

Charité Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Campus Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Relevanz der Narkoseführung auf die unmittelbar postoperative Immunreaktivität

zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

vorgelegt von

Dr. med. Vera von Dossow

Eingereicht: April 2009

Dekanin: Frau Prof. Dr. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Zacharowski, Frankfurt a. Main

2. Gutachter: Prof. Dr. H. van Aken, Münster

Inhalt

1. Einleitung	5
2. Fragestellung und Ziele der Arbeit	7
3. Stand der Forschung	8
3.1. Übersicht: Prädiktive Marker der neuroendokrinen Stressachse und Immunreaktivität für die Entwicklung postoperativer Infektionen	18
3.1.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen.....	19
3.1.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ	21
3.1.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ	22
3.1.4. Fragestellung.....	23
3.1.5. Zusammenfassung: Originalarbeit (Crit Care 2005; 9: R 662-669).....	25
3.1.6. Gesamtzusammenfassung des ersten Punktes der Fragestellung	26
3.2. Anästhetika: Isofluran und Propofol	27
3.2.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen.....	27
3.2.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar nach Operationen	27
3.2.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ	28
3.2.4. Fragestellung:.....	29
3.2.5. Zusammenfassung: Orginalarbeit (JIMR 2007; 35: 395-405)	30
3.3. Analgetika: die Opiode Fentanyl und Remifentanyl	31
3.3.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen.....	32
3.3.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar nach Operationen	32
3.3.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ	33
3.3.4. Molekulare Transkriptionsfaktoren der Immunreaktivität: SOCS-3 Proteine	34
3.3.5. Fragestellung.....	35
3.3.6. Zusammenfassung: Orginalarbeit (JIMR 2008; 36: 1235-47)	36
3.4. Sympathikolytikum: der alpha₂-Agonist Clonidin	38
3.4.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen.....	38
3.4.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar nach Operationen	38
3.4.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ	39
3.4.4. Fragestellung.....	39
3.4.5. Zusammenfassung: Orginalarbeit (Anesth Analg 2006; 103: 809-14)	40
3.5. Gesamtzusammenfassung des zweiten Punktes der Fragestellung	41
4. Diskussion	42

4.1. Klinische Relevanz der Immunreaktivität auf den postoperativen Verlauf am Beispiel einer einer frühen Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie und konsekutiver Entwicklung eines septischen Schocks	42
4.2. Klinische Relevanz der intraoperativ verwendeten Anästhetika auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ	44
4.3. Unterschiedliche Beeinflussung der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ durch Opioide	45
4.4. Beeinflussung der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ durch Reduktion des Sympathikotonus	47
5. Zusammenfassung	49
6. Perspektiven	53
7. Literatur	55
8. Danksagung	64
9. Eidesstattliche Erklärung	66

Abkürzungen

WHO	„World health Organisation“
BIS	Bispektraler Index
SIRS	systemische inflammatorische Entzündungsreaktion
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
IL	Interleukin
Th1	T-Helferzellen Typ 1
Th2	T-Helferzellen Typ 2
Tc ½	zytotoxische T-Zellen Typ 1 und 2
p.o.	postoperativ
IFN-γ	Interferon-gamma
IL-1β	Interleukin-1-beta
HLA-Dr	Humanes Leukozyten Antigen
TNF-α	Tumor-Nekrosefaktor-alpha
LPS	Lipopolysaccharid
AUC	„Area under the curve“
ROC	„Receiver operating curve“
MOF	„Multiple organ failure“
APACHE	„Acute and Chronic Health Evaluation Score“
CDC	„Centers of Disease Control“
BAL	Bronchiallavage
DSM	„Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“
NYHA	„New York Heart Association“
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid
SOCS	„suppressor of cytokine signaling“
STAT	„Signal Transducers and Activators of Transcription“
JAK	Januskinase
PBMC	periphere mononukleäre Zellen
MODS	„Multiorgan dysfunction syndrome“
Rt-PCR	realtime Polymerasekettenreaktion
mRNA	messengerRNA
α ₂ - Agonist	alpha ₂ Agonist

1. Einleitung

Die Gesamtzahl aller operativen Eingriffe beträgt weltweit 234,4 Millionen (187,2-281,2), wie kürzlich von der „World Health Organisation“ (WHO) publiziert [1]. Es wurden Operationsdaten aus 56 der 192 WHO-Mitgliedsländer aus dem Jahre 2004 ermittelt. Damit werden im Charité Centrum 07 der Charité-Universitätsmedizin drei Promille aller operativen Eingriffe weltweit durchgeführt.

Die Morbiditätsrate bei operativen Eingriffen beträgt 3-16 %, die Letalität 0,5 % [1]. Mehr als die Hälfte der schweren Zwischenfälle werden als vermeidbar identifiziert. Sieben Millionen Patienten pro Jahr haben schwerwiegende Komplikationen einschließlich einer Million Patienten, die pro Jahr während oder nach dem operativen Eingriff versterben. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Strategie des Gesundheitswesens für ein verbessertes Monitoring und die Patientensicherheit unverzichtbar ist [1].

Die Morbidität und Letalität nach einem operativen Eingriff wird durch drei Komponenten wesentlich beeinflusst: die Komorbidität des Patienten, den operativen Eingriff und das anästhesiologische Management [2]. Der Einfluss des perioperativen Verlaufes auf das Langzeit-Outcome wird seit einer kürzlich erschienenen Publikation der Autoren Monk et al. [3] kontrovers diskutiert [3, 4, 5]. Die Autoren Monk und Kollegen [3] stellten in einer prospektiven Observationsstudie (n=1063, große nicht-herzchirurgische Eingriffe) folgendes fest: die Anzahl der aufgetretenen Phasen intraoperativer Hypotonien (systolischer Blutdruck < 80 mmHg pro Minute) [Odds-Ratio: 1,036/min; p = 0,0125] sowie die kumulativ zu tiefe Narkosezeit, gemessen am Bispektralen Index (BIS) < 45 pro Stunde [Odds-Ratio: 1,244; p < 0,0121], waren signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Ein-Jahres Mortalität. Das Tumorleiden sowie kardiovaskuläre Ereignisse waren die häufigsten Todesursachen ein Jahr nach dem operativen Eingriff. In einem Leserbrief unterstreicht Cohen et al. [4] die Notwendigkeit, den Einfluss der intraoperativen Strategien auf das Outcome sorgfältig zu prüfen. Cohen et al. [5] differenziert weiter: es besteht die Notwendigkeit, alle Aspekte des anästhesiologischen Managements aufzuarbeiten. Beispielhaft werden der Einfluss der Anästhetika auf die Immunreaktivität und der Einfluss der intensivierten Insulintherapie beim nicht-herzchirurgischen Patienten genannt.

