

## **6 DISKUSSION**

### **6.1 Wichtigste Ergebnisse**

Die wichtigsten Ergebnisse unserer Studie waren:

1. Die Patienten in der Clonidingruppe hatten bei einer vergleichbaren Sedierungstiefe sechs Stunden postoperativ (ITS 6h) eine signifikant niedrigere TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub>- und Tc<sub>1</sub>/Tc<sub>2</sub>-Ratio im Vergleich zur Placebogruppe.
2. In der Clonidingruppe zeigten sich im Vergleich zu der Placebogruppe zwölf Stunden postoperativ (ITS 12h) signifikant niedrigere Laktatwerte.

### **6.2 T-Zell-vermittelte Immunreaktivität**

Wir konnten in unserer Studie sechs Stunden postoperativ in der Clonidingruppe signifikant niedrigere TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub>- und Tc<sub>1</sub>/Tc<sub>2</sub>-Ratios im Vergleich zur Placebogruppe nachweisen. Bisher gibt es keine klinischen Studien, die den Einfluss von Clonidin auf die T-Zell-vermittelte Immunreaktivität in der frühen postoperativen Phase bei kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation untersucht haben.

Wir verwendeten in unserer Methodik ebenfalls die Durchflusszytometrie mit Verwendung des CD69-Antigens zur Darstellung der schnellen T-Zell-Aktivierung, wie schon in anderen Studien [3, 11, 23, 39, 52, 84], in denen gezeigt wurde, dass chirurgische Eingriffe besonders in der frühen postoperativen Phase die Lymphozytenaktivierung verstärken. Shimaoka et al. [115] konnten dadurch mit ihrer Studie bei großen chirurgischen Eingriffen verdeutlichen, dass eine Zunahme der Lymphozytenaktivierung vom ersten bis dritten postoperativem Tag die CD4<sup>+</sup>-Zellen vielmehr betraf als die CD8<sup>+</sup>-Zellen. Durch Darstellung der Expression des CD69-Antigens, einem frühen Aktivierungsmarker der Zelle, vermuteten sie, dass die frühe T-Zell-Aktivierung postoperativ eine Apoptose der Lymphozyten induziert und damit eine

Lymphozytopenie bewirkt. Verstärkt werden soll dieser Vorgang zusätzlich durch die pro-inflammatorischen Zytokine IL-2 und IFN- $\gamma$ . Dies bestätigten Hirai et al. [52] in ihrer Studie mit ACVB-Patienten. Darin wird ebenso deutlich, dass eine frühe TH<sub>1</sub>-Zell-Aktivierung die inflammatorische Entzündungsreaktion durch Produktion der Zytokine IL-2, IL-12 und IFN- $\gamma$  unterstützt. Hirai et al. vermuteten folglich, dass die Intensität dieser frühen T-Zell-Antwort Größe und Ausmaß der darauf folgenden Immunreaktion reflektiert.

Kein Einfluss von Clonidin auf die Lymphozytenfunktion, sondern eine signifikante Senkung der Noradrenalin-Plasmakonzentration wird in einer aktuellen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen von Ellis JE et al. [31] festgestellt. Clonidin wurde darin präoperativ als 0,3 mg/d Hautpflaster und 0,6 mg oral 60-90 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff appliziert.

Dorman et al. [27] zeigten mit ihrer Studie, dass die Auswirkungen von  $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten (transdermal und oral appliziert) zu der Supprimierung der Sympathikus-Aktivität begrenzt erscheinen und fanden heraus, dass die größten Auswirkungen von  $\alpha_2$ -Agonisten auf tonischen Aktivitäten beruht, während sie bei Stress das sympathische Nervensystem wenig zu beeinflussen scheinen und nicht zu einer gleichzeitigen direkten Beeinflussung der Immunreaktivität führen.

Auch konnten Helbo-Hansen et al. [49] nachweisen, dass Clonidin in einer Dosierung von 1-4  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  die peri- und postoperativen Plasmaspiegel von Noradrenalin und Adrenalin signifikant erniedrigt. An kardiochirurgischen Patienten fanden Kulka et al. [71] mit ihrer Studie heraus, dass die Verwendung von Clonidin zur Senkung des Noradrenalinspiegels dosisabhängig ist. Sie verabreichten ACVB-Patienten 15 bis 30 Minuten vor Einleitung einmalig 0, 2, 4 oder 6  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  Clonidin intravenös und stellten dabei fest, dass sowohl Clonidin in einer Dosierung von 4  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  als auch von 6  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  zu einer signifikanten Reduktion des Noradrenalinspiegels führt.

