Jahre waren, oder die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von weniger als 25% hatten, oder die beide Kriterien zugleich erfüllten [61]. Die Messwerte sind bis zum siebten postoperativen Tag dokumentiert. Die HLA-DR Expression erreichte in diesem Zeitraum im Median noch nicht Normwerte. Für die ex vivo TNF- α Sekretion lag der Median der Gruppe ohne postoperative Infektionen am vierten postoperativen Tag wieder im Normbereich, während die Messwerte der Gruppe mit nachgewiesener Infektion über den gesamten dokumentierten Verlauf supprimiert blieben.

Volk et al untersuchten die beiden Monozytenfunktionswerte an Patienten ohne erhöhtes Risikoprofil [71]. Hier wurde die HLA-DR Expression am zweiten postoperativen Tag nicht gemessen; der Nadir war am dritten postoperativen Tag. Die ex vivo TNF- α Sekretion wurde hier engmaschiger postoperativ dokumentiert, war zwei Stunden nach Operationsende minimal und am ersten postoperativen Tag bereits wieder im Referenzbereich. Gestützt werden die genannten Ergebnisse der HLA-DR Expression nach CABG Operationen durch Untersuchungen von Oczenski et al [43] und Sbrana et al [54]. Beide Untersuchungen dokumentieren Messungen nur bis zum ersten postoperativen Tag und zeigen hier einen vergleichbaren signifikanten Abfall der HLA-DR Expression.

Nach thoraxchirurgischen Eingriffen fällt die HLA-DR Expression ähnlich steil ab wie nach kardiochirurgischen Operationen [20]. Nach viszeralchirurgischen Eingriffen einer partieller Gastrektomie wurden dagegen bereits am ersten postoperativen Tag wieder ansteigende Werte gemessen; Minimalwerte fanden sich unmittelbar postoperativ [24]. Die präoperativen Ausgangswerte wurden erst am siebten postoperativen Tag erreicht. Das Verhältnis zwischen der HLA-DR Expression und dem postoperativen Verlauf wird in den bisher publizierten Studien kontrovers diskutiert und ist unklar. Eine signifikante

Abnahme der HLA-DR Expression des Ausgangswertes ist mit dem gehäuften Auftreten postoperativer Infektionen und Sepsis assoziiert [11, 61, 74]. Im Widerspruch dazu stehen neuere publizierte Studien, die zeigen konnten, dass die Abnahme der HLA-DR Expression während der ersten 24 Stunden postoperativ nicht prädiktiv für das Auftreten von Komplikationen während des postoperativen Verlaufes ist [43, 46].

2.3. Opioide

Die Interaktion zwischen Opioiden und dem Immunsystem gilt aufgrund zahlreicher pharmakologischer Studien als gesichert. Es muss jedoch zwischen zwei grundsätzlichen Mechanismen der Opioid induzierten Immunmodulation unterschieden werden: Während bei in vitro Experimenten zahlreiche direkte Effekte auf Immunzellen beobachtet werden, postulieren zahlreiche in vivo Studien nicht nur einen direkten, sondern auch indirekten Einfluss von Opioiden auf die Immunfunktion über das zentrale Nervensystem [5, 22, 33, 37, 38, 52, 72, 75, 78]. Über zentrale Opioidrezeptoren werden insbesondere die lymphozytäre Funktionen, wie die NK-Zell Aktivität (Natürliche Killerzellen) und Lymphozytenproliferation, aber auch die zelluläre und humorale Immunreaktivität beeinflusst [75]. Im Vergleich zu anderen Opioidanalgetika sind die immunsuppressiven Effekte von Morphin bislang am besten untersucht worden [33, 38, 58, 75].

Überwiegend μ - agonistisch wirkende Opioide wie Morphin inhibieren die Funktion von mononukleären Zellen [5, 75]. Solche Hemmung ist durch Naloxon antagonisierbar [75]. Es konnte in Rezeptorbindungsstudien gezeigt werden, dass Opioidrezeptoren vom μ - Subtyp auf Monozyten, Granulozyten und Gefäßendothelzellen sich von zentralnervösen μ - Rezeptoren unterscheiden und eine im Vergleich höhere Selektivität für Morphin aufweisen [5].

Indirekte immunologische Wirkungen von Opioiden kommen durch Bindung an zentralnervöse Opioidrezeptoren zustande [33, 37, 75]. Perioperativ wird durch adäquate Analgesie eine Stressabschirmung erreicht und dadurch die Freisetzung von Katecholaminen und Glukokortikoiden nach Stimulation der HPA - Achse (Hypothalamus - Hypophyse - Nebennieren) reduziert. Zusätzlich beeinflussen Opioide, die an zentrale μ - Rezeptoren binden, durch neuronale Signaltransduktion via sympathisches Nervensystem Leukozyten in lymphatischen Organen [33]. In deutlich höheren Dosierungen stimulieren μ - Rezeptoragonisten direkt die HPA - Achse [37]. Vorliegende Studien beschränken sich auf T - Lymphozyten und Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) [33, 37, 75].

Bislang ist unter den Opioiden die immunmodulatorische Wirkung von Morphin am ausführlichsten in zahlreichen in vitro und in vivo Studien untersucht. Es gilt als ge-

sichert, dass Morphin Funktionen der Makrophagen, Monozyten, NK-Zellen und T-Zellen hemmt. Morphin kann die Lymphozytenproliferation einschränken und die Aktivierung des programmierten Zelltodes von Makrophagen und Lymphozyten induzieren [5, 15, 33, 37, 38, 75]. Für die synthetischen Opioide wie Fentanyl, Remifentanyl oder Sufentanyl steht bislang nur eine geringere Anzahl von Untersuchungen zur Verfügung. Diese Opioide haben möglicherweise einen geringeren Einfluss auf die Immunreaktivität der einzelnen Immunzellen [5, 15, 22, 38, 48, 52, 75].

2.3.1. Fentanyl

Es gibt keine Hinweise, dass Fentanyl direkt mit Leukozyten interagiert. In Bindungsstudien war keine Affinität von Fentanyl mit μ - Rezeptoren auf Monozyten, Granulozyten und Gefäßendothel nachweisbar [5]. Eine in vitro Studie hat gezeigt, dass Fentanyl keinen direkten Einfluss auf die Expression verschiedener Oberflächmoleküle von Monozyten ausübt und auch in supraklinischen Dosierungen oxidativer Burst und Phagozytoseaktivität von Monozyten unbeeinflusst bleiben [38]. Dabei wurde allerdings die HLA-DR Expression nicht bestimmt.

Untersuchungen von Fentanyl auf Lymphozyten beschränken sich auf die Zellzahl im peripheren Blut, die im Tiermodell unter Fentanyl abnimmt [15] und die Mitogenstimulierte Proliferation von Lymphozyten, die durch Fentanyl dosisabhängig supprimierbar ist [21]. Untersuchungen zu TH1/TH2 Shift liegen nicht vor.

Das postoperative Zytokinmuster nach CABG Operationen war in einer Untersuchung nicht durch die Höhe der Fentanyl dosierung zu beeinflussen. Fentanyl wurde in den Dosierungen 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gegen 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ verwendet. Die Patienten der Gruppe mit niedriger Dosierung erhielten zusätzlich die Anlage eines Periduralkatheters zur Bupivacainapplikation. Die gemessenen Parameter IL-6, IL-8, IL-10 und die beiden Akute - Phase - Proteine C-reaktives Protein (CRP) und Serum Amyloid P blieben ohne signifikante Gruppenunterschiede [7].

In zwei klinischen Studien wurde eine Verminderung von HLA-DR Antigenen auf Monozyten nach Anästhesieeinleitung unter Verwendung von Fentanyl und Benzodiazepinen gemessen. Die Veränderungen erscheinen im Vergleich mit der folgenden operativ bedingten Suppression als marginal [20, 36].

2.3.2. Remifentanil

Zur direkten Interaktion von Remifentanil mit Monozyten oder μ - Rezeptoren auf Monozyten liegen keine Untersuchungen vor. Ebenso fehlen Untersuchungen zur zellulären Immunfunktion wie der HLA-DR Expression. Immunologische Studien beschränken sich auf die Proliferation von Lymphozyten, die von Remifentanil vergleichbar mit Fentanyl supprimiert werden kann [21, 52].

3. FRAGESTELLUNG

Chirurgische Eingriffe führen zu einer Abnahme der HLA-DR Expression in der frühen postoperativen Phase und können das Risiko, postoperativ eine Infektion zu entwickeln begünstigen. Im Besonderen herzchirurgische Eingriffe führen unter Verwendung der HLM zu einer exzessiven systemischen Entzündungsreaktion, die mit einer unbalancierten Zytokinausschüttung einhergehen kann. Diese kann die zellvermittelte Immunreaktion postoperativ im Sinne einer Dysbalance wesentlich beeinflussen und die Entwicklung postoperativer nosokmialer Infektionen begünstigen. Bisläng gibt es keine klinischen Studien, die den Einfluss der Opiode Fentanyl versus Remifentanil im Hinblick auf die zellvermittelte Immunreaktivität, im Besonderen die HLA-DR Expression untersucht haben bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Verwendung der HLM unterziehen.

- Das primäre Ziel der Studie war, festzustellen, ob sich die Expression von HLA-DR Antigenen auf Monozyten und die Freisetzung von TNF- α aus Vollblut nach Stimulation mit bakteriellem Lipopolysaccharid im postoperativen Verlauf zwischen den beiden Opioiden Fentanyl und Remifentanil unterscheiden.

- Das sekundäre Ziel der Studie war, die klinische Relevanz der immunologischen Veränderungen hinsichtlich der postoperativen Infektionsrate, der intensivmedizinischen Behandlungsdauer und der gesamten stationären Behandlungsdauer zu untersuchen.

4. PATIENTEN UND METHODEN

4.1. Patientenkollektiv

Alle Untersuchungen fanden in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, mit Genehmigung der zuständigen Ethikkommission (Referenz-Nr.: EK 2025) statt. In diese prospektiv, randomisiert durchgeführte Studie wurden 40 Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Venenbypassoperation (CABG) unter Verwendung einer HLM unterzogen, eingeschlossen. Alle Patienten erhielten zur Evaluation präoperativ eine Röntgenthorax Übersichtsaufnahme, einen Lungenfunktionstest, ein EKG und eine Blutgasanalyse, sowie eine Untersuchung der laborchemischen Parameter Blutbild, CRP und Gerinnung.

4.1.1. Einschluss- und Ausschlußkriterien

Die Einschlusskriterien umfassten Patienten älter als 18 Jahre mit einer koronaren Dreifäßerkrankung, einer stabilen Angina Pectoris, einer präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von mehr als 40% und einem linksventrikulärem enddiastolischem Druck unter 17 mmHg.

Ausschlusskriterien waren neben malignen Vorerkrankungen eine immunsuppressive Therapie des Patienten, alle Zeichen einer bestehenden Infektion (Leukozyten > 12.000/ μ l, Temperatur > 38°C, CRP > 5 mg/dl), Leberinsuffizienzzeichen (> Child B) und Off - Pump - Operationen. Auch Patienten mit einem erhöhten Katecholaminbedarf (Noradrenalin > 0,15 μ g/kg/min, Dopamin > 10 μ g/kg/min), massiver Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (mehr als 4 allogenen Transfusionen) und einer Re-thorakotomie wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit einer schweren chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und Asthma Bronchiale wurden ebenfalls nicht in die Studie mit einbezogen.