Die „Anesthesia Patients Safety Foundation“ [6, 7, 8] kommt in einem nationalen interdisziplinären Expertenmeeting zu folgenden Schlussfolgerungen: Die inflammatorische Antwort nach einem operativen Eingriff bildet möglicherweise das biologische Bindeglied zwischen Operationen, dem anästhesiologischen Management und dem Outcome. Unterstützt wird diese Hypothese durch die in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnene Rolle der Immunreaktivität im Rahmen der Pathogenese vieler chronischer Erkrankungen, z. B. der Arteriosklerose oder auch der Auto-immunerkrankungen [9]. Der operative Eingriff und die Wahl des Anästhesieverfahrens per se können ebenfalls die Immunreaktivität multifaktoriell und komplex beeinflussen [10]. Diese

Faktoren inkludieren Angst, Gewebeerstörung, Hypothermie, Medikamente, Bluttransfusionen, Schmerz, Infektionen und Hyperglykämie, die zu einer ausgeprägten neuroendokrinen Stressimmunantwort führen können. Klinisch manifestiert sich eine systemische inflammatorische Entzündungsreaktion („SIRS“), die neben günstigen Effekten wie der verbesserten Wundheilung oder Geweberegeneration auch komplexe immunsuppressive Wirkungen aufweist [11, 12, 13, 14, 15]. Die Folge ist eine überschießende und/oder abgeschwächte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen [15, 16, 17]. In einer prospektiven Untersuchung der Autoren Rangel-Fausto et al. [18] erfüllten 68% (n=2526) von insgesamt 3708 untersuchten Patienten die SIRS Kriterien nach einem großen chirurgischen Eingriff bei Aufnahme auf eine Intensivstation. Die Letalität betrug bei unveränderten SIRS Score am ersten und zweiten Tag 11 % und erhöhte sich sogar auf 18 % bei einem steigenden SIRS Score vom ersten auf den zweiten Tag. Der SIRS Score am zweiten postoperativen Tag war ein unabhängiger Prädiktor für die Letalität [18].

Das Expertengremium „Anesthesia Patients Safety Foundation“ [6] fordert eine systematische Aufarbeitung der Inflammationskaskade und der konsekutiv veränderten Immunreaktivität, um die Interaktionen zwischen dem anästhesiologischen Management, dem operativen Eingriff und den postoperativen Komplikationen zu bewerten. In diesem Zusammenhang bildet die protektive Immunreaktivität die Grundlage, die abhängig ist von einer adäquaten T-Zellreaktivität, einer intakten Makrophagen/Monozyten-T-Zellinteraktion sowie einer angemessenen Zytokinbalance in der unmittelbar postoperativen Phase [19]. Der operative Eingriff bedingt eine Störung dieses Interaktionsgleichgewichtes und verursacht somit eine Auflösung des komplexen Regulationssystems. Die Folge ist eine veränderte Immunreaktivität.

2. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich

- im ersten Teil auf die klinisch relevanten Veränderungen der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ unter Berücksichtigung prädiktiver Marker für die Entwicklung einer frühen postoperativen Infektion (3.1.).
- Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit erfolgt die Betrachtung der Anästhetika (Isofluran und Propofol), der Analgetika (Opioide: Remifentanil und Fentanyl), und eines Sympatholytikums (α_2 Agonist Clonidin) hinsichtlich ihrer Wirkungen auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ vor dem Hintergrund der bisher publizierten Datenlage (3.2.-3.5.).

3. Stand der Forschung

Große operative Eingriffe: neuroendokrine Stressachse und Immunreaktivität,
Einfluss der Anästhetika, Opioide und α_2 Agonisten

Übersichtsarbeit: *Frontiers in Bioscience* 2008, 13: 3676-84

Perioperative cell-mediated immune response

Vera von Dossow¹, Michael Sander¹, Martin MacGill¹, Claudia Spies¹

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Campus Virchow-Klinikum and Campus Charité Mitte, Charité-University Hospital Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

TABLE OF CONTENT

1. Abstract
2. Introduction
3. Major surgery neuroendocrine immune response, impact of anesthetics, opioids and α_2 -agonists
 - 3.1. Major surgery, neuroendocrine stress axis and cell-mediated immune responses
 - 3.1.1. Surgical setting
 - 3.1.2. Non surgical setting
 - 3.1.3. Surgery and postoperative infections
 - 3.1.4. Conclusion
 - 3.2. Inhalational and intravenous anesthetics
 - 3.2.1. Neuroendocrine response
 - 3.2.2. Cell-mediated immune response
 - 3.2.3. Plasma cytokines
 - 3.2.4. Conclusion
 - 3.3. Opioids
 - 3.3.1. Neuroendocrine response
 - 3.3.2. Cell-mediated immune response
 - 3.3.3. Plasma cytokines
 - 3.3.4. Conclusion
 - 3.4. α_2 -agonists clonidine and dexmedetomidine
 - 3.4.1. Neuroendocrine response
 - 3.4.2. Cell-mediated immune response
 - 3.4.3. Conclusion
4. Summary and Perspectives
5. References

1. ABSTRACT

Innate and acquired immunity play a pivotal role in the host defense response. Pain, surgical stress, tissue injury and invasive micro-organisms are known to modulate complex immune responses in patients undergoing major surgery, which can lead to subsequent increased susceptibility to postoperative infections. Anesthetics may influence the immune response indirectly through modulation of the neurohumoral response or directly by acting on immune competent cells. In particular, cell-mediated immune balance seems to be affected by anesthetics and this might account for anesthetic-dependant risk of postoperative infections. Consequently, in order to fully understand the immunomodulating properties and ensuing clinical relevance of anesthetics it will be necessary to investigate each agent individually and in a variety of clinical settings. The existing research in this field, most of which is experimental, has yielded different results. The goal of further clinical studies must be to establish the immunomodulating properties of individual anesthetic agents so that selection can be tailored to the individual patient's pre-operative immune status and intraoperative course.

2. INTRODUCTION

The most important development in recent years is, understanding the series of physiological changes, i.e. the stress response due to surgery (1, 2). Efforts have been made taking advantage of the precipitating factors of these physiological changes that allows even major procedures in patients with severe complicating diseases and reduces perioperative morbidity. However, postoperative infection is still one of the most frequent complications in spite of the development of antibiotics and advances in perioperative management (1-3).

The mammalian immune system responds to any injury, i.e. surgical trauma by rapidly producing pro-inflammatory cytokines and other mediators of acute inflammation (4). After this initial inflammatory response, a compensatory anti-inflammatory response ensues. Although this response scenario may have evolved as a means to protect the injured host from the harmful effects of injury-induced inflammation, many of the mediators of this type of counter-inflammatory response also have strong immunosuppressive activity (5). Consequently, clinical observations along with numerous studies in animal

models suggest that host immune response following a major surgical trauma involve various degrees of down-regulation of cellular immunity in the early postoperative period (3, 6). These phenomena may contribute to infectious complications after surgery. However, it is important to distinguish between major and minor surgery, as outlined by Kashiwabara *et al.* (7): a significant difference in the incidence of postoperative complications (systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infections) between patients who underwent major and moderate surgery ($p < 0.039$) was demonstrated.

Recently, it has become clear that an adequate host immune response against infection is largely dependent on the activation of two functionally distinct subsets of mature CD4+ T helper cells (8, 9) which play a commanding and central role in cytokine synthesis (10). Surgery per se causes a phenotypic imbalance in the regulation of T-helper 1 (Th1) and T-helper 2 (Th2)-type immune responses (11), (see figure 1). The Th1/Th2 balance has been used to explain most of the immunological phenomena observed in autoimmune diseases, infections and tumors (12). Moreover, previous studies showed that surgical trauma induces a shift of Th1/Th2 balance towards Th2 dominance that is commensurate with the extent of trauma (13).

Several clinical and experimental studies revealed that anesthetics modify the perioperative immune stress response either indirectly (via the hypothalamic-pituitary-axis (HPA) and the sympathetic nervous system) or directly (via immune cells). Concern about the impact of anesthetic agents for general anesthesia is growing because an increasing number of patients require anesthesia. In cancer patients, immunosuppression may accelerate the growth and metastasis of cancer cells. This suggests that restriction of surgical or anesthesiological stress should be recommended (14).