Allerdings weichen diese Studiendesigns von unseren vorliegenden Untersuchungen durch einen unterschiedlichen Versuchsaufbau (Prämedikation mit Clonidin beziehungsweise orale Applikation versus kontinuierliche Infusion) und Unterschiede im Patientenkollektiv (kardiochirurgisch versus nicht-kardiochirurgisch), den intraoperativen Messzeitpunkten und dem Schwerpunkt der Immundatenmessung (Messung

der zirkulierenden T-Zell-Populationen versus Messung ihrer funktionellen Aktivität) erheblich ab, so dass die Auswertungen nur teilweise vergleichend zu betrachten sind. Damit bleibt der Einfluss im Hinblick auf die Sympathikolyse und damit verbundene Regulation der T-Zell-vermittelten Immunreaktivität insbesondere auch in der Kardiochirurgie unter Verwendung der Herzlungenmaschine weiterhin unklar [30].

Studien zeigen, dass  $\beta_2$ -Adrenozeptoren auf  $CD4^+$ - und  $CD8^+$ -Zellen exprimiert werden und über eine Aktivierung dieser Zytokine produziert werden [66]. Sanders et al. [110] veröffentlichten in ihrer Ex-vivo-Studie mit dem  $\beta_2$ -Agonisten Terbutalin, dass die Expression von  $\beta_2$ -Rezeptoren ausschließlich an naiven  $CD4^+$ -Zellen ( $TH_0$ ) und  $TH_1$ -Zellen geschieht, so dass Katecholamine eine nicht unwichtige Rolle in der Interaktion zwischen  $TH_1$ - und  $TH_2$ -Zellen zu spielen scheinen.

Eine aktuelle Studie von Swanson et al. [121] fand heraus, dass durch Kontakt von naiven  $CD4^+$ -Zellen mit Noradrenalin während ihrer Differenzierungsphase zu  $TH_1$ -Zellen, diese mehr  $IFN-\gamma$  produzieren als Zellen, die keinen Kontakt zu Noradrenalin hatten. Dazu ergänzend zeigte eine klinische Studie von Gage et al. [40] an Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, dass die Verwendung von  $\beta$ -Blockern über eine Reduktion des Sympathikotonus zu einer Verminderung der  $TH_1$  ( $IFN-\gamma$ )/ $TH_2$  (IL-10)-Ratio und niedrigen  $IFN-\gamma$ -Konzentrationen im Serum führt und damit begünstigende Effekte auf die Immunreaktivität aufweist.

Neben der möglichen Beeinflussung der pro-inflammatorischen Zytokine durch Clonidin gibt es auch Reaktionen auf das anti-inflammatorische Zytokin IL-10. In unserer Studie zeigte sich lediglich eine tendenzielle Erniedrigung der IL-10-Plasmakonzentration sechs Stunden postoperativ. Von IL-10 wurde bisher beschrieben, dass es insbesondere ab dem ersten postoperativen Tag im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) ansteigt und wesentlicher Faktor einer eskalierenden systemischen Entzündungsreaktion ist [109]. Auch hier gibt es über die Immundysregulation in der unmittelbar frühpostoperativen Phase kein Ergebnis. Hiesmeyer MJ et al. [51] beschrieben in einer Studie, dass es während Operationen mit extrakorporaler Zirkulation zu einem Anstieg der IL-10-Konzentration im Plasma kommt, was eine Reaktion auf die Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine durch

dieses Verfahren sein könnte. Volk T et al. [130] stellten an kardiochirurgischen Patienten mit zusätzlicher Epiduralanästhesie eine signifikante Reduktion der IL-10-Ausschüttung fest, was vermuten lässt, dass immunmodulatorische Effekte des IL-10 durch eine Herabsetzung der Sympathikusaktivität beeinflusst werden könnten.

Bezogen auf unsere Studie könnten die Ergebnisse dieser experimentellen Studien möglicherweise ein Erklärungsansatz für die verminderte TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub>- und Tc<sub>1</sub>/Tc<sub>2</sub>-Ratio durch Senkung des Sympathikotonus unter Clonidin sechs Stunden postoperativ sein. Die systemische inflammatorische Entzündungsreaktion scheint durch Clonidin nicht direkt beeinflusst zu werden und es werden zukünftige Studien benötigt, derartige Interaktionen des Clonidins zu untersuchen.

### **6.3 Entzündungsparameter**

Hinsichtlich der klinischen Kriterien für eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytenzahl zeigten sich in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den Patienten der Clonidin- und Placebogruppe, so dass eine Beeinflussung der T-Zell-vermittelten Immunreaktivität durch Clonidin in diesem Zusammenhang lediglich vermutet werden kann.