4.2. Anästhesie

4.2.1. Prämedikation

Alle Patienten erhielten am Vorabend 1 mg Flunitrazepam p.o. und am Tag der Operation 30 Minuten vor Erreichen des Einleitungsraumes 0,1 mg Midazolam p.o. [6].

4.2.2. Narkoseeinleitung

Vor Einleitung der Narkose erhielten alle Patienten einen peripheren venösen Zugang. Danach wurde 7 - 10 ml/kg Vollelektrolytlösung appliziert. Die Einleitung der Narkose erfolgte bei allen Patienten mit Midazolam (1 - 4 mg), Fentanyl (4 - 7 µg/kg KG), Etomidate (0,15 - 0,30 mg/kgKG) und Pancuroniumbromid (0,10 - 0,15 mg/kgKG) zur Muskelrelaxation [6].

4.2.3. Studienprotokoll

4.2.3.1. Intraoperatives Protokoll

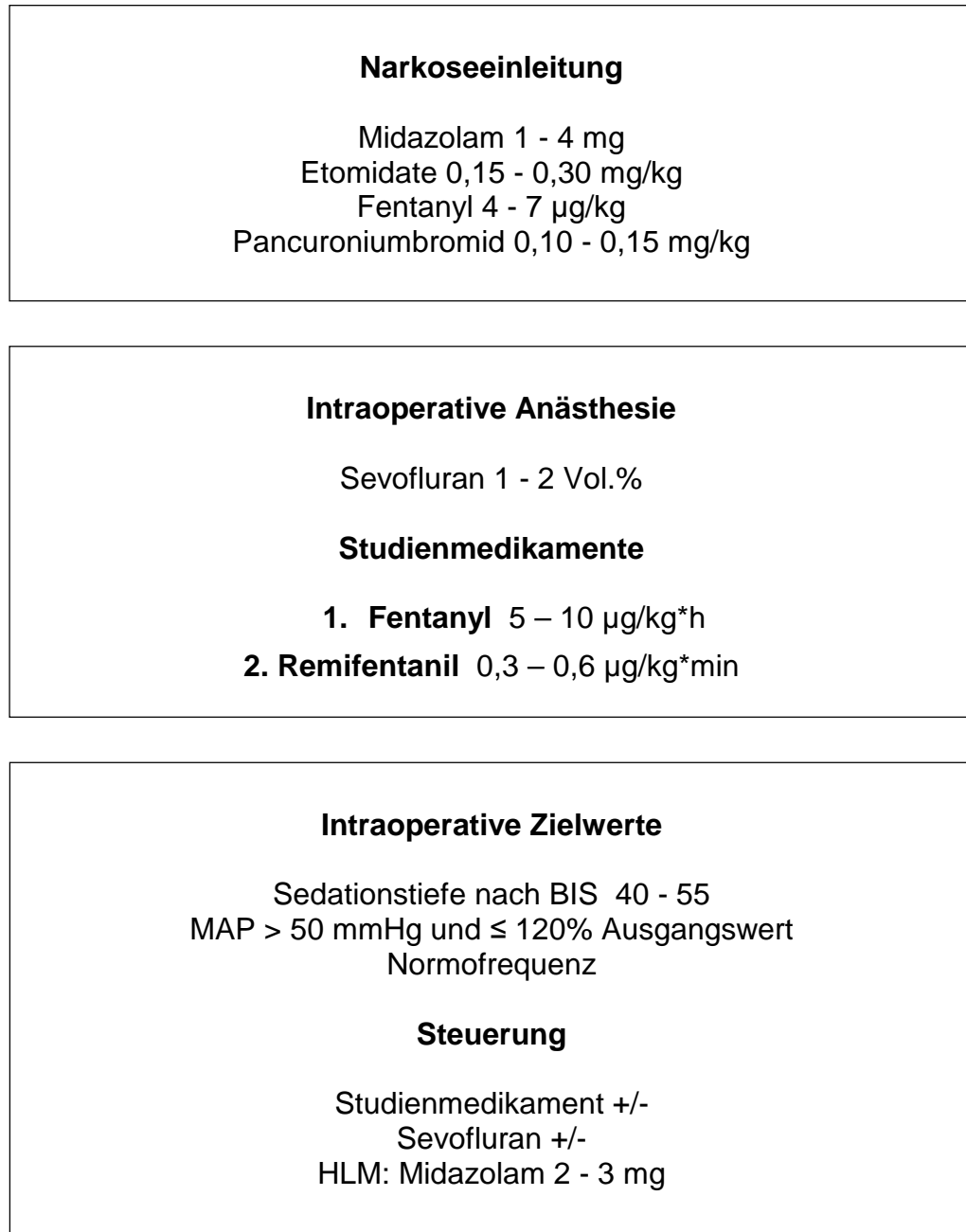


Abb. 3: Intraoperatives Protokoll

Zur Objektivierung der Anästhesietiefe wurde ein Bispectral Index Monitor System (BIS) verwendet (Aspect Medical Systems, Newton USA, Modell A-2000) [34]. Der Zielwert lag intraoperativ bei 40 – 55%.

Intraoperativ wurden folgende Messzeitpunkte zur Dokumentation von BIS und den Vitalparametern Herzfrequenz (HF), arterieller Mitteldruck (MAP), zentralvenöser Druck (ZVD), Blutgasanalyse (BGA) mit Sauerstoffsättigung und pH - Wert festgelegt:

- vor Einleitung der Narkose
- nach Hautschnitt
- nach Sternotomie
- vor Etablierung der Perfusion durch die HLM
- während der Ischämiephase
- nach Beendigung der Ischämiephase
- nach Beendigung der Perfusion durch die HLM
- nach Sternumverschluss
- nach Hautnaht

Die mechanische Ventilation erfolgte druckbegrenzt und kapnographisch adaptiert (endtidal pCO_2 32 - 34 mmHg) mit einem Tidalvolumen von 6 ml / kg. Ein positiver endexpiratorischer Atemdruck (PEEP) von 5 cm H_2O wurde standardisiert appliziert. Die Normoventilation wurde mittels arterieller Blutgasanalysen verifiziert. Die Radialarterie wurde gemäß klinischer Routine zum invasiven hämodynamischen Monitoring vor Narkoseeinleitung kanüliert. Zur kontinuierlichen Messung des zentral venösen Druckes erfolgte in Narkose das Legen eines mehrlumigen zentralen Venenkatheters in die V. jugularis interna. Zur Messung der Körpertemperatur wurde ein Foley-Katheter mit wärmeempfindlichen Widerstand („thermistor-tip“) verwendet (Tyco Healthcare, Neustadt, Deutschland). In Übereinstimmung mit den klinikinterenen Standards erfolgte, wenn notwendig, die Gabe von Dopamin und Glyceroltrinitrat während der Entwöhnung von der Herz - Lungen - Maschine. Zur Aufrechterhaltung eines Hämatokrits zwischen 23 - 24% während der extrakorporalen Zirkulation wurde mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten therapiert. Zur Detektion einer eventuell auftretenden intraoperativen, myokardialen Ischämie wurde eine automatisierte 3-Kanal (II, aVI, V5) ST-Segmentanalyse verwendet. Perioperative EKG - Veränderungen wurden dann als Ischämie gewertet, wenn es zu einer für mindestens 2 Minuten persistierenden ST Streckensenkung > 1 mV oder eine ST Streckenhebung > 2 mV 60

ms nach dem J-Punkt kam. Die Verwendung der transösophagealen Echokardiographie erfolgte gemäß den klinkinternen Standards [6].

Der normotherme kardiopulmonale Bypass wurde nichtpulsatil mittels Zentrifugalpumpen (Radialpumpe Typ Jostra Rotaflow[®], Fa. Jostra, Hirlingen, Deutschland) und Kapillarmembranoxygenatoren (Hohlfaser Oxygenator Typ Jostra Quatrox[®]D, Fa. Jostra, Hirlingen, Deutschland) durchgeführt. Die Füllung der Herz - Lungen - Maschine vor dem Anschluss an die großen Gefäße des Patienten erfolgte mit einem Primingvolumen von ca. 1500 ml. Dieses bestand aus 800 ml Vollelektrolytlösung, 500 ml Hydroxyethylstärke 10%, 250 ml Mannitol 10%, 1000 mg Methylprednisolon und 5000 IE Heparin. Vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation erhielten alle Patienten eine Vollheparinisierung (300 - 500 IE/kg Heparin) und mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine 50.000 KIU/kg Aprotinin, um eine ACT (activated clotting time) von über 400 Sekunden zu erzielen. Es wurde eine Flussrate von über 2,5 l/min*m² und ein MAP > 50 mmHg angestrebt. Die Blutkardioplegie erfolgte in Form der intermittierenden Warmblutkardioplegie nach Calafiore [39]. Hierbei werden unmittelbar nach Klemmung der Aorta initial über 2 Minuten eine 20 mmol/l Kaliumchloridlösung (160 ml/h) über Perfusor sowie ein Kaliumbolus von 3 ml unter Druckkontrolle (< 230 mmHg) in die Aortenwurzel injiziert. Zur Aufrechterhaltung der Plegie wird Kalium alle 15 - 20 Minuten mit 60 ml/h für 2 Minuten in die Aortenwurzel infundiert [39]. Das Heparin wurde anschließend mit Protamin antagonisiert, um eine ACT von 120 Sekunden zu erreichen.

Alle Patienten wurden intraoperativ mit DDD Schrittmacherelektroden versehen, damit eventuell intra- und postoperativ auftretende Bradykardien kontrolliert und therapiert werden konnten.

4.2.3.2. Postoperatives Protokoll

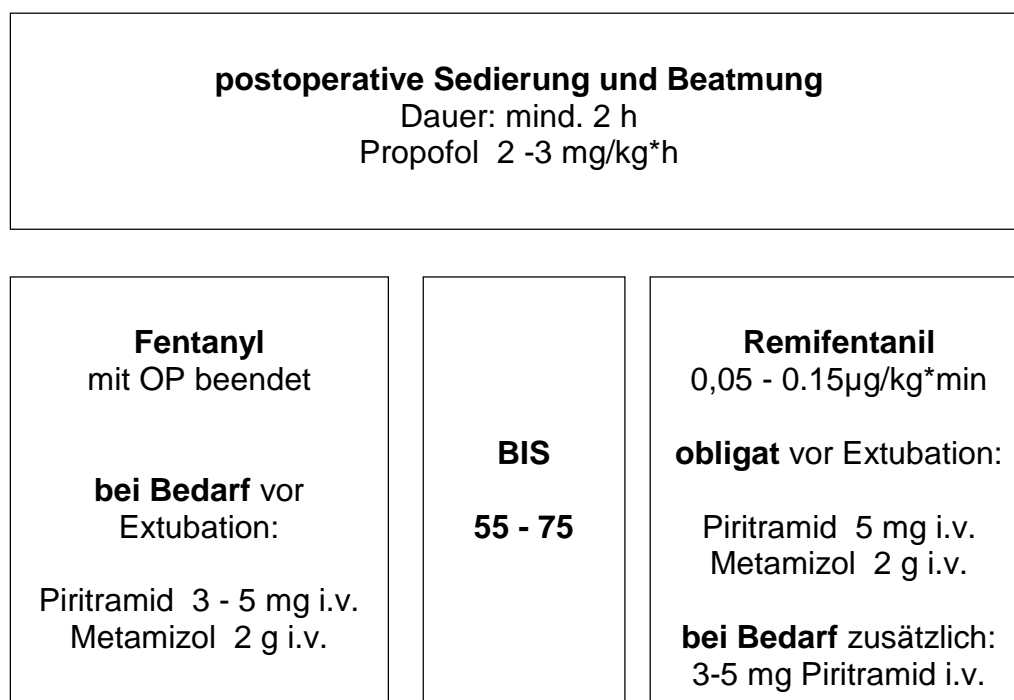


Abb. 4: Postoperatives Protokoll

Alle Patienten wurden sediert, intubiert und beatmet auf die operative Intensivstation verlegt. Die Patienten wurden entsprechend Studienprotokoll mindestens 2 Stunden sediert und nachbeatmet. Der BIS Zielwert lag während dieser Zeit bei 55 - 75.