Therefore, this review focuses on cell-mediated immune responses associated with major surgery. The influence of inhalational agents (isoflurane, desflurane, and sevoflurane), intravenous anesthetics (propofol), μ -opioid receptor agonists (morphine, fentanyl, sufentanil, remifentanil) and the alpha-2 agonists' clonidine and dexmedetomidine on perioperative cell-mediated immune responses will be discussed.

3. MAJOR SURGERY NEUROENDOCRINE IMMUNE RESPONSE, IMPACT OF ANESTHETICS, OPIOIDS AND ALPHA₂-AGONISTS

3.1. Neuroendocrine stress axis and cell-mediated immune responses after major surgery

3.1.1. Surgical setting

The response to injury, i.e. major surgery is initiated by somatic and autonomic afferent nerve impulses and the release of cytokines from the site of injury (15). The neuroendocrine response involves activation mainly of two core systems: the HPA axis and the sympathetic nervous system. Activation of the HPA axis by corticotrophin releasing factor results in posttranslational cleavage of proopiomelanocortin to adrenocorticotrophin

(ACTH) and β -endorphin and their subsequent release into the systemic circulation (15, 16). ACTH stimulates the adrenal cortical secretion of glucocorticoids so that circulating concentrations of cortisol are increased. Major surgery is one of the most potent activators of ACTH and cortisol secretion and increased plasma levels can be measured within a few minutes of the start of surgery (16). Usually a feedback mechanism operates so that increased concentrations of cortisol inhibit further secretion of ACTH. This control mechanism seems to be ineffective after surgery so that concentrations of both hormones remain high. Cortisol has anti-inflammatory effects. It inhibits the accumulation of macrophages and neutrophils into areas of inflammation and can interfere with the synthesis of inflammatory mediators indicating an interaction between the immune system and neuroendocrine system. In patients after surgery cytokines may augment pituitary ACTH secretion and subsequently increase the release of cortisol. A negative feedback system exists so that glucocorticoids inhibit cytokine production.

3.1.2. Non surgical setting

Hypothalamic activation of the sympathetic nervous system results in increased secretion of catecholamine from the adrenal medulla and release of norepinephrine from presynaptic nerve terminals. Norepinephrine is primarily a neurotransmitter, but there is some spillover of norepinephrine released from nerve terminals into the circulation. An interaction between the sympathetic nervous system and T cells have been described previously (17-19) (Figure 1, 20). Beta (B) adrenoceptors are expressed on CD4+ helper and CD8+ cytotoxic cells and it is only these cells are affected by norepinephrine (NE) (17). In a recent study Swanson *et al* (18) found that exposure of naive CD4+ T cells to NE during the process of differentiation into Th1 cells caused these cells to produce higher levels of interferon-gamma (IFN- γ) than cells that had not been exposed to NE. In addition, patients with chronic heart failure receiving β -blocker therapy exhibited significantly lower Th1/Th2 ratios, lower NE plasma levels and decreased pro-inflammatory cytokine production (19).

It is recognized that CD4 + T cells play a central role in cytokine synthesis (21, 22, 23). CD4+ cells are generally divided into two subsets: Th1 and Th2 (10). While Th1 cells regulate cell-mediated immune responses and the production of IFN- γ , Th2 cells are important in B cell proliferation and IL-4 secretion. Tissue injury induces both the innate and acquired responses (10, 22, 23). The innate immune system mounts the initial response which involves macrophages, natural killer (NK) cells and neutrophils while the acquired immune system is induced by presentation of foreign antigens to CD4+ and CD8+ T cells. CD4+ T cell activation causes cytokine production and further amplifies the innate and acquired immune systems (24).

3.1.3. Surgery and postoperative infections

An excessive inflammatory response with alteration of cell-mediated immunity appears to be responsible for increased susceptibility to post-operative

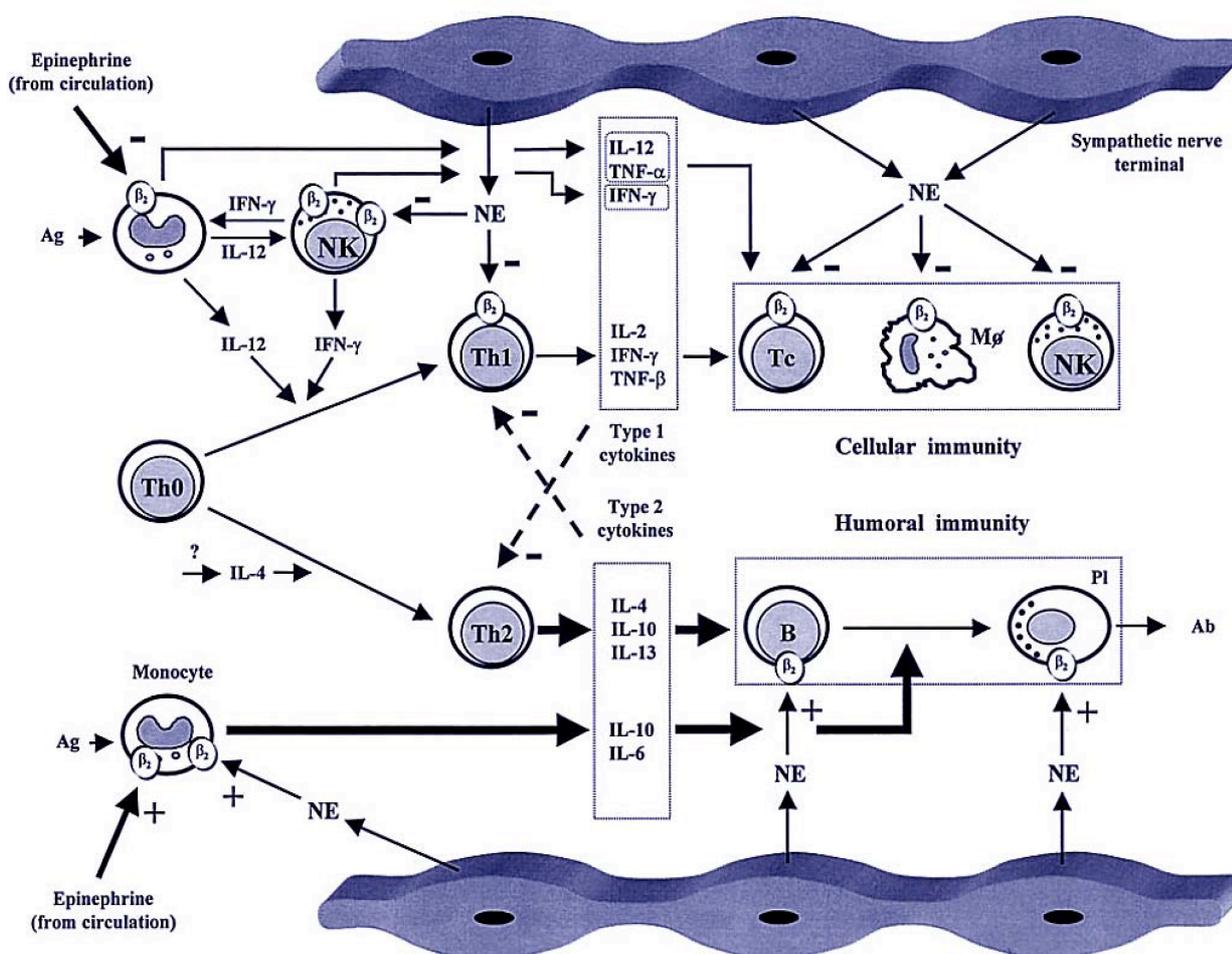


Figure 1. Role of Th1 and Th2 cells, and type 1 (proinflammatory) and type 2 (anti-inflammatory) cytokines in the regulation of cellular and humoral immunity. (20).

infection and sepsis (25). Alterations within the specific, adaptive immune system primarily affect T helper (h) cells (10, 21). The pro-inflammatory Th1 mediated pathway has been shown to be temporarily depressed while the anti-inflammatory Th2 mediated pathway is unaffected, or even disinhibited, resulting in an imbalance of the Th1/Th2 ratio after surgery (24, 26).