In unserer Studie zeigten sich zwölf Stunden postoperativ in der Clonidingrouppe signifikant niedrigere Laktatwerte im Plasma. Wenn man die Laktatwerte in Zusammenhang mit der Supprimierung der TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub>- und Tc<sub>1</sub>/Tc<sub>2</sub>-Ratios betrachtet, könnte die in der Clonidingrouppe somit verminderte pro-inflammatorische Immunreaktivität sechs Stunden postoperativ möglicherweise den klinischen Schweregrad der systemischen Entzündungsreaktion darstellen.

Eine Studie von Dorman et al. [26] untersuchte die Clonidinwirkung perioperativ bei ACVB-Patienten und fand eine signifikante Reduktion der Laktatproduktion im Rahmen der Sympathikolyse heraus, was ähnlich den Ergebnissen in unserer Studie erscheint.

#### 6.4 Häodynamik

Die Ergebnisse der häodynamischen Parameter in unserer Studie ergaben zwischen den Gruppen einen signifikanten Unterschied bezüglich des mittleren arteriellen Blutdrucks. Die Herzfrequenzrate zeigte keinen signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen fanden sich außerdem laborchemisch und elektrokardiographisch keine relevanten Ischämien. Im Gegensatz zu einer Studie von Myles et al. [92] traten bei keinem unserer Patienten eine therapiebedürftige Bradykardie auf.

Die Patienten in der Clonidingruppe zeigten niedrigere Blutdruck-Werte, die allerdings bei den meisten Patienten nicht klinisch relevant waren, trotzdem ein höherer Dopamin-Verbrauch in der Clonidingruppe bestand ( $p < 0,05$ ). Perioperativer Stress führt zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems und einer Erhöhung des Plasmaspiegels der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin, welche bei koronarchirurgischen Patienten mit Tachykardien und Hypertonien einhergeht und mit einem erhöhten Risiko myokardialer Ischämien verbunden ist [26, 60, 70, 92].

Alpha<sub>2</sub>-Agonisten wird durch die sympatholytische Wirkung eine kardioprotektive Wirkung zugeschrieben, die insbesondere in der Kardiochirurgie von großem Interesse ist. Die Studie von Dorman et al. [26] untersuchte diese Clonidinwirkung perioperativ bei ACVB-Patienten und fand heraus, dass Clonidin durch die Reduktion der ST-Strecken-Veränderungen und myokardialen Laktatproduktion möglicherweise eine kardioprotektive Wirkung insbesondere für koronarchirurgische Patienten besitzt. Andere Studien konnten ähnliches beweisen [60, 70, 132]. Wallace et al. [131] konnten in ihrer Studie damit bestätigen, dass Clonidin neben der Verminderung postoperativer Ischämien auch die Langzeitüberlebensrate kardiochirurgischer Patienten signifikant verbessert.

All diese Studien unterstützen die Ergebnisse unserer Studie, was zeigt, dass der Einsatz von Clonidin bei kardiochirurgischen Patienten postoperativ häodynamische Stabilität gewährleistet.

## 6.5 Analgosedierung

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein signifikant niedrigerer Propofolverbrauch in der Clonidingruppe im Vergleich zur Placebogruppe während der Weaning-Phase.

In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass durch den Einsatz von  $\alpha_2$ -Agonisten auf Intensivstationen andere narkotisierende oder analgosedierende Medikamente wie Propofol oder Opioide eingespart werden können [7, 26, 35, 38, 71, 128]. Kulka et al. [72] untersuchten in ihrer Studie an koronarchirurgischen Patienten placebokontrolliert den Einfluss von 2, 4 und 6  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  Clonidin auf den Narkosemittelverbrauch. Im Vergleich zum Placebokollektiv verbrauchten Patienten nach Gabe von 4 oder 6  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  Clonidin circa 30 % weniger Anästhetika. In einer anderen doppelblind durchgeführten Studie von Kulka et al. [71] konnte an allgemeinchirurgischen Patienten gezeigt werden, dass 4–5  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  Clonidin die Einleitungs-dosis insbesondere von Propofol um bis zu 50 % senken kann. In einer klinischen Studie von Fehr et al. [35] wurden ähnliche Ergebnisse mit einer Dosierung von 4  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  Clonidin erzielt. Diese Ergebnisse korrelieren annähernd mit den Ergebnissen unserer Studie. Mit 1,0 bis maximal 3,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  verwendeten wir eine geringere Dosierung von Clonidin, was ein Grund für die fehlende Signifikanz unserer Ergebnisse sein könnte.

Im Gegensatz zu Propofol wurde ein Unterschied im Morphinverbrauch in unserer Studie nicht festgestellt. Dagegen wiesen Venn et al. [128] in ihrer Studie bei Patienten mit großen abdominal-chirurgischen Eingriffen durch den intravenösen Einsatz von Dexmedetomidin, einem  $\text{Alpha}_2$ -Agonisten mit größerer Rezeptoraffinität, eine Reduktion des Morphinverbrauchs um 50 % nach.