Gruppe Fentanyl

Die Patienten erhielten Propofol in der Dosierung von 2 - 3 mg/kg*h, die 30 min vor geplanter Extubation beendet wurde. Zur postoperativen Analgesie war die Gabe von Piritramid 3 - 5 mg i.v. und von Metamizol 2 g i.v. möglich. Die Entscheidung über die Verwendung lag beim behandelnden Anästhesisten.

Gruppe Remifentanil

Die Verwendung von Propofol war identisch zur Gruppe Fentanyl. Zusätzlich erhielten die Patienten Remifentanil in der Dosierung 0,05 - 0,15 µg/kg*min für die Dauer von mindestens zwei Stunden. Die Anwendung von Piritramid als Bolus von 5 mg und Metamizol als Kurzinfusion in der Dosierung 1 g war in der Gruppe Remifentanil 30

Minuten vor Extubation obligat. Bei Bedarf konnte Piritramid 3 - 5 mg i.v. zusätzlich verwendet werden.

Die Entwöhnung von der mechanischen Beatmung konnte stattfinden, wenn der Patient normotherm und hämodynamisch stabil war bei nur geringen Blutverlusten über die Thoraxdrainagen (< 100 ml/h). Der Patient wurde extubiert bei adäquater Aufwachreaktion und Erfüllung der Extubationskriterien [23].

Intensivstationäres Monitoring

HF, MAP, ZVD und Temperatur wurden kontinuierlich gemessen. Dokumentation der Messwerte fand bei der Aufnahme auf die anästhesiologische Intensivstation (ITS) und dann stündlich statt. Blutgasanalysen fanden zu den gleichen Zeitpunkten statt. Ein 12 - Kanal -EKG wurde bei intensivstationärer Aufnahme und am ersten und zweiten postoperativen Tag geschrieben.

Die Zeit von Ende der OP (Verschluss der Hautnaht) bis zur Extubation wurde dokumentiert, ebenso die erhobenen Scores APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [66] und SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) [69] sowie die intensivmedizinische Behandlungsdauer. Zur Einschätzung der postoperativen Analgesie wurde die visuelle Analogskala 10 (VAS) verwendet. Dabei bedeutet VAS 0 Schmerzfreiheit, VAS 10 maximale, unerträgliche Schmerzen. Der VAS - Score wurde postoperativ nach 2, 4, 6 und 12 Stunden erhoben [55]. Die intensivstationäre Behandlungsdauer beinhaltete ITS plus IMCU (Intermediated care unit).

4.2.4. Postoperative Komplikationen

SIRS (systemic inflammatory response syndrome)

Ein SIRS ist definiert durch Veränderungen der klinischen Parameter Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytenzahl [32]. Es liegt eine generalisierte inflammatorische Reaktion zugrunde, die eine unbalancierte Ausschüttung pro- und antiinflammatorischer Zytokine beinhaltet und durch verschiedene Stimuli ausgelöst

werden kann. Dazu gehören Traumata und nichtinfektiöse Entzündungen [32]. In der Herzchirurgie ist zusätzlich die Verwendung der HLM von Bedeutung [31].

Entsprechend der Definition wurde ein SIRS angenommen, wenn zwei oder mehr der folgenden Symptome bestanden [32]:

- Körpertemperatur > 38°C oder < 36°C
- HF > 90/min
- Atemfrequenz > 20/min oder PaCO₂ < 32 mmHg
- Leukozyten > 12.000/μl oder < 4.000/μl oder > 10% unreife Formen (stabförmige Granulozyten).

Postoperative Infektionen

Die Diagnose von postoperativen Infektionen wurde entsprechend Kriterien des Centre for Disease Control and Prevention (CDC) für nosokomiale Infektionen gestellt [49]. Klinische Befunde und Ergebnisse der Labormedizin waren die Grundlage zur Diagnosestellung. Zusammengefasst galt zusätzlich:

postoperative Wundinfektionen:

- Infektion an der Inzisionsstelle innerhalb von 30 Tagen nach Operation und zusätzlich eines der folgenden Kriterien:
- eitrige Sekretion
- kultureller Nachweis von Erregern
- Entzündungszeichen
- Diagnose des behandelnden Arztes

Waren Haut und subkutanes Gewebe betroffen, galt die Wundinfektion als oberflächlich. Waren Faszie und Muskelgewebe betroffen, wurde die Diagnose einer tiefen Wundinfektion gestellt.

Postoperative Pneumonie:

- Ein Röntgenthorax Befund mit typischen pneumonischen Infiltraten und folgende Kriterien:

- Leukozytose $> 12.000/\mu\text{l}$ oder Leukopenie $< 4.000/\mu\text{l}$ und/oder Fieber $> 38^\circ\text{C}$ und/oder Verwirrtheit ohne andere Ursache und mindestens zwei der folgenden Kriterien:
 - neues Auftreten von purulentem Sputum oder Trachealsekret
 - neuer zunehmender Husten, Dyspnoe oder Tachypnoe
 - typische Auskultationsbefunde
 - erhöhter Sauerstoffbedarf

Harnwegsinfekt:

- Fieber $> 38^\circ\text{C}$, Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz, Dysurie oder suprapubische Missempfindungen und zusätzlich:
 - positive Urinkultur mit mindestens 10^5 Kolonien je ml Urin und maximal 2 Spezies von Mikroorganismen oder alternativ:
 - positiver Harnteststreifen für Leukozytenesterase oder Nitrit oder Pyurie oder Gramfärbung mit Nachweis von Mikroorganismen oder zwei Urinkulturen mit gleichem Uropathogen mit $> 10^2$ Kolonien je ml Katheterurin oder $< 10^5$ einzelne Uropathogene bei antimikrobieller Therapie oder Diagnose des behandelnden Arztes.

Komplikationen durch Organdysfunktionen wurden dem Klinikstandard entsprechend diagnostiziert und behandelt [26].

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden als signifikant eingestuft, wenn der MAP 20% unter den Ausgangswert sank, eine Bradykardie mit einer HF unter 50/min oder eine Tachyarrhythmie auftrat.

Die Diagnose von Herzrhythmusstörungen und neu aufgetretenen Ischämien und Myokardinfarkt beruhte auf internationalen Richtlinien [18, 26, 79]. Zur Diagnose eines akuten Myokardinfarkts musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein [60]:

- ST - Hebungen $\geq 0,1$ mV in mindestens 2 zusammenhängenden Extremitätenableitungen
- ST - Hebungen $\geq 0,2$ mV in mindestens 2 Brustwandableitungen
- neu aufgetretener Linksschenkelblock und infarkttypische (nitrorefraktäre) Angina pectoris
- CK-MB erhöht und 8 - 10% der Gesamt - CK (> 100 U/l)

- ggf. Troponin erhöht

Respiratorische Ereignisse wurden als signifikant eingestuft wenn die Atemfrequenz nach der Extubation unter 8/min absank oder über 35/min anstieg.

Eine Komplikation durch postoperative Blutung wurde festgestellt, wenn entweder eine Bluttransfusion von mehr als vier Erythrozytenkonzentraten oder eine chirurgische Revision notwendig wurde [73].

4.3. Labor

4.3.1. Entnahme der Blutproben

- vor Einleitung der Anästhesie
- 2 h nach Operation
- 6 h nach Operation
- 12 h nach Operation
- 1. postoperativer Tag (24 h nach Operationsbeginn)
- 2. postoperativer Tag (48 h nach Operationsbeginn)

Die Weiterverarbeitung der Blutproben erfolgte immer im Anschluss an die Blutentnahme.

4.3.2. Quantifizierung der monozytären HLA-DR Expression

- 50 µl EDTA - Vollblut wurden 20 µl Antikörpergemisch zugesetzt. Das Antikörpergemisch bestand aus monoklonalen anti - HLA-DR Antikörper, die mit Phycoerythrin konjugiert waren, und anti - CD14 - Antikörper, die mit Peridin Chlorophyll (PerCP - Cy 5.5) konjugiert waren (Quantibrite™, Becton Dickinson Biosciences, San Jose, USA). Folgende Arbeitsschritte schlossen sich an:
 - Vortexen
 - 30 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln
 - Vortexen
 - Zugabe von 500 µl FACS - Lyselösung (Becton Dickinson)

- 15 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln
- Zentrifugation bei 250 g für 5 Minuten
- Überstand auf ein Restvolumen von etwa 100 µl absaugen
- Vortexen
- Zugabe von 1 ml FACS Puffer (4°C)
- Zentrifugation bei 250 g für 5 Minuten
- Überstand auf ein Restvolumen von etwa 100 µl absaugen
- Probe messbereit

Eine Lagerung der Proben über Nacht im Kühlschrank bei 4°C war möglich.

Durchflusszytometrie (fluorescence-activated cell sorter, FACS)

Die Messung erfolgte durch das Labor des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité an einem FACS - Calibur - Zytometer (Becton Dickinson). Die Monozyten werden dabei durchflusszytometrisch durch Bestimmung der CD14 exprimierenden Leukozyten quantifiziert. Das Prinzip der HLA-DR Quantifizierung auf Monozyten beruht auf der Generierung einer Eichkurve mittels Quantibrite™ PE - Beads (PE: Phycoerythrin) und der Färbung von HLA-DR Antigenen mit anti - HLA-DR Antikörpern, die in einem Verhältnis 1:1 mit PE - Molekülen konjugiert sind. Die Quantibrite™ PE - Beads sind in definierten Mengen an PE - Molekülen markiert und werden mit den gleichen Geräteeinstellungen gemessen wie die Monozyten. Die Fluoreszenzintensitäten der Beads werden gegen eine definierte Menge an PE - Molekülen pro Bead aufgetragen und erlauben so eine Normierung und die Übertragung der Fluoreszenzintensitäten der HLA-DR Messung in PE - Moleküle je Monozyt. Die Berechnung der Moleküle je Zelle erfolgte mit „QuantiCalc“ Software (Becton Dickinson) [56]. Der Interassay - Variationskoeffizient liegt bei einer Untersuchung unter 4%, wenn die Messungen im gleichen Labor durchgeführt werden [12].