Indeed T cells can augment immune responses both locally and systemically, depending on the clinical setting (27, 28). An early Th1 response after surgery has been reported to support the inflammatory response by augmenting the production of the cytokines interleukin (IL)-2, IL-12 and IFN- γ after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass (CPB) (25). The use of CPB per se induces a systemic inflammatory response syndrome with unbalanced cytokine release and subsequent prolonged activation of the immune system (29). Patients with tumor disease are known to have an impaired immune response even before surgery (22, 30): Specifically decreased IL-4 cytokine secretion by Th2 cell subsets has been demonstrated preoperatively in esophageal cancer patients (22). Furthermore, an altered and attenuated Th1/Th2 ratio prior to surgery was demonstrated in long-term alcoholic patient, which was associated with an increased postoperative infection rate (30).

3.1.4. Conclusion

Alterations of cell-mediated immune responses seem to be responsible for the increased risk of postoperative complications in patients undergoing major surgery.

3.2. Inhalational and intravenous anesthetics

Inhalational and intravenous anesthetic agents can modulate host defense indirectly by interfering with the neuronal input to the neurohumoral response or they can act directly on immune-competent cells (31-33).

3.2.1. Neuroendocrine response

Isoflurane anesthesia has been associated with higher serum concentrations of catecholamine and cortisol when compared with propofol anesthesia (32, 33) in a variety of circumstances: in patients undergoing orthopedic surgery, plasma levels of epinephrine, norepinephrine and cortisol increased to a greater extent under isoflurane than propofol anesthesia (32); in cardiac patients epinephrine, norepinephrine and cortisol increased before the start of extracorporeal circulation and the increase was greater under isoflurane than propofol anesthesia (33), while in patients undergoing hysterectomy time-response curves for cortisol concentrations were steeper under isoflurane

compared with propofol anesthesia (34). This indicates that the stress response, as measured by activation of the systemic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, is lower with intravenous anesthesia than with isoflurane anesthesia. However, these changes are transient and confined to brief periods during or immediately after surgery.

3.2.2. Cell-mediated immune response

It is not known whether the differing stress response between inhalational and intravenous anesthetic agents is the same in all organ systems. Furthermore, these conventional markers of stress do not provide any information on changes in the immune system and inflammatory response. Measurement of the Th1/Th2 ratio is a more useful method in this respect. Flow cytometric analysis of the proportions of CD4⁺ T cells producing IFN- γ and IL-4 is a functional assay that measures the ability of specific immune cells to express type 1 and type 2 cytokines after polyclonal stimulation with mitogens (35-38). Jung *et al* (36) reported that this method is sufficiently sensitive to detect IL-4 secretion in human T cell clones when cytokine inhibitors are used. In addition, the whole blood method retains T-helper lymphocytes in a microenvironment similar to that *in vivo* and is thus more suitable for studies to transport the blood samples from the field to the laboratory (37). Furthermore, flow cytometry makes it possible to analyze which lymphocyte subset is affected by major surgery (38). In contrast, numerous cytokine assays are available such as ELISA, and immunohistochemistry. One limitation of ELISA is that it does not identify the cellular source of secreted cytokines into plasma and serum (35).

Inada *et al*. (39) compared propofol versus isoflurane anesthesia with respect to their influence on T cell-mediated immune response in patients undergoing craniotomy for unruptured aneurysm. The Th1/Th2 ratio decreased after isoflurane anesthesia until day seven after surgery while it did not change in the propofol group during the entire study period. The authors suggested that surgical induced immune perturbation is relatively obtunded following propofol anesthesia compared to isoflurane anesthesia. Experimental data (40) supported the findings of Inada *et al*. (39). Propofol significantly increased the IFN- γ /IL-4 ratio which reflected changes in the Th1/Th2 balance ($p < 0.01$) (40). However, a limitation of the study by Inada *et al* (39) is that they did not report the post-operative infection rate. In most clinical trials the low rate of infectious complications precludes accurate estimation of the influence of immune perturbation on the infection rate.

3.2.3. Plasma cytokines

Previous clinical studies have reported conflicting results with respect to pro- and anti-inflammatory cytokine plasma levels in patients undergoing surgery under different inhalational and intravenous anesthetic agents (31). Crozier *et al*. (31) reported lower levels of circulating IL-6 in patients receiving propofol compared to a control group receiving inhalational anesthesia. In contrast, Taylor *et al* (35) reported that supplementation with inhalational

anesthesia failed to affect IL-6 response to surgery. A significant increase in circulating IL-6 and IL-10 levels under propofol compared to inhalational anesthesia has also been observed (34, 41). Gilliland *et al*. (41) showed significantly higher IL-10 levels in patients whose anesthesia was maintained with propofol. However, in the perioperative setting it is difficult to distinguish between the changes caused by surgical trauma or by anesthetic drugs. IL-6 is increased after surgery, trauma, and infection (42, 43). The immediate postoperative period is characterized by a proinflammatory response with high levels of IL-1, IL-6, TNF-alpha and activation of neutrophils. This response and especially the postoperative level of IL-6 seem to be a measure for tissue damage (42, 43). Therefore, separation of pro- and anti-inflammatory cytokines might not provide an adequate reflection of post-operative immune balance. In addition, data obtained in clinical studies measuring release of cytokines into plasma as a result of surgery and/or anesthesia are difficult to interpret with respect to their effects on immune competent cells due to the presence of a large number of confounding variables such as depth of anesthesia and side effects of anesthetics (e.g. systemic hypotension) as well as surgical effects.

In a previous study by Sander *et al*. (44) a significant suppression of the IL-6/IL-10 ratio immediately after surgery was seen in long-term alcoholics undergoing elective surgery for resection of the upper digestive tract. Coincident with the immune alterations, these patients had a prolonged intensive care unit (ICU) stay ($P < 0.01$) and a three-fold increased rate of wound infections ($P < 0.05$) and pneumonia ($P < 0.01$). Irwin *et al*. (45) described, in a recent publication, how the IL-6/IL-10 ratio in long-term alcoholic patients was significantly decreased compared with non-alcoholic controls in *ex vivo*-stimulated lymphocytes.

In a previous study of our study-group propofol anesthesia caused an increased IL-6/IL-10 ratio on day one after surgery compared to isoflurane anesthesia in long-term alcoholic patients (46).

3.2.4. Conclusion

Perioperative immune balance is better maintained with propofol compared to inhalational anesthetics in patients undergoing major surgery. Therefore total-intravenous anesthesia might be the preferred regimen in patients with an already altered immune response. The effect on outcome remains to be determined.