Eine doppelblind durchgeführte Studie von Bernard et al. [7] untersuchte an neurochirurgischen Patienten, bei denen die Durchführung einer Epidural-Anästhesie unmöglich war, peri- und postoperativ die Einsparung von Morphin durch 5  $\mu\text{g}/\text{kgKG}$  Clonidin. Bernard et al. [7] konnten mit ihrer Studie zeigen, dass eine intravenöse Clonidin-Therapie signifikant den Morphinverbrauch reduziert. Diese Studien sind hinsichtlich des Patientenkollektivs und der operativen Eingriffe nicht vergleichbar zu unserer Studie und auch nicht das primäre Ziel unserer Untersuchung gewesen.

## 6.6 Methodenkritik

Die Untersuchungen unserer Studie wurden in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte im Jahre 2000 durchgeführt.

In unserer Studie haben wir uns auf die früh-postoperative Phase konzentriert, um unmittelbare Veränderungen der Immunreaktivität durch die extrakorporale Zirkulation direkt nach der Operation zu analysieren. Da die Studie am zweiten postoperativen Tag für jeden Patienten beendet war, konnten Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) nicht in diese Studie miteinbezogen werden. Schwere Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen, beispielsweise eine Pneumonie, Mediastinitis oder ein Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis treten durchschnittlich erst am fünften bis siebten postoperativen Tag auf [103].

Die Auswertungen unserer Studie sind sicherlich hinsichtlich einer multifaktoriellen Beeinflussung der Immunreaktivität bei kardiochirurgischen Patienten begrenzt. Somit erhielten alle Patienten nach unserem klinischen Standard intraoperativ Aprotinin und Heparin, die jeweils bekannt dafür sind, die pro-inflammatorische Immunantwort zu unterstützen [73]. Ebenso verhalten sich allogene und autologe Bluttransfusionen, genauso wie die Verletzung des Gewebes an sich, aber auch die Art und Weise der extrakorporalen Zirkulation und die Körpertemperatur während und nach dieses Eingriffs, allerdings gab es diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen. Insgesamt erhielten neun Patienten eine autologe Bluttransfusion während der extrakorporalen Zirkulation (Clonidingruppe: 6, Placebogruppe: 3).

Bei den FACS-Messungen bezogen wir uns auf die Anleitungen des „BD FastImmune™ CFC Handbook“ der Firma BD Biosciences (Immunocytometry Systems, San Jose, CA), das sich mit der Methodik anderer Studien deckt [56, 111, 117, 118].

Trotz standardisierter Rahmenbedingungen ist die Detektion der intrazellulären Zytokine zu einem gewissen Grad untersucherabhängig. Aus diesem Grund ist ein exakter Vergleich mit anderen publizierten Daten nur eingeschränkt möglich.

Zur Bestimmung der TH<sub>1</sub>- und TH<sub>2</sub>-Zellen wählten wir die IFN- $\gamma$ - und IL-4-Sekretionen. Im Gegensatz zu IFN- $\gamma$  ist die IL-4-Sekretion sehr TH<sub>2</sub>-spezifisch. IFN- $\gamma$

---

wird außerdem von Monozyten und zytotoxischen T-Zellen sezerniert. Über den SSC- und FSC-Trigger konnten die Monozyten herausgefiltert werden, so dass dadurch nur die IFN- $\gamma$ -Produktion der CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-Zellen gemessen wurde.

Sowohl die TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub>- als auch die Tc<sub>1</sub>/Tc<sub>2</sub>-Ratio stellen ein arithmetisches Hilfsmittel zur Bestimmung der Zell-vermittelten Immunität dar, so dass es sich bei den Ergebnissen folglich um relative Werte und nicht um Absolutwerte handelt.

### **6.7 Schlussfolgerung**

Zum Schluss lässt sich festhalten, dass die TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub>- und Tc<sub>1</sub>/Tc<sub>2</sub>-Ratio bei den Patienten der Clonidingruppe sechs Stunden nach dem kardiochirurgischen Eingriff im Vergleich zur Placebogruppe signifikant erniedrigt waren. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass es durch die Clonidin-vermittelte Reduktion des Sympathikotonus zu einer frühen T-Zell-Veränderung zugunsten der pro-inflammatorischen Immunantwort kommt, was mit einer Stabilisierung der Immunbalance einhergehen könnte und somit von klinischer Bedeutung bezogen auf die postoperative Komplikationsrate wäre. Die systemische Entzündungsreaktion (SIRS) dagegen scheint von Clonidin nicht direkt beeinflusst zu werden. Es sind sicherlich weitere Untersuchungen nötig, um die Rolle der  $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten in der Kardiochirurgie mit Verwendung der extrakorporalen Zirkulation genauer zu definieren.