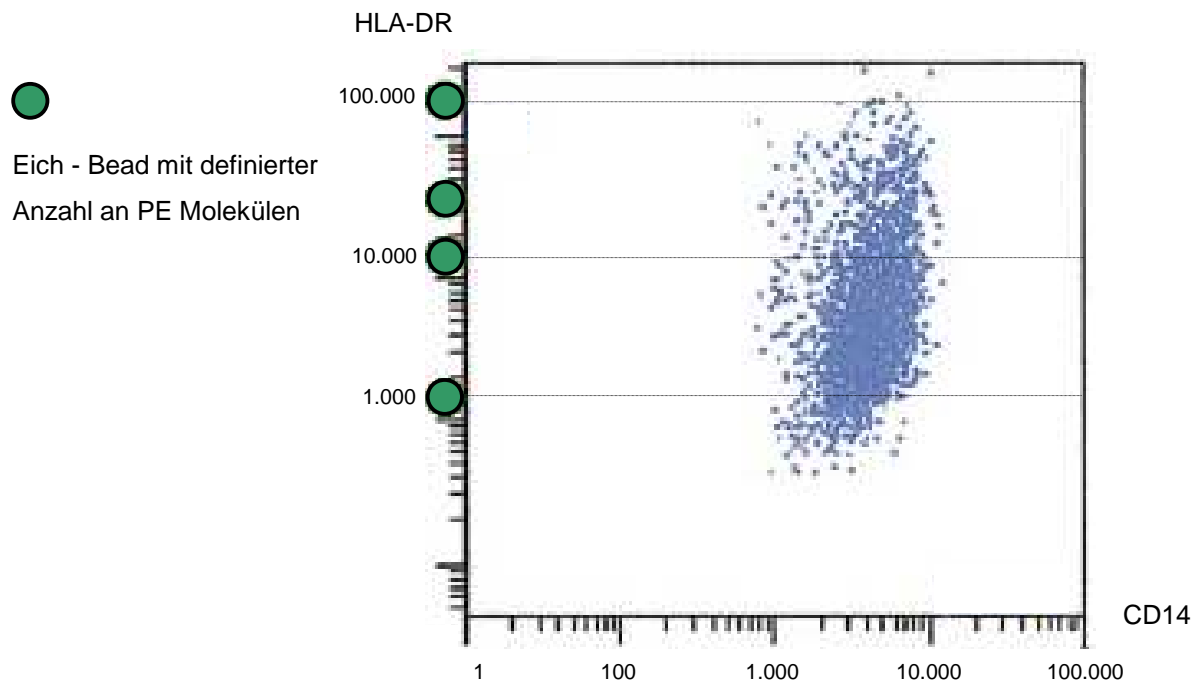


Abb. 5: Streudiagramm CD14⁺ Leukozyten (Monozyten) / HLA-DR Expression [61]

4.3.3. Ex vivo TNF- α Sekretion aus Vollblut nach Stimulation mit bakteriellem LPS

500 ml standardisierte Stimulationslösung mit lyophilisiertem LPS (500 pg/ml) wurden mit 50 ml heparinisiertem Vollblut gemischt und anschließend 4 Stunden bei 37°C inkubiert (ex vivo Stimulation Kit, Milenia Biotec). Es wurden pyrogenfreie Gefäße und Pipettenspitzen verwendet. Nach der Inkubation wurde der Ansatz gemischt und 5 Minuten bei 1000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und bis zur Messung bei -80°C gelagert. Die Bestimmung von TNF- α erfolgte für alle Proben im Block mit Immulite™ durch das Labor des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité [40, 57]. Der Interassay - Variationskoeffizient liegt unter 20% [61].

4.4. Statistik

Die Daten sind dargestellt als Mediane, 25. und 75. Perzentile, in den Diagrammen zusätzlich die 5. und 95. Perzentile. Zur statistischen Auswertung wurde der Mann - Whitney - U - Test verwendet, bei nominal skalierten Daten der Chi - Quadrat - Test oder der Exakte Test nach Fisher - Yates, wenn die erwartete Häufigkeit einer Gruppe kleiner 5 war. Mittels Wilcoxon - Test wurden Intragruppenvergleiche der einzelnen Verlaufsparemtern gerechnet. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen. Software für die Analyse war SPSS 12.0 für Windows.

5. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden vierzig Patienten in die Studie eingeschlossen. Nachträglich wurden drei Patienten aus der Datenanalyse ausgeschlossen, weil sie während des Operationsverlaufs ein zweites Mal an die HLM angeschlossen werden mussten. Es waren ein Patient der Gruppe Fentanyl und zwei Patienten der Gruppe Remifentanyl. Damit wurden die Daten von 19 Patienten der Gruppe Fentanyl und 18 Patienten der Gruppe Remifentanyl ausgewertet.

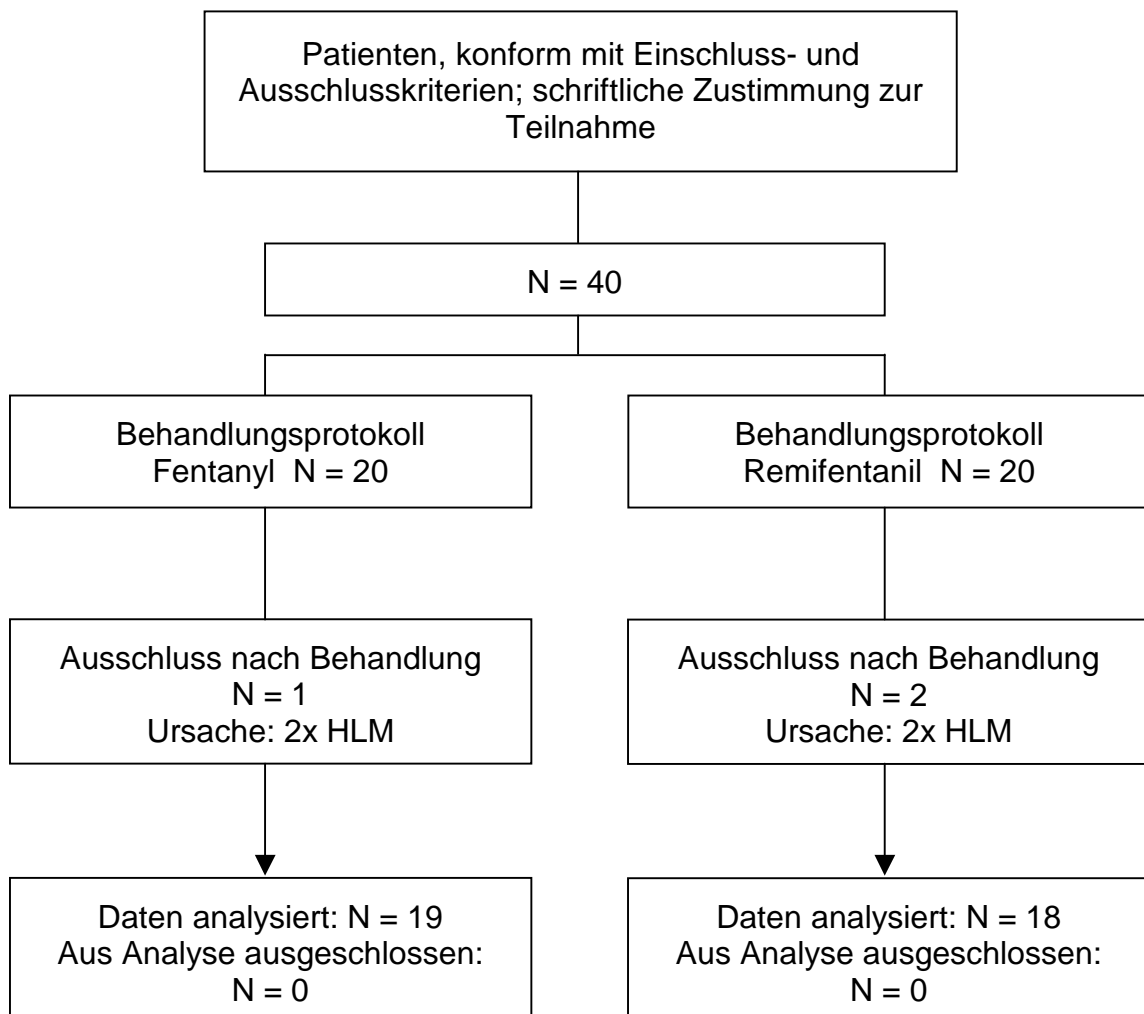


Abb. 6: Randomisierung der Patienten

5.1. Basischarakteristika und Nebenerkrankungen

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Basischarakteristika und Nebenerkrankungen.

	Fentanyl (N = 19)	Remifentanyl (N = 18)
Alter [Jahre]	65 (61 - 73)	67 (63 - 70)
BMI [kg/m ²]	25,7 (22,7 - 32,0)	26,5 (20,6 - 32,9)
Geschlecht (w/m)	2/16	3/16
KHK	19	18
LVEF [%]	50 (48 - 60)	53 (49 - 61)
Myokardinfarkt	7	9
Arterielle Hypertension	19	18
COPD	2	1
Diabetes mellitus	8	5
Raucher (ehemaliger)	1 (6)	1 (4)
Adipositas	9	11
ASA - Score	3	3

* Median (25. und 75. Perzentile), gilt für alle folgende Darstellungen

Tab. 1: Basisdaten

5.2. Intraoperativer Verlauf

Der intraoperative Verlauf war ohne signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

	Fentanyl (N = 19)	Remifentanyl (N = 18)
Operationsdauer [min]	180 (165 - 195)	185 (160 - 200)
HLM - Dauer [min]	72 (59 - 93)	83 (62 - 90)
Ischämiezeit [min]	39 (35 - 50)	51 (34 - 58)

Tab. 2: Intraoperative Daten

5.3. Postoperative Analgosedierung

In der Gruppe Remifentanil war der Piritramidverbrauch während der ersten 24 Stunden postoperativ signifikant höher als in der Gruppe Fentanyl.

	Fentanyl (N = 19)	Remifentanil (N = 18)
Propofol kum [mg]	446 (340 - 694)	312 (270 - 562)
Propofol [mg/kg*h]	1,4 (1,1 - 2,1)	1,3 (1,1 - 2,9)
Piritramid [mg]^	8 (5 - 12)*	21 (17 - 28)*
Metamizol [g]^	2,0 (1,7 - 2,0)	3,0 (2,0 - 3,5)
^ 24h postoperativ		*p < 0,001

Tab. 3: Postoperative Analgosedierung

5.4. Sedationstiefe (BIS) und Vitalparameter im Verlauf

Die Tiefe der Narkose bewegte sich während der Operation in beiden Gruppen im unteren Zielbereich nach BIS, der festgelegt war auf 40 - 55. Als Beispiel sei der Wert nach Beendigung der HLM genannt. Er betrug für die Gruppe Fentanyl 41,5 und für die Gruppe Remifenanil 43,5 im Median. Die Verläufe der Vitalparameter MAP und HF waren intraoperativ und postoperativ ohne signifikante Gruppenunterschiede.