3.3. Opioids

3.3.1. Neuroendocrine response

It is long established that opioids suppress hypothalamic and pituitary hormone secretion (47). Morphine suppresses the release of corticotrophin and consequently cortisol under both normal and stress conditions resulting in hypothalamic inhibition (48). The effects of morphine and other opioids have been especially well documented in cardiac surgery (48). Large doses of morphine (4 mg kg⁻¹) inhibited cortisol release until cardiopulmonary bypass (CPB) was established. Fentanyl

(100 $\mu\text{g kg}^{-1}$), sufentanil (20 $\mu\text{g kg}^{-1}$) and alfentanil (1.4 mg kg⁻¹) have also been shown to suppress pituitary hormone secretion until beginning of CPB. After the onset of CPB the physiological changes are profound and hypothalamic and pituitary responses are not completely blocked by opioids (48). High-dose opioids are capable of completely abolishing the hormonal stress response, but they carry the risk of respiratory depression and consequent prolonged ventilatory support after surgery (16).

3.3.2. Cell-mediated immune response

Apart from their neuro-humoral effects, opioids also exert an effect on the immune system by modulating cytokine response either via opioid receptors on immune cells or via opioid receptors within the central nervous system (49-52). Modulation by μ -agonists has been demonstrated previously in a range of immune cells including macrophages, monocytes, NK cells and T cells (50, 52). Short-term in-vivo exposure to fentanyl increases NK cytotoxicity but does not affect the T-lymphocyte proliferation response in healthy volunteers (53). Continuous infusion of remifentanyl (0.02-0.04 $\mu\text{g/kg/min}$) does not affect NK cell number in healthy volunteers (54). In animal studies the effects of opioids on NK cell activity can be investigated more fully (55, 56). Twenty-four hours of fentanyl administration significantly decreased NK cytotoxicity as well as IFN- γ and IL-2 release upon Con A stimulation whereas buprenorphine in contrast affected neither NK cytotoxicity nor cytokine release upon Con-A stimulation (55). It has been hypothesized that the immunomodulating properties of opioids may be mediated via the μ -opioid receptor. As buprenorphine is a partial μ -agonist, this might explain the different effects mentioned above. Sacerdote *et al.* (56) demonstrated that continuous remifentanyl infusion (0.1 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$) suppresses NK cytotoxicity and decreases splenocyte proliferation for up to five hours after end of infusion.

3.3.3. Plasma cytokines

Brix-Christensen (57) showed an immediate down-regulation of HLA-DR with fentanyl-based analgesia as well as a simultaneous pro- and anti-inflammatory cytokine response until day three after cardiac surgery. Liu *et al.* (58) demonstrated significantly lower pro-inflammatory response (TNF- α and IL-6) with high-dose fentanyl (60 $\mu\text{g kg}^{-1}$ and 100 $\mu\text{g kg}^{-1}$) compared to low-dose fentanyl (30 $\mu\text{g kg}^{-1}$) in patients undergoing valve replacement two hours after removal of aortic clamp. One limitation of these studies is that they analyzed plasma cytokines involved in the systemic inflammatory response. As early T cell activation has been hypothesized to reflect the extent of initial inflammation, the cell-mediated immune response should also be addressed in perioperative studies. T cell function, monocyte function and HLA-DR expression on monocytes are particularly important in the early postoperative period. As monocyte function and HLA-DR expression decrease both during and after surgery, it follows that T cell mediated immunity plays a pivotal role in maintaining immune balance after surgery.

3.3.4. Conclusion

The influence of opioids on perioperative cell-mediated immune responses is still unclear and remains to be characterized.

3.4. Alpha-2 agonists: clonidine and dexmedetomidine

3.4.1. Neuroendocrine response

The alpha (α)₂-agonists clonidine and dexmedetomidine are known to reduce anesthetic requirements, to attenuate sympathoadrenal responses during surgery and to reduce the plasma concentration of norepinephrine through stimulation of presynaptic α ₂ adrenoceptors (59, 60). While the use of clonidine during surgery does not appear to influence the perioperative stress response, as measured by ACTH and cortisol plasma levels (61), the use of intraoperative dexmedetomidine attenuated significantly plasma cortisol, epinephrine, norepinephrine, and blood glucose levels in pediatric patients undergoing corrective surgery for congenital heart disease ($p < 0.05$). However, dexmedetomidine used for sedation in the intensive care unit did not influence adrenal steroid genesis (62).

3.4.2. Cell-mediated immune response

There is some evidence that alpha (α)₂-agonists affect cell-mediated immune responses (63-65). Our study-group (63) has previously demonstrated that clonidine changes the T cell subset ratio six hours after surgery in favor of a pro-inflammatory response. This change is in favor of cell-mediated immunity as the augmentation of CD4⁺ (Th) cells is greater than that of CD8⁺ (Tc) cells (38). The Th1 cells may support an inflammatory response by producing the cytokines IL-2, IL-12 and IFN- γ (64). In addition, it has been hypothesized that this early T-cell response might reflect the magnitude and nature of the immunoinflammation (65). In accordance to our results Inada *et al.* (66) demonstrated that subhypnotic doses of dexmedetomidine decreased the ratio of helper T lymphocytes subsets, Th1 to Th2 (Th1/Th2) in the spleen. In contrast Ellis *et al.* (67) were unable to demonstrate any changes in lymphocyte subsets with clonidine. They were however able to confirm earlier reports that NE plasma levels are significantly decreased in patients undergoing major non-cardiac surgery (60, 67, 68). Dorman *et al.* (60) noted that the major effect of α ₂-adrenergic receptor agonists is on tonic activity while SNS responsiveness to stressful stimuli appears to be unaffected.

The influence of the sympathetic nerve system on the immune system, in particular the cell-mediated immune system, is not fully understood (69, 70). A previous study (70) presented evidence that catecholamines may be pivotal in the modulation of Th1 and Th2 cell interactions. Interestingly, β -adrenoreceptors (AR) have been documented on CD4⁺ and CD8⁺ T cells (70). Specifically they are expressed on naive CD4⁺ helper T cells but not on Th2 cells. β -AR activation on T-cells results in cytokine production (70). Swanson *et al.* (18) found that exposure of naive CD4⁺ T cells to NE during the process of differentiation into Th1 cells caused these cells to produce higher levels of IFN- γ following antigen stimulation than cells that had not been exposed to norepinephrine. In

addition, β -blocker therapy caused significant lower Th1/Th2 ratios and decreased norepinephrine levels as well as lower IFN- γ levels in patients with chronic heart failure (19). In particular, in sepsis, impairment of the intestinal microcirculation has been recognized as an important factor in the pathogenesis of endotoxin related sepsis syndrome. Birnbaum *et al.* (71) investigated the effects of endotoxemia on the variability of intestinal microvascular blood flow (IMBF) and arterial blood pressure in a prospective, randomized, controlled animal study. Clonidine administration attenuated the IMBF decrease and significantly diminished the increase in LF spectral power of IMBF and blood pressure. This means, that endotoxemia is associated with increased sympathetic outflow to the systemic vasculature, which can be attenuated by clonidine.

3.4.3. Conclusion

The immunomodulating effects of clonidine seem to be limited to T-cell-mediated immune responses. The effect is via a reduction in sympathetic tone which might be favorable with respect to the immune balance as the alteration of cell-mediated immune response following major surgery appears to be responsible for the increased susceptibility of infections. However, future studies are needed to clarify the immunomodulatory effects of alpha2-agonists, its influence on the perioperative immune balance and their clinical relevance.