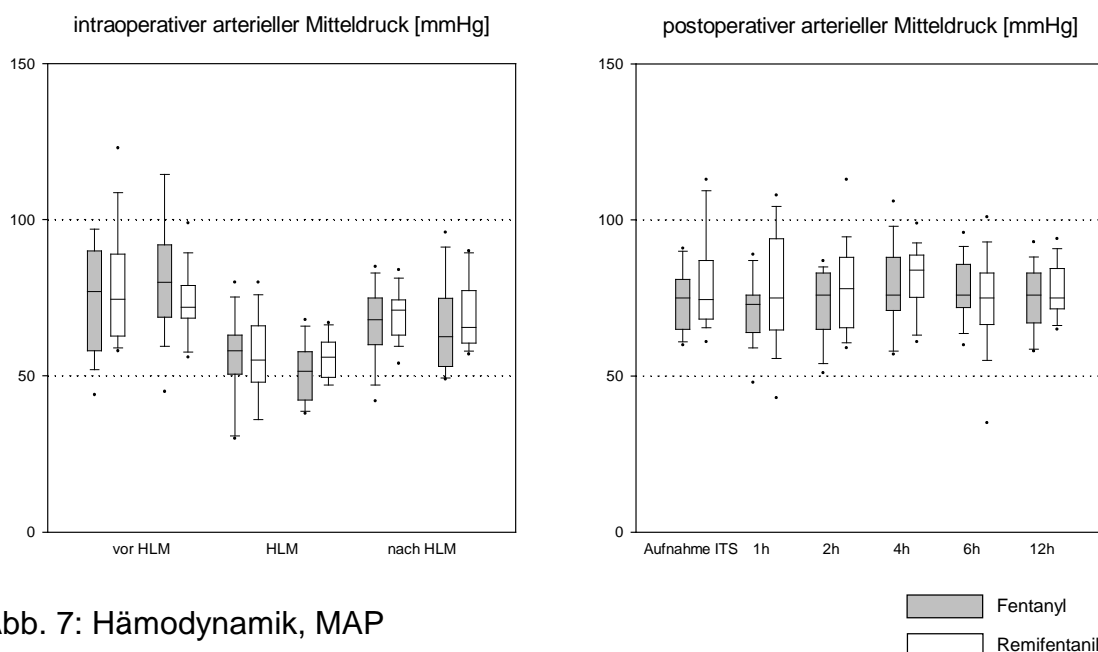


Abb. 7: Hämodynamik, MAP

Fentanyl
 Remifentanil

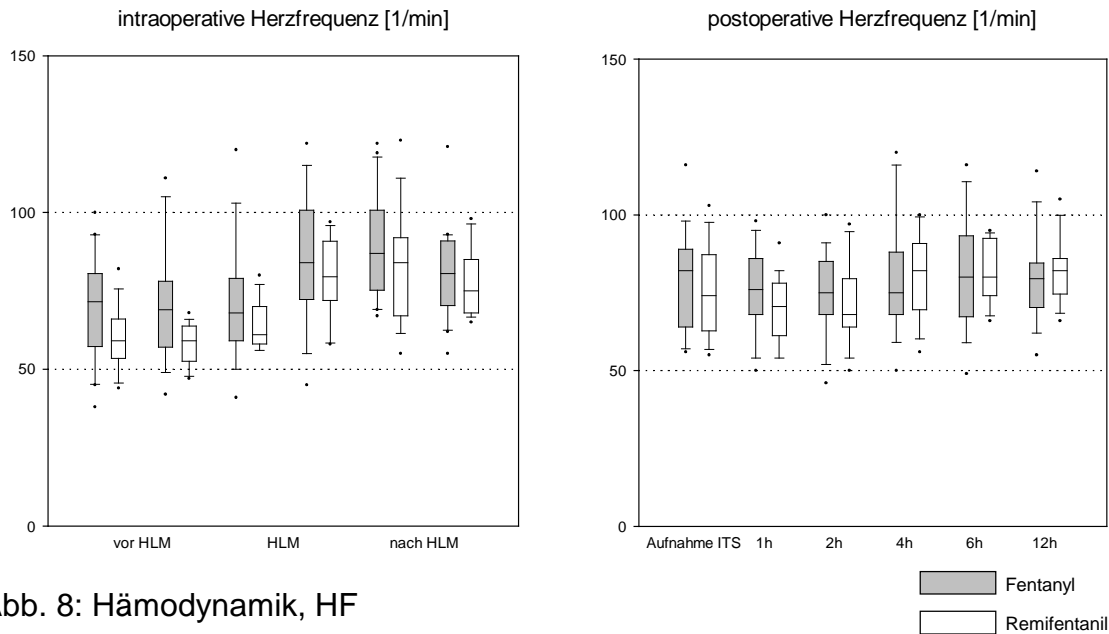


Abb. 8: Hämodynamik, HF

Die gezeigten Zeitpunkte der intraoperativen Messungen sind nach Anästhesieeinleitung, nach Sternotomie, Beginn der HLM, nach Beendigung der Ischämiephase, Ende der HLM und Hautnaht.

5.5. Immunologische Ergebnisse

5.5.1. HLA-DR Expression auf Monozyten

Die Ergebnisse der beiden Studiengruppen unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant voneinander. Die Zahl der HLA-DR Antigene je Monozyt betrug zwei Stunden nach der Operation etwa die Hälfte des Ausgangswertes und fiel im weiteren Verlauf in beiden Gruppen noch weiter ab. Der Status „Immunparalyse“ ist mit einem Mittelwert von 5000 Antigenen je Zelle definiert [56]. Dieser Zustand wurde am ersten Tag nach der Operation von zehn Patienten jeder Gruppe erreicht ($p = 0,858$; Chi - Quadrat - Test). Einen Anstieg am zweiten postoperativen Tag hatten dreizehn der Fentanylpatienten und vierzehn der Remifentanylpatienten ($p = 0,680$; Chi - Quadrat - Test).

Alle postoperativen Werte unterscheiden sich von der präoperativen Messung signifikant ($p \leq 0,001$; Wilcoxon - Test).

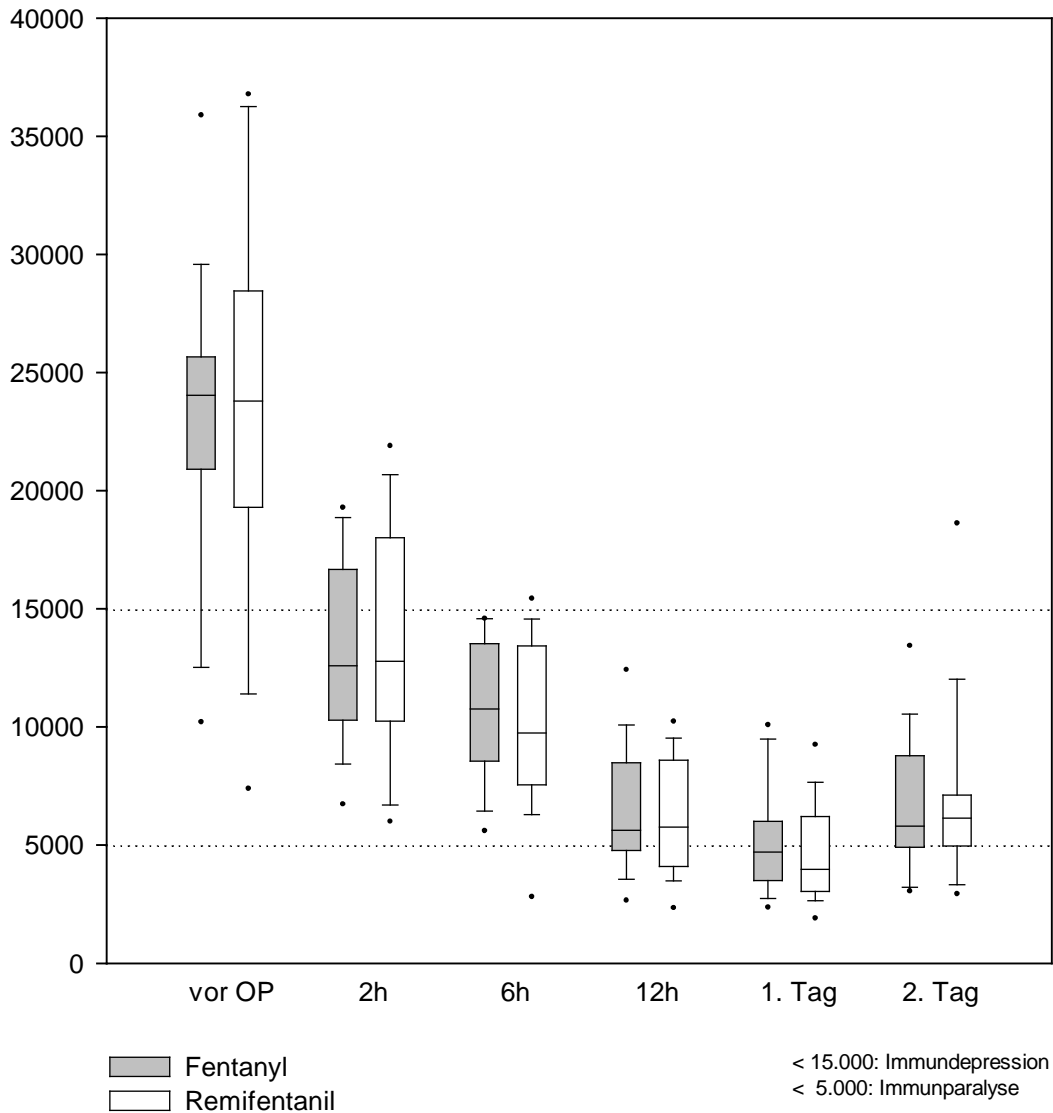


Abb. 9: HLA-DR Expression

5.5.2. Ex vivo TNF- α Sekretion aus Vollblut nach Stimulation mit bakteriellem Lipopolysaccharid

In beiden Gruppen kam es zu einem postoperativen Abfall der TNF- α Sekretion. Die beiden Gruppen unterschieden sich zu den einzelnen Messzeitpunkten nicht. Alle postoperativen Werte unterscheiden sich von den präoperativen Messungen signifikant ($p < 0,05$; Wilcoxon - Test).

Nur in der Gruppe Remifentanyl stieg der Messwert vom 1. zum 2. postoperativen Tag signifikant an ($p = 0,006$).

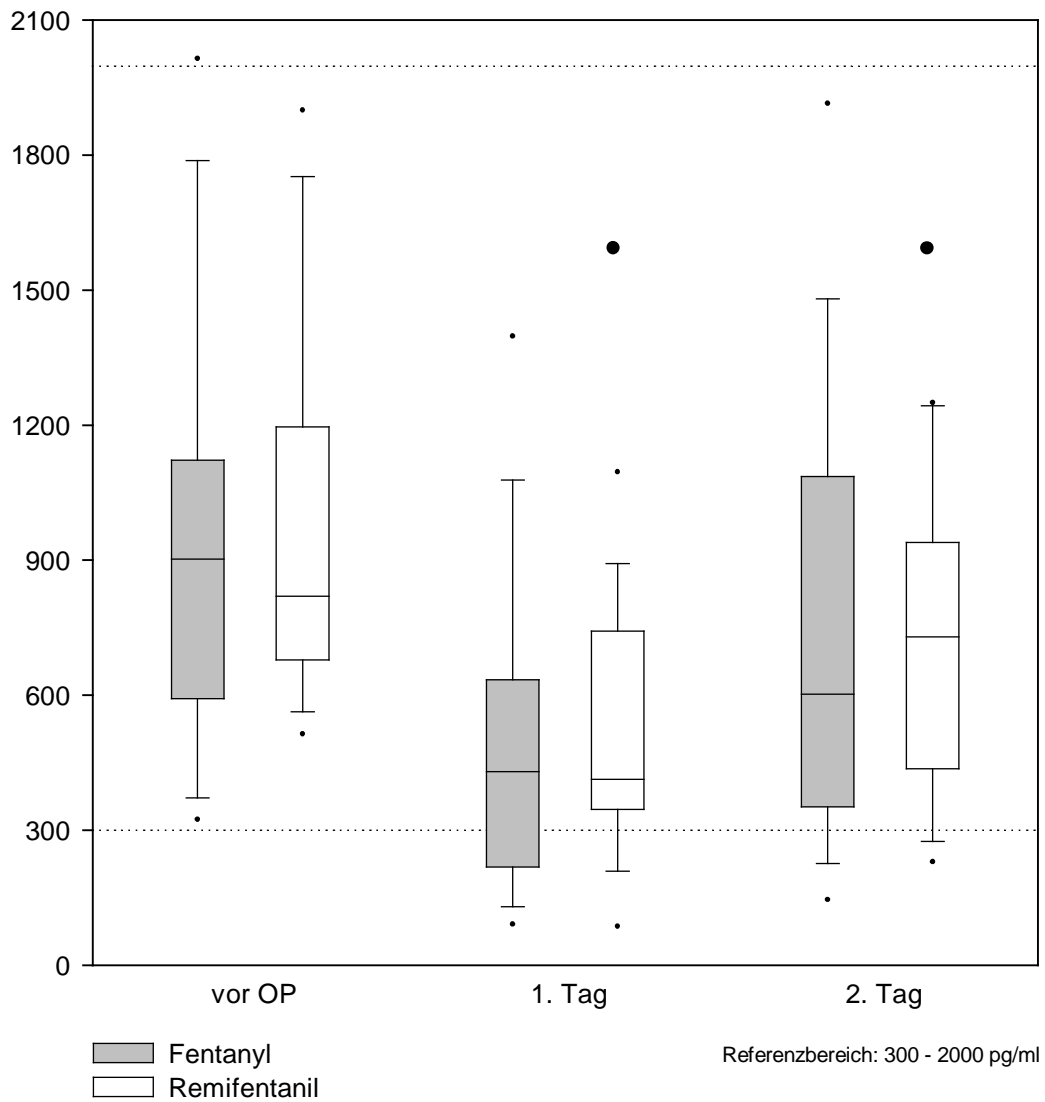


Abb. 10: Stimulierte TNF- α Freisetzung

• $p = 0,006$

5.5.3. Blutbild

Beide Gruppen zeigen einen Anstieg der Leukozyten am ersten und zweiten postoperativen Tag. Die Zahl der Monozyten steigt im Verlauf an.

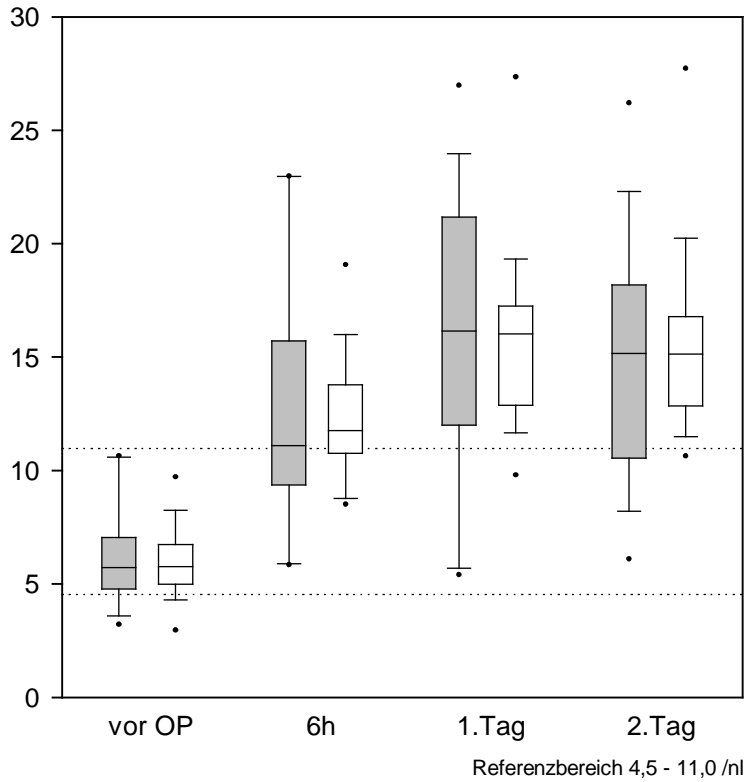


Abb. 11: Leukozyten je nl Vollblut

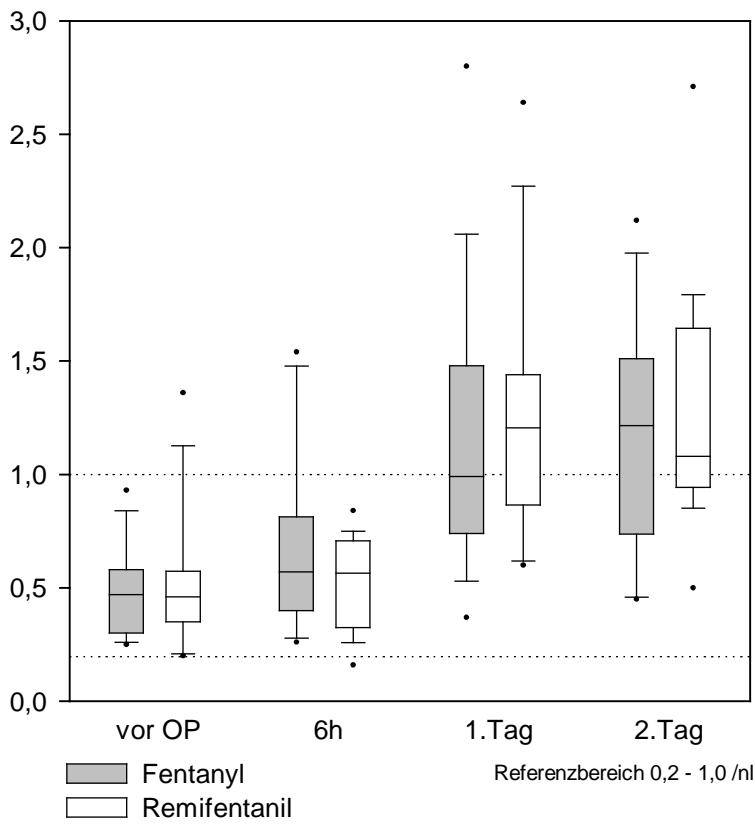


Abb. 12: Monozyten je nl Vollblut

5.6. Postoperativer Verlauf

Die Patienten der Gruppe Fentanyl hatte eine signifikant längere gesamtintensivmedizinischen Behandlungsdauer im Vergleich zur Gruppe Remifentanyl. Hier wurden die Verweildauer auf der anästhesiologischen Intensivstation (ITS) und auf der kardiochirurgischen Wachstation (IMCU) zusammengefasst. In allen anderen Punkten unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

	Fentanyl (N = 19)	Remifentanyl (N = 18)
APACHE II (ITS-Aufnahme)	11 (8 - 16)	11 (9 - 14)
SOFA (nach 24h)	4 (3 - 6)	3 (2 - 5)
Zeit bis Extubation [min]	450 (325 - 680)	405 (243 - 576)
ITS + IMCU [h]	78 (44 - 117)*	46 (42 - 59)*
SIRS	13 (65,3%)	14 (77,8%)
nosokomiale Pneumonie	1	0
Wundinfektion	2	2
antibiotische Therapie	10	7
Zeichen eines MI	3	2
Arrhythmie	11	7
stationäre Behandlung [d]	15 (13 - 20)	15 (11 - 17)
Einjahresmortalität	0 (N = 17)	1 (N = 16)

Daten sind Mediane (25. und 75. Perzentilen) * p=0,016; Mann-Whitney-U

Tab. 4: Postoperativer Verlauf und Komplikationen

6. DISKUSSION

6.1. Studienergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie sind:

1. Unter einer Fentanyl und Remifentanil basierten Analgesie kommt es zu einem vergleichbaren Abfall der monozytären HLA-DR Expression am ersten postoperativen Tag.
2. Die postoperative Stimulierbarkeit der TNF- α Sekretion von Monozyten ist unter Verwendung der beiden Opioide ohne Gruppenunterschied am ersten postoperativen Tag supprimiert, steigt am zweiten postoperativen Tag unter Remifentanil basierter Analgesie signifikant wieder an, nicht dagegen unter Fentanyl.
3. Die Patienten mit Fentanyl basierter Anästhesie haben einen signifikant längeren intensivstationären Aufenthalt als die Patienten mit Remifentanil basierter Anästhesie.

Nach unserem Kenntnisstand prüfte die vorliegende Untersuchung zum ersten Mal den Einfluss der Opioide Fentanyl und Remifentanil auf die monozytäre HLA-DR Expression und die ex vivo TNF- α Sekretion nach LPS - Stimulation im Vollblut bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz - Lungen - Maschine.

6.2. HLA-DR Expression

Am ersten postoperativen Tag konnte in beiden Gruppen ein vergleichbarer signifikanter Abfall der HLA-DR Expression festgestellt werden. Dies ist klinisch relevant, da in beiden Gruppen die HLA DR Expression in Bereiche der Immunparalyse abfiel (< 5000 HLA-DR Antigene je Monozyt).

6.2.1. HLA-DR Expression, experimentelle Studien

Eine Reihe von Einflüssen können die Expression von HLA-DR Antigenen ändern. Lagert man heparinisieretes Vollblut, dann nimmt die Expression von

Oberflächenmolekülen und die Phagozytoseaktivität kurzfristig zu, bei 37°C deutlicher als bei Raumtemperatur [38]. Während längerer Lagerung nimmt HLA-DR Expression auf Monozyten jedoch linear ab, um nach etwa 19 Tagen unter die Nachweisgrenze abzusinken [8]. Einflüsse von HLM und Fentanyl auf Monozytenfunktionen wurden mit isoliert laufender HLM („in vitro“) untersucht [36]. Dabei wurde heparinisiertes Vollblut gesunder Probanden verwendet. Der Beobachtungszeitraum betrug 90 Minuten. Die HLA-DR Expression auf Monozyten nahm in beiden Gruppen zu. Anders als in der Kontrollgruppe verminderte sich nach Zugabe von Fentanyl in klinischer Dosierung der Messwert und stieg zunächst langsamer an. Aber nach 90 Minuten waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen mehr messbar [36]. Remifentanyl wurde in einem vergleichbaren Studiendesign nicht untersucht. Die klinische Bedeutung des Ergebnisses erscheint gering, da es sich um keinen anhaltenden Effekt handelte [36].

6.2.2. HLA-DR Expression, klinische Studien

Die monozytäre HLA-DR Expression nimmt nach großen chirurgischen Eingriffen wie in der Herzchirurgie, der Viszeral- oder Thoraxchirurgie, ab [20, 24, 61, 64, 71, 74]. Das Verhältnis zwischen der HLA-DR Expression und postoperativem Verlauf wird in den bisher publizierten Studien kontrovers diskutiert und ist unklar [11, 43, 47, 61]. Eine Abnahme der HLA-DR Expression < 30 % des Ausgangswertes ist mit dem gehäuftem Auftreten postoperativer Infektionen und Sepsis assoziiert [11, 24]. In der Studie von Strohmeyer et al. zeigte sich die HLA-DR Expression am ersten postoperativen Tag neben IL-10 im Plasma als der beste Prädiktor für postoperative Infektionen, nicht aber die LPS stimulierte Freisetzung von TNF- α [61]. Strohmeyer et al untersuchte Patienten mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen. Es handelte sich dabei um Patienten, die älter waren als 70 Jahre, oder die eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von weniger als 25% hatten [61]. Auch nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen ließ sich eine Korrelation zwischen ausgeprägter HLA-DR Suppression und septischen Verläufen ab dem ersten postoperativen Tag darstellen [74]. Untersuchungen an Traumapatienten fanden die HLA-DR Expression am zweiten Tag nach Trauma als prädiktiv für den weiteren Verlauf [11]. Im Widerspruch dazu stehen neuere publizierte Studien, die zeigen konnten, dass die Abnahme der HLA-DR Expression in den ersten 24 Stunden postoperativ nicht prädiktiv für den postoperativen Verlauf ist [43, 46].