4. SUMMARY AND PERSPECTIVE

Based on controversially discussed in-vitro and *in vivo* studies regarding the influence of anesthetics, opioids and alpha-agonists on cell-mediated immune responses regarding the clinical relevance it seems that the Th1/Th2 ratio as well as pro- and anti-inflammatory cytokine ratios might be appropriate parameters presenting perioperative immune balance, especially in immunocompromised patients undergoing major surgery. Therefore, further future studies are necessary to investigate each anesthetic substance in different patient collective (i.e. patients with pre-existing immune perturbations (tumor patients, chronic alcohol abuse, cardiopulmonary diseases) regarding the clinical significance and postoperative infection rate. This might help to choose the appropriate anesthesiological management.

5. REFERENCES

1. Singh M: Stress response and anesthesia. Altering the peri- and postoperative management. *Indian J Anaesth*, 47:427-434 (2003)
2. C Arthur. The adrenocortical hormones. In: Text book of Medical Physiology 9th edition W.B. Saunders Company, 77: 957-970 (1998)
3. Ogawa K, M. Hirai, T. Katsube, M. Murayama, K. Hamaguchi, T. Shimakawa, N. Naritake, T. Hosokawa & T. Kajiwar: Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*, 127:507-520 (2000)
4. Brune IB, W. Wilke, T. Hensler, B. Holzmann & J.R. Siewert: Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg*, 177: 55-60 (1999)
5. Spies C, V. Eggers, G. Szabo, A. Lau, V. von Dossow, H. Schoenfeld, H. Althoff, K. Hegenscheid, B. Bohm, T. Schroeder, S. Pfeiffer, S. Ziemer, C. Paschen, M. Klein, C. Marks, P. Miller, M. Sander, K.D. Wernecke, E. Achterberg, U. Kaisers & H.D.Volk: Intervention at the level of the neuroendocrine-immune axis and postoperative pneumonia rate in long-term alcoholics. *Am J Respir Crit Care Med*, 174:408-14 (2006)
6. Salo M: Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Scand Anaesthesiologica Scand* , 36:302 (1992)
7. Kashiwabara M, M. Miyashita, T. Nomura, H. Makino, T. Matsutani, C. Kim, S. Takeda, K. Yamashita, I.H. Chaudry & T. Tajiri: Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *J Nippon med Sch*, 74: 274-83 (2007)
8. Del Prete G, E. Magi & S. Romagnani: Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanisms of regulation, and role in disease. *Lab Invest*, 70: 299 (1994)
9. Romagnani S: The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today*, 18: 263-266 (1997)
10. Mosmann TR & S. Sad: The expanding universe of T-cell subsets. Th1, Th2 and more. *Immunology Today*, 17: 138-46 (1996)
11. Guo Z, E. Kavanagh, Y. Zang, S.M. Dolan, S.J. Kriynovich, J.A. Mannick & J.A Lederer: Burn injury promotes antigen-driven Th2-type responses *in vivo*. *J Immunol*, 171:3983-90 (2003)
12. Romagnani S: Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*, 12: 227-57 (1994)
13. Ishikawa M, M. Nishioka, N. Hanaki, T. Miyauchi, Y. Kashiwagi, H. Miki H: Hepatic resection induces a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 and produces hypermetabolic and hyperdynamic states. *Hepatology*, 51: 1422- (2004)
14. Kelbel I & M. Weiss: Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anaesth* 14: 685-691 (2001)
15. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* ; 85: 109-117 (2000)
16. JP Desborough & JM Hall. Endocrine response to surgery. In: Kaufmann L. Anaesthesia review. Edinburgh, *Churchill Livingstone*, 10: 131-148 (1993)

17. Khan MM, P. Sansoni, E.D. Silverman, E.G. Engleman & K.L. Melmon: β -adrenergic receptors on human suppressor, helper and cytolytic lymphocytes. *Biochem Pharmacol*, 35: 1137-42 (1986)
18. Swanson MA, W.T. Lee & V.M. Sanders: IFN-gamma production by Th1 cells generated from naive CD4 (+) T cells exposed to norepinephrine. *J Immunol*, 166: 232-240 (2001)
19. Gage JR, G. Fonarow, M. Hamilton, M. Widawski, O. Martínez-Maza & D.L. Vredevoe DL: Beta blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy is associated with decreased Th1/Th2 cytokine ratios and inflammatory production in patients with chronic heart failure. *Neuroimmunomodulation*, 11:173-80 (2004)
20. Elenkow IJ, R.L. Wilder, G.P. Chrousos & S.E. Vizi: The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmakological Review* 52:595-638 (2000)
21. G Rook & F Balkwill. Cell-mediated immune reactions. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Immunology. London: Mosby, 121-138 (1998)
22. Tatsumi H, H. Ura, S. Ikeda, K. Yamaguchi, T. Katsuramaki, Y. Asai Y & K. Hirata: Surgical influence on Th1/Th2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications. *World J Surg*, 27: 522-528 (2003)
23. Matsuda A, K. Furukawa, H. Takasaki, H. Suzuki, H. Kann, H. Tsuruta, S. Shinji & T. Takashi: Preoperative oral immune enhancing nutritional supplementation corrects Th1/Th2 imbalance in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 49: 507-516 (2003)
24. Sherwood ER: Annual Meeting Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists, 275:1-7 (2005)
25. Hirai S: Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 9: 365-70 (2003)
26. Bauer M, Rensing H, T. Ziegenfuß. Anaesthesie und perioperative Immunfunktion. *Anaesthesist*, 47: 538-556 (1998)
27. Sweeney KJ, M.R. Kell, C. Coates, T. Murphy & Reynolds JV: Serum antigen(s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 90: 313-9 (2003)
28. Kell MR, E.G. Kavanaugh, A. Goebel, C.C. Soberg & J.A. Lederer: Injury primes the immune system for an enhanced lethal T-cell response against bacterial superantigen. *Shock*, 12:139-44 (1999)
29. Paparella D, T.M. Yau & E. Young: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment: An update. *Eur J cardio-thoracic surgery*; 21:232-244 (2002)
30. Spies CD, V. von Dossow, V. Eggers, G. Jetschmann, R. El-Hilali, J. Egert, M. Fischer, T. Schröder, C. Höflich, P. Sinha, C. Paschen, P. Mirsalim, R. Brunsch, J. Hopf, C. Marks, K.D. Wernecke, F. Pragst, H. Ehrenreich, C. Müller, H. Tonnesen, W. Oelkers, W. Rohde, C. Stein & W.J. Kox: Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in chronic alcoholic patients. *Anesthesiology*; 100:1088-100 (2004)
31. Crozier TA, J.E. Müller, D. Quittkat, M. Sydow, W. Wuttke & D. Kettler: Effect of anesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 72:280-5 (1994)
32. Adams HA, C.S. Schmitz & B. Baltes-Gotz B: Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery in total intravenous and inhalational anesthesia. *Anaesthesist* 43:730-7 (1994)
33. Hertel VG, D. Olthoff, B. Vetter, O. Giessner & S. Lange: Comparison of various methods of anesthesia by plasma catecholamine determination. *Anaesthesiologie und Reanimation* 20: 116-25 (1995)
34. Pirttikangas CO, M Salo, M. Mansikka, J. Grönroos, K. Pulkki & O. Peteola: the influence of anesthetic technique upon immune response to hysterectomy. *Anaesthesia* 50: 1056-61 (1995)
35. Pala P, T. Hussell & P.J. Openshaw PJ: Flow cytometric measurement of intracellular cytokines. *J Immunol Methods*; 243: 107-24 (2000)
36. Jung T, U. Schauer, C. Heusser, C. Neumann & C. Rieger: Detection of intracellular cytokines by flow cytometry. *J Immunol methods* 159: 197-207 (1993)
37. Pala P & T.L. Whiteside: Cytokine assays. *Biotechniques* 33: Suppl.4-15 (2002)
38. Maino VC, M.A. Suni, J. Ruitenberg: Rapid flow cytometric method for measuring lymphocyte subset activation. *Cytometry* 20:127-33 (1995)
39. Inada T, Y Yamanouchi, S. Jomura, S. Sakamoto, M. Takahashi, T. Kambara & K. Shingu: Effect of propofol and isoflurane anesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 59:954-959 (2004)
40. Salo M, C.O. Pirttikangas & K. Pulkki: Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance *in vitro*. *Anesthesia* 52:341-344 (1997)
41. Gilliland HE, M.A. Armstrong, U. Carabine & T.J. McMurray. The choice of anesthetic maintenance technique influences the anti-inflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 85:1394-1398 (1997)