Der Einfluss der Opiode Remifentanil und Fentanyl auf die HLA-DR Expression von Monozyten ist bislang nicht untersucht worden und stellte somit einen Ansatz unserer Studie dar.

Patienten unter Remifentanil und Fentanyl basierter Anästhesie zeigen einen gleichen Abfall der monozytären HLA-DR Expression bis in Bereiche der Immunparalyse. Eine endgültige Bewertung der beiden Studienmedikamente in diesem Zusammenhang ist im Rahmen unserer Studie nicht möglich; sie stellt vielmehr einen Untersuchungsansatz für Folgestudien mit größerem Patientenkollektiv und ausgewähltem Patientenkollektiv mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen dar.

6.3. TNF- α nach LPS Stimulation

Am ersten postoperativen Tag konnte in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall der TNF- α Freisetzung in Vollblut nach Stimulation mit LPS gemessen werden. Vom ersten zum zweiten postoperativen Tag stiegen die Messwerte in der Gruppe Remifentanil signifikant an, nicht jedoch in der Gruppe Fentanyl.

Nach großen visceralchirurgischen Eingriffen wurde im Unterschied zur Expression von HLA-DR postoperativ eine deutlich erhöhte TNF- α Freisetzung gemessen [2]. Die Stimulationstests wurden hier mit isolierten Monozyten durchgeführt, nicht mit Vollblut. Nach Herzoperationen unter Verwendung einer HLM ist die Stimulierbarkeit von Monozyten durch bakterielles Endotoxin (LPS) dagegen vermindert [10, 19, 71]. Das gilt sowohl für Untersuchungen mit isolierten Zellen als auch mit Vollblut [19].

So kann auch die HLM allein zu einer Abschwächung der stimulierten TNF- α Freisetzung führen. Blut gesunder Probanden, das in einer HLM „ex vivo“ zirkulierte, zeigte nach 30 Minuten einen Abfall um 72% gegenüber dem Ausgangswert [10]. Nach Herzoperationen unter HLM ist die Suppression während der ersten postoperativen Stunden am stärksten [10, 71]. Zu diesem Zeitpunkt wurde in der eigenen Untersuchung keine Messung durchgeführt. Damit wurde die stärkste Suppression wahrscheinlich nicht erfasst. Schon am ersten postoperativen Tag steigt bei komplikationslosen Verläufen die Stimulierbarkeit bereits wieder an [71].

Wir untersuchten vergleichend die durch bakterielles LPS stimulierte Freisetzung von TNF- α im Vollblut und fanden unter einer Analgesie mit Remifentanil einen signifikanten

Wiederanstieg der Messwerte vom ersten zum zweiten postoperativen Tag, die wir unter Fentanyl nicht feststellten. Eine mögliche Erklärung dafür wäre eine verzögerte funktionelle Regeneration von Monozyten unter einer Analgesie mit Fentanyl.

6.4. Postoperativer Verlauf

Wir stellten eine signifikant kürzere intensivmedizinische Behandlungsdauer in der Gruppe Remifentanyl fest, aber keine Unterschiede im Auftreten eines SIRS oder von Infektionen. Trotz der oben dargestellten Immunparalyse traten postoperativ nur wenige Infektionen auf. Dabei handelte es sich in jeder Gruppe um zwei Wundinfektionen und in der Gruppe Fentanyl um eine Pneumonie. Damit trat bei etwa 13,5% der Patienten ein postoperative Infektion auf, eine Häufigkeit, die Vorbeschreibungen entspricht [50].

6.5. Studienkritik

Unsere Studie hat mehrere Limitationen, zum einen das offen randomisierte Studiendesign, zum anderen erhielten alle Patienten Aprotinin, das per se einen antiinflammatorischer Effekt hat [41, 53]. Weiter beeinflussen das Ausmaß des operativen Traumas, die Länge der Operationsdauer sowie allogene Bluttransfusionen die unmittelbar postoperative Immunreaktivität. Für diese Einflussfaktoren bestanden in der vorliegenden Untersuchung keine Gruppenunterschiede.

Der Einfluss der verschiedenen Opiode, die die unmittelbar postoperative Immunreaktivität beeinflussen können, sind alle im klinischen Kontext untersucht worden. Ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung ist aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren im klinischen Alltag nur selten möglich. Dieser klinische Kontext sollte auch bei dieser prospektiv randomisierten Untersuchung nicht außer Acht gelassen werden. Gruppenunterschiede der neben den Studienmedikamenten verwendeten Sedativa und Anästhetika bestanden nicht.

6.6. Schlussfolgerungen

Es konnte nachgewiesen werden, dass es unter Fentanyl und Remifentanyl am ersten postoperativen Tag zu einem vergleichbaren Abfall der HLA-DR Expression und einer verminderten stimulierten TNF- α Freisetzung kommt. Weiter stellten wir unter Remifentanyl im Unterschied zu Fentanyl einen signifikanten Wiederanstieg der LPS stimulierten TNF- α Freisetzung zum zweiten postoperativen Tag fest. Das bedeutet möglicherweise eine schnellere Erholung der immunkompetenten Zellen unmittelbar postoperativ unter Remifentanyl. Eine Remifentanyl basierte Anästhesie könnte sich vorteilhaft auf die unmittelbar postoperative Immunreaktivität auswirken im Sinne einer schnelleren Erholung. Es wäre dann das zu bevorzugende Anästhesieverfahren bei herzchirurgischen Eingriffen unter HLM im Vergleich zu Fentanyl basierter Anästhesie. Zusätzlich zeigte sich eine signifikant kürzere postoperative intensivmedizinische Behandlungsdauer unter Remifentanyl. Eine abschließende endgültige Bewertung dieser Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Relevanz ist nicht möglich und sollte Gegenstand zukünftiger Studien mit größeren Patientenkollektiven sein.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die protektive Immunreaktivität ist abhängig ist von einer adäquaten TH1/TH2 Konzeption der T-Helferzellaktivierung, einer intakten Makrophagen / Monozyten T-Zell Interaktion sowie einer angemessenen Zytokinbalance in der unmittelbar postoperativen Phase. Die durch den operativen Eingriff bedingte Störung dieses Interaktionsgleichgewichtes verursacht eine Auflösung dieses komplexen Regulationssystems mit konsekutiv veränderter Immunreaktivität.

Herzchirurgische Eingriffe unter Verwendung der Herz - Lungen - Maschine sind mit einer massiven und unbalancierten Zytokinausschüttung und veränderten Immunreaktivität postoperativ assoziiert. Klinisch manifestiert sich ein SIRS. Gleichzeitig ist die zellspezifische Immunreaktivität, im Besonderen die monozytäre Funktion, supprimiert im Sinne einer erniedrigten HLA-DR Expression plus signifikant reduzierte TNF- α Synthese nach LPS Stimulation. Der Einfluss der Opioide Remifentanil und Fentanyl auf die HLA-DR Expression und die Lipopolysaccharid stimulierte Freisetzung von TNF- α ist bislang nicht untersucht worden und stellt somit einen Ansatz für unsere Untersuchung dar (primäres Studienziel). Desweiteren sollte der postoperative Verlauf unter Verwendung der beiden Opioide untersucht werden (sekundäres Studienziel).

Es wurden insgesamt 37 Patienten in die prospektive randomisierte Studie (Fentanyl N = 19, Remifentanil N = 18) eingeschlossen, die sich einer elektiven Operation mit aortokoronarem Bypass unter Verwendung einer Herz - Lungen - Maschine unterzogen. In beiden Gruppen konnte ein signifikanter Abfall der HLA-DR Expression am ersten postoperativen Tag festgestellt werden. Dabei fielen die Werte in beiden Gruppen bei je 10 Patienten in den Bereich der Immunparalyse ab. Auch die TNF- α Freisetzung nach LPS Stimulation war in beiden Gruppen signifikant erniedrigt am ersten postoperativen Tag. Ein Gruppenunterschied konnte hier nicht festgestellt werden. Unter Remifentanil basierter Anästhesie kam es zu einem signifikanten Anstieg der TNF- α Sekretion vom ersten zum zweiten postoperativen Tag, nicht jedoch unter Fentanyl basierter Anästhesie. Die intensivmedizinische Behandlungsdauer war unter Fentanyl länger als in der Vergleichsgruppe. Keine Gruppenunterschiede zeigten sich dagegen im Auftreten eines SIRS und von postoperativen Infektionen.

Die vorliegende Untersuchung liefert einen Anhaltspunkt, dass unter Remifentanil möglicherweise eine raschere Erholung der monozytären Funktion und somit der

postoperativen Immunreaktivität stattfindet. Dies wäre gerade bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz - Lungen - Maschine mit einem Abfall der Parameter bis zur Immunparalyse von Bedeutung. Möglicherweise können größere randomisierte Studien die Unterschiede deutlicher herausarbeiten.

8. ANHANG

8.1. Abbildungen

- Abb. 1: Aktivierung von T - Lymphozyten
Abb. 2: Suppression von T - Lymphozyten
Abb. 3: Intraoperatives Protokoll
Abb. 4: Postoperatives Protokoll
Abb. 5: Streudiagramm CD14⁺ Leukozyten (Monozyten) / HLA-DR Expression
Abb. 6: Randomisierung der Patienten
Abb. 7: Hämodynamik, MAP
Abb. 8: Hämodynamik, HF
Abb. 9: HLA-DR Expression
Abb. 10: Stimulierte TNF- α Freisetzung
Abb. 11: Leukozyten je nl Vollblut
Abb. 12: Monozyten je nl Vollblut

8.2. Tabellen

- Tab. 1: Basisdaten
Tab. 2: Intraoperative Daten
Tab. 3: Postoperative Analgosedierung
Tab. 4: Postoperativer Verlauf und Komplikationen

9. LITERATUR

1. Angele MK, Faist E. Clinical review: Immunodepression in increased susceptibility to infection. *Critical Care* 2002; 6: 298-305.
2. Aosasa S, Ono S, Mochizuki H et al. Activation of monocytes and endothelial cells depends in the severity of surgical stress. *World J Surg* 2000; 24: 10-16.
3. Ayala A, Chung CS, Grutkoski PS et al. Mechanisms of immune resolution. *Crit Care Med* 2003; 31: 558-571.
4. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuß T. Anästhesie und perioperative Immundefunktion. *Anaesthesist* 1998; 47: 538-556.
5. Bilfinger TV, Fimiani C, Stefano GB. Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *International Journal of Cardiology* 1998; 64: 61-66.
6. Braun JP, Grosse J, Döpfmer U et al. CABG bei koronarer Herzerkrankung. In: *Check-up Anästhesiologie*, Herausgeber: Kox WJ, Spies C; 2.Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2005: 97-98.
7. Brix-Christensen V, Tønnesen E, Sørensen J et al. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 63-70.
8. Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR et al. HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. *The American Journal of Surgery* 1991; 161: 639-645.

9. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T et al. Low – dose remifentanil infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 91: 805-809.
10. Dehoux SM, Hernot S, Asehnoune K et al. Cardiopulmonary bypass decreases cytokine production in lipopolysaccharide - stimulated whole blood cells: roles of interleukin - 10 and the extracorporeal circuit. *Crit Care Med* 2000; 28: 1721-1727.
11. Ditschowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V et al. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Annals of Surgery* 1999; 229: 246-254.
12. Döcke WD, Höflich C, Davis KA et al. Monitoring Temporary Immunodepression by Flow Cytometric Measurement of Monocytic HLA-DR Expression: A Multicenter Standardized Study. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 2341–2347.
13. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP et al. The Sympathetic Nerve – An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacological Reviews* 200; 52: 595-638.
14. Fleck E. 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Pressemitteilung 11.02.2005 (at <http://www.dgk.org/presse/veranstaltungen/dgthg34presse2005/PA%20Leistungsbilanz%20Herzchirurgie.pdf>).
15. Flores LR, Wahl SM, Bayer BM. Mechanisms of morphine-induced immunosuppression: Effect of acute administration on lymphocyte trafficking. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1995; 272: 1246-1251.
16. Franke A, Lante W, Fackeldey V et al. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: Different cellular sources at different times. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(2): 363-370.

17. Frantz S, Vincent KA, Feron O et al. Innate immunity and angiogenesis. *Circ Res* 2005; 96: 15-26.
18. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC Guidelines ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. *Europace* (2006) 8, 651–745.
19. Grundmann U, Rensing H, Adams HA et al. Endotoxin desensitization of human mononuclear cells after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2000; 93: 359-369.
20. Hiesmayr MJ, Splitter A, Lassnigg A et al. Alterations in the number of circulating leucocytes, phenotype of monocyte and cytokine production in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 315-323.
21. Hutchinson MR, Somogyi AA. Characterisation of the in vitro modulation of splenocyte proliferation by non-4,5-epoxymorphinan opioids. *International Immunopharmacology* 2005; 5: 1713-1722.
22. Jacobs R, Karst M, Scheinichen D et al. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *International Journal of Immunopharmacology* 1999; 21: 445-454.
23. Kastrup M. Intubationsnarkose. In: *Check-up Anästhesiologie*, Herausgeber: Kox WJ, Spies C; 2.Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2005: 11.
24. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C et al. Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 1322-1326.
25. Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001; 14: 685-691.

26. Kern H, Braun JP. Herzchirurgie. In: Check-up Anästhesiologie, Herausgeber: Kox WJ, Spies C; 2.Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2005: 396-397.
27. Kern H. SIRS und Sepsis nach kardiochirurgischen Eingriffen - Vergleich verschiedener Modelle zur Risikostratifizierung. Habilitationsschrift 12.03.2001: 35-39.
28. Kin NW, Sanders VM. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *Journal of Leukocyte Biology* 2006; 79: 1093-1104.
29. Klein J, Sato A. The HLA System. First of two parts. *NEJM* 2000; 343: 702-709.
30. Koerner P, Westerholt A, Kessler W et al. Surgical trauma and postoperative immunosuppression. *Chirurg* 2008; 74(4): 290-294.
31. Laffey JG et al. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-252.
32. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
33. Liang-Suo J, Gomez-Flores R, Weber RJ. Immunosuppression induced by central action of morphine is not blocked by mifepristone (RU 486). *Life Sciences* 2002; 71: 2595-2602.
34. Lysakowski C, Dumont L, Pellégrini M et al. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanyl on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86: 523-527.
35. Matsuda A, Furukawa K, Suzuki H et al. Does impaired TH1/TH2 balance cause postoperative infectious complications in colorectal cancer surgery? *J Surg Res* 2007; 139: 15-21.

36. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD et al. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patient and isolated CPB circuits. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 75: 724-733.
37. Mellon RD, Bayer BM. Role of central opioid receptor subtypes in morphine-induced alterations in peripheral lymphocyte activity. *Brain Research* 1998; 789: 56-67.
38. Menzebach A, Hirsch J, Nöst R. Morphin hemmt die Expression von Komplementrezeptoren sowie Phagozytose und Oxidativen Burst in Monozyten über einen NO – abhängigen Mechanismus. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 204-211.
39. Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D et al. Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic – reperfused human myocardium. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995; 109: 787-785.
40. Milena Biotec GmbH; ex vivo Stimulations Kit (MKEVS), Reagent set for whole blood stimulation. *Arbeitsanleitung Version 2002-12-12: 3-14.*
41. Mojcić CF, Levy JH. Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 745-754.
42. Nortcliffe SA, Buggy DJ. Implications of anesthesia for infection and wound healing. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41: 31-64.
43. Oczenski W, Krenn H, Jilch R et al. HLA-DR as a marker for increased risk for systematic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1253-1257.
44. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J et al. Circulation cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in Sepsis and predict mortality. *The Journal of Immunology* 2006; 177: 1967-1974.

45. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2002; 21: 232-244.
46. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R et al. Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1245-1252.
47. Ploder M, Pelinka L, Schmuckenschlager C et al. Lipopolysaccharide-induced tumor necrose factor α production and not monocyte human leukocyte antigen-DR expression is correlated with survival in septic trauma patients. *Shock* 2006; 25: 129-134.
48. Rinder SC, Mathew JP, Rinder HM et al. Lymphocyte and monocyte subset changes during cardiopulmonary bypass: effects of aging and gender. *J Lab Clin Med* 1997; 129: 592-602.
49. Robert Koch Institut (Herausgeber); Definitionen nosokomaler Infektionen (CDC – Definitionen). 5. Auflage, Berlin 2005: 8-18.
50. Rogers MA, Langa KM, Kim C et al. Contribution of infection to increased mortality in women after cardiac surgery. *Arch Intern Med* 2006; 166: 437-443.
51. Sablozki A, Mann V, Simm A et al. Veränderungen des Zytokin-Netzwerkes bei eskalierendem SIRS nach herzchirurgischen Operationen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 552-559.
52. Sacerdote P, Gaspani L, Rossoni G et al. Effect of the opioid remifentanil on cellular immune response in the rat. *International Immunopharmacology* 2001; 1: 713-719.
53. Salzet M, Vieau D, Stefano B. Serpins:an evolutionarily conserved survival strategy. *Trends Immunology Today* 1999; 20: 541-544.

54. Sbrana S, Parri MS, Rossella DF et al. Monitoring of monocyte functional state after extracorporeal circulation: a flow cytometry study. *Cytometry Part B (Clinical Cytometrie)* 2004; 58B: 17-24.
55. Schenk M, Urnauer H. Schmerzdokumentation. In: Check-up Anästhesiologie, Herausgeber: Kox WJ, Spies C; 2.Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2005: 548.
56. Schmolke K. Verfahrensweisung monozytäre HLA-DR-Expression. Institut für medizinische Immunologie, Charité Campus Mitte, 01.03.2003: 2-9.
57. Schmolke K. Verfahrensweisung zur Durchführung einer LPS-Vollblutstimulation. Institut für medizinische Immunologie, Charité Campus Mitte, 01.03.2003: 2-5.
58. Shavit Y, Wolf G, Goshen I et al. Interleukin-1 antagonizes morphine analgesia and underlies morphine tolerance. *Pain* 2005; 115: 50-59.
59. Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M et al. The influence of surgical stress on T cells: Enhancement of early phase lymphocyte activation. *Anesth Analg* 1998; 87: 1431-1435.
60. Stangl K, Kastrup M. Myokardinfarkt. In: Check-up Anästhesiologie, Herausgeber: Kox WJ, Spies C; 2.Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2005: 456.
61. Strohmeyer JC, Blume C, Meisel C. Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients. *Cytometry Part B (Clin.Cytometry)* 2003; 53B: 54-62.
62. Sweeney KJ, Kell MR, Ravi N et al. Major upper gastrointestinal surgery is associated with an antigen-dependent proinflammatory T cell response. *Br J Surg* 2005; 92: 989-995.

63. Talmor M, Hydo L, Barie PS. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness. *Arch Surg* 1999; 134: 81-87.
64. Tatsumi H, Ura H, Ikeda S et al. Surgical influence on Th1/Th2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications. *World J Surg* 2003; 27: 522-528.
65. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(2): 289-296.
66. Turner JS, Morgan CJ, Thakrar B et al. Difficulties in predicting outcome in cardiac surgery patients. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 1843-1850.
67. van Sandick JW, Gisbertz SS, ten Berge IJM et al. Immune response and prediction of major infection in patients undergoing transhiatal or transthoracic esophagectomie for cancer. *Annals of Surgery* 2003; 237: 35-43.
68. Vargas Hein O, Birnbaum J, Wernecke K et al. Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long – term – survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 880-885.
69. Vincent JL, de Mendoca A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: result of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine* 1998; 26: 1793-1800.
70. Volk HD. Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Critical Care* 2002; 6: 279-281.
71. Volk T, Döpfmer UR, Schmutzer M et al. Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery. *Cytokine* 2003; 24: 237-243.

72. Volk T, Schenk M, Voigt K et al. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 1086-1092.
73. von Heymann C, Sander M, Foer A et al. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome – a randomized controlled study. *Critical Care* 2006, 10: R58 (at <http://ccforum.com/content/10/2/R58>).
74. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S et al. Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. *Br J Surg* 1993; 80: 205-209.
75. Welters I. Opiode und Immunsuppression – klinische Relevanz? *Anaesthesist* 2003; 52: 442-452.
76. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-870.
77. Winterhalter M, Brandl K, Rahe - Meyer N et al. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanil infusion to intermittent fentanyl. *European Journal of Anaesthesiology* 2008; 25: 326-335.
78. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA et al. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16⁺ lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 94-99.
79. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular, Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: 247-346.

10. LEBENS LAUF

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

11. DANKSAGUNG

An erster Stelle gilt mein allerherzlichster Dank meiner Doktormutter, Frau Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies, ärztliche Centrumsleitung des Charité Centrums für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin, sowie geschäftsführende Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, für die Überlassung des Themas, für ihre unermüdliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit sowie für die kontinuierliche Betreuung meiner Promotion während der gesamten Zeit.

Mein Dank gilt im Besonderen meiner wissenschaftlichen Betreuerin Frau Dr. Vera von Dossow für die beratende Unterstützung und Motivation während des Projektes, für ihre kritische Durchsicht des Manuskriptes und ihre konstruktiven Anregungen. Weiter gilt mein Dank den Mitdoktoranden Katharina Fenz, Christian Grad, André Haas und Alawi Lütz, deren Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft unser gemeinsames Projekt haben gelingen lassen.

Zu herzlichem Dank für seine Kooperation mit unserer Studie bin ich auch Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, verpflichtet.

Ich möchte mich ebenso bei Herrn Dr. med. Christian Meisel aus dem Institut für Medizinische Immunologie (Direktor: Prof. Dr. H.-D. Volk) für die Einführung in die erforderlichen Labortechniken und seine fundierte Unterstützung bei der Lösung immunologischer Probleme bedanken.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Dipl.-Ing. Gerda Siebert und Herrn Dr. Ekkehart Dietz aus dem Institut für Medizinische Biometrie (Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus) für ihre kompetente Hilfestellung bei den statistischen Analysen.

Auch möchte ich mich bedanken bei allen Ärzten, Schwestern und Pflegern der Intensivstationen und der OP-Bereiche der Klinik der Charité-Universitätsmedizin Campus Mitte.

Zu danken habe ich ferner allen Patienten, die durch ihre Einsatzbereitschaft und Kooperation die Untersuchungen erst ermöglicht haben.

Ein ganz besonderer Dank sei an dieser Stelle meiner Familie gewidmet, insbesondere meinen Eltern Gertrud und Rudolf Laur, die mich mit viel Unterstützung und Liebe all die Jahre durch mein Studium begleitet haben.

12. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Ich, Martin Laur, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema

„Beeinflussung der monozytären Funktionen HLA-DR Antigenexpression und Lipopolysaccharid stimulierte TNF- α Freisetzung im Vollblut durch Fentanyl versus Remifentanil basierte Analgesie bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz - Lungen - Maschine“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Koblenz, den

Martin Laur