42. Spies C, H. Kern, T. Schroeder, M. Sander, H. Sepold, P. Lang, K. Stangl, K. Behrens, P. Sinha, W. Schaffartzik, K.D. Wernecke, W.J. Kox & U. Jain: Myocardial ischemia and cytokine response are associated with subsequent onset of infections after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 95:9-18 (2002)
43. Sander M, C. von Heymann, T. Neumann, J.P. Braun, M. Kastrup, S. Beholz, W. Konertz & Spies C: Increased interleukin-10 and Cortisol in Long-term Alcoholics after Cardiopulmonary Bypass: A Hint to the Increased Postoperative Infection Rate? *Alcohol Clin Exp Res* 29: 1677-1684 (2005)
44. Sander M, M. Irwin, P. Sinha, W. Naumann, W.J. Kox WJ & C. Spies. Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections. *Intensive Care Med* 28: 285 - 292 (2002)
45. Irwin M & C. Miller: Decreased natural killer cell responses and altered interleukin-6 and interleukin-10 production in alcoholism: an interaction between alcohol dependence and African - American ethnicity. *Alcohol Exp Res* 24: 560 - 569 (2000)
46. Von Dossow V, S. Baur, M. Sander, H. TØNNESEN, C. Marks, C. Paschen, G. Berger G & Spies C: Propofol increased the Interleukin-6 to interleukin-10 ratio more than isoflurane after surgery in long-term alcoholic patients. *JIMR* 35: 395-405 (2007)
47. Mc Donald RK, F.T. Evans & V.K. Weise: Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone levels in man. *J Pharmacol Exp Ther* 125: 241-7 (1959)
48. Desborough JP & J.M. Hall: Modification of the hormonal and metabolic response to surgery by narcotics and general anesthesia. *Clin Anaesthesiol* 3:317-34
49. Rogers T & P.K. Peterson: Opioid G protein-coupled receptors: signals at the crossroads of inflammation. *Trends in Immunology*, 24: 116-21 (2003)
50. Sacerdote P, L. Gaspani, G. Rossoni, A.E. Panerai & M. Bianchi M. Effect of the opioid remifentanyl on cellular immune response in the rat. *Int Immunopharmacol* 1:713-719 (2001)
51. Sharp BM, S. Roy & J.M. Bidlack: Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system. *Journal of Neuroimmunology*; 83: 45-56 (1998)
52. Shavit Y, S. Ben-Eliyahu, A. Zeidel & B. Beilin: Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. *Neuroimmunomodulation* 11:255-260 (2004)
53. Yeager MP, M.A. Procopio, J.A. DeLeo, J.L. Arruda, L. Hildebrandt & Howell AL: Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 94:94-9 (2002)
54. Cronin AJ, N.M. Aucutt-Walter, T. Budinetz, C.P. Bonafide, N.A. DiVittore, V. Gordin, H.G. Schuler & R.H. Bonneau: Low-dose remifentanyl infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 91:805-9 (2003)
55. Martucci C, A.E. Panerai & P. Sacerdote. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 110: 385-392 (2004)
56. Sacerdote P: Opioids and the immune system. Review. *Palliat Med* 20, suppl. 1: 9-15 (2006)
57. Brix-Christensen V, E. Tonnesen, I.J. Sorensen, T.V. Billfinger, R.G. Sanchez & G.B. Stefano: 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 Scan* 42:63-70 (1998)
58. Liu JH, J.M. Shen, L. Li & YT Chang: Effects of fentanyl on cytokines and MDA during cardiopulmonary bypass in patients undergoing valve replacement. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 30:80-3 (2005)
59. Dorman T, K. Clarkson, B. Rosenfeld, C. Shanholtz, P.A. Lipsett & M.J. Breslow: Effects of clonidine on prolonged sympathetic response. *Crit Care Med* 25: 1147-1152 (1997)
60. Tank J, J. Jordan, A. Diedrich, M. Obst, R. Plehm & F.C. Luft, V. Gross: Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension* 43:1042-1047 (2004)
61. Loick HM, C. Schmidt, H. Van Aken, R. Junker, M. Erren, E. Berendes, N. Rolf, A. Meissner, C. Schmid, H.H. Scheld & T. Möllhoff: High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 88:701-9 (1999)
62. Venn RM, A. Bryant, GM Hall & RM Grounds: Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 86:650-6 (2001)
63. Von Dossow V, N. Baehr, M. Moshirzadeh, C. von Heymann, J.P. Braun, O. Vargas Hein, M Sander, K.D. Wernecke, W. Konertz & C. Spies: Clonidine attenuated early proinflammatory response in T-cell subsets after cardiac surgery. *Anesth Analg* 103:809-14 (2006)
64. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 9: 365-70 (2003)

65. Sweeney KJ, M.R. Kell, C. Coates, T. Murphy & J.V. Reynolds: Serum antigen(s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis. *Br J Surg* 90: 313-9

66. Inada T, A. Shirane, N. Hamano, M. Yamada, T. Kambara & K. Shingu: *Immunopharmacol Immunotoxicol* 27:357-369 (2005)

67. Ellis JE & S. Pedlow: Premedication with clonidine does not attenuate suppression of certain lymphocyte subsets after surgery. *Anesth Analg* 87:1426-1430 (1998)

68. Kulka P, M Tryba & M Zenz: Dose-response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anesthesia in coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 80: 263-268 (1995)

69. Sanders VM, R.A. Baker, D.S. Ramer-Quinn, D.J. Kasprovicz, B.A. Fuchs & N.E. Street: Differential expression of the beta₂-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol* 158: 4200-4210 (1997)

70. Kohm AP & V.M. Sanders: Norepinephrine and β₂-adrenergic receptor stimulation regulate CD4⁺ T and B lymphocyte function *in vitro* and *in vivo*. *Pharmacol Rev* 53: 487-525 (2001)

71. Birnbaum J, C. Lehmann, H.M. Stauss, M. Weber, A. Georgiew, B. Lorenz, S. Pulletz, M. Grundling, D. Pavlovic, M. Wendt & W.J. Kox: Sympathetic modulation of intestinal microvascular blood flow oscillations in experimental endotoxemia. *Clin Hemorheo Microcirc* 28: 209-20 (2003)

Abbreviations: SIRS: systemic inflammatory response syndrome, Th1/Th2: T-helper 1/2 cells, HPA: hypothalamic-pituitary-axis, ACTH: adenocorticotrophin, NE: norepinephrine, CPB: cardiopulmonary bypass, ICU: intensive care unit, IFN-g: interferon-gamma, IL: interleukin, β-(AR): beta-adrenoreceptors, IMBF: intestinal microvascular blood flow

Key Words: Anesthetics, Opioids, Alpha₂-Agonists, Cell-Mediated Immune Response, Surgery, Review

Send correspondence to: Dr Vera von Dossow, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charite-University Hospital, Campus Virchow-Klinikum and Campus Charite Mitte, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany, Tel: 4930450551001, Fax: 49-30-450551909, E-mail: vera.vdossow@charite.de

<http://www.bioscience.org/current/vol13.htm>

3.1. Übersicht: Prädiktive Marker der neuroendokrinen Stressachse und Immunreaktivität für die Entwicklung postoperativer Infektionen

Tabelle 1

	<i>präoperativ</i>	<i>intraoperativ</i>	<i>postoperativ</i>	<i>prädiktiv</i>
Neuroendokrine Stressachse				
ACTH	∅	↑	↑ bis 6 h ^[20]	∅
Cortisol	∅	↑	↑ bis 48 h ^[20,21]	Infektionen ↑ ^[22]
Noradrenalin	∅	↑	↑ bis 48 h ^[20,23, 25]	∅
Adrenalin	∅	↑	↑ bis 48 h ^[20,23, 25]	∅
Zellvermittelte Immunreaktivität				
T-Zellen (Th 1 und 2) (Tc 1 und 2)	∅	∅	Th1/Th2 Verh. ↑ 6 h-24 h p.o. ^[33, 34]	Infektionen ↓ ^[37]
	Th1/Th2. ↓ ^[37]		Th1/Th2 Verh. ↓ ^[37, 38] Tc1/Tc2 Verh. ↓ ↔ ^[37] 24h bis 14. p.o.	Infektionen ↑ ^[37, 38]
Monozyten/Makrophagen	∅	∅	HLA-DR ↓ bis 48 h ^[44, 45]	Infektionen ↑ ^[42, 43] ∅ ^[44, 45]
NK-Zellen	∅	∅		∅
Plasmazytokine				
TNF-α	∅	∅	↑ bis 6 h ^[48, 54]	∅
IL-1β	∅	∅	↑ bis 6 h ^[48, 54]	∅
IL-8	∅	∅	↑ 24 bis 72 h ^[48]	Infektionen ↑ ^[L48]
IL-6	∅	∅	↑ 24 bis 72 h ^[47, 48]	Infektionen ↑ ^[47, 48]
IL-10	∅	∅	↑ 24 h bis 48h ^[47,50]	Infektionen ↑ ^[47,50]
IL-6/IL-10	∅	∅	↓ 24 h bis 48h ^[56-59]	Infektionen ↑ ^[56-59]

TNF-α= Tumornekrosefaktor-alpha, IL= Interleukin, Th= T Helfer Zellen; Tc= zytotoxische T Zellen, h= Stunden, p.o. = postoperativ, Verh.= Verhältnis

3.1.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen

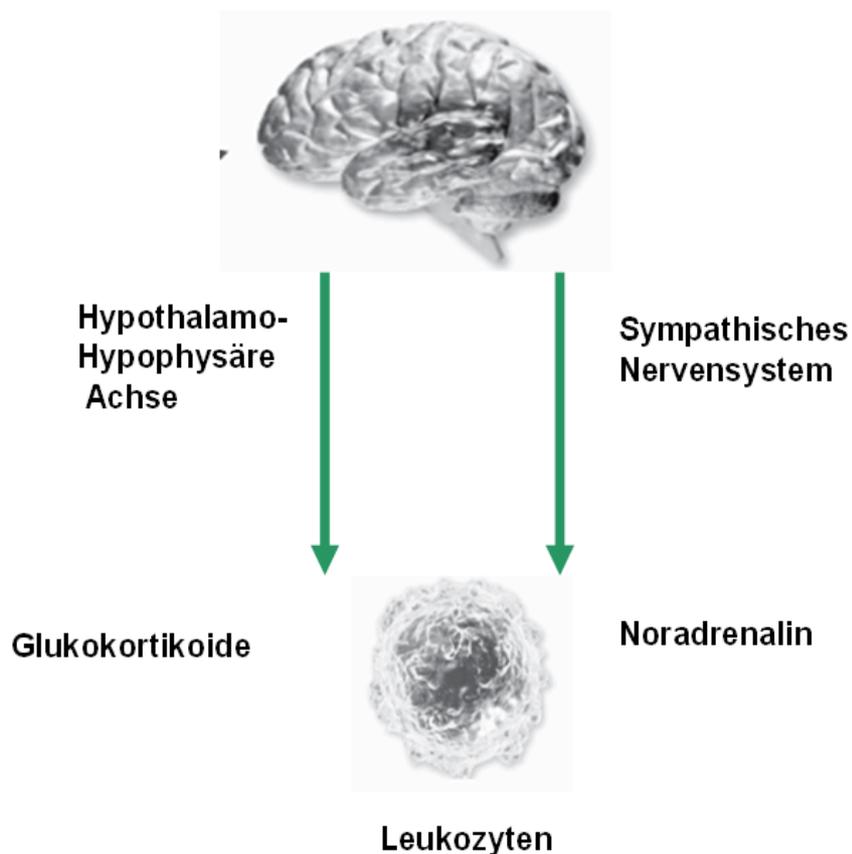
Die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und der sympatho-adrenalen Achse sowie die direkte Stimulierung der Nebennierenrinde durch den operativen Eingriff führen zu einer Freisetzung von Glukokortikoiden und Katecholaminen [23, Abbildung 1]. Die durch diese Mediatoren ausgelösten vielfältigen Reaktionen werden auch unter dem Begriff der neuroendokrinen Stressantwort zusammengefasst [20].

Operativer Stress ist einer der potentesten Aktivatoren der Adrenocorticotrophes Hormon (ACTH)- und Cortisolausschüttung. Bereits wenige Minuten nach Operationsbeginn kann ein Anstieg beider Hormone nachgewiesen werden [20]. ACTH selbst stimuliert die Glukokortikoidsekretion aus der Nebennierenrinde und induziert folglich die Cortisolanstiege im Plasma. Eine hohe Cortisolplasmakonzentration hemmt üblicherweise über einen Feedbackmechanismus die weitere ACTH-Sekretion [20]. Dieser Mechanismus scheint in der frühen postoperativen Phase (24-48 Stunden) ineffektiv zu sein: Unmittelbar postoperativ sind beide Hormone erhöht; am ersten postoperativen Tag fällt die ACTH Konzentration auf präoperative Werte ab, während erhöhte Cortisolspiegel bis zum zweiten bzw. dritten postoperativen Tag nachgewiesen werden können [20,25]. Ausgehend von einem Basalwert von 400 nmol/Liter können die Cortisolkonzentrationen innerhalb von 4-6 Stunden in Abhängigkeit vom Ausmaß des operativen Eingriffs ein Maximum von > 1500 nmol/Liter erreichen [21]. Cortisol hat überwiegend immunsuppressive Effekte [20]. Es konnten bidirektionale Interaktionen sowie ein negativer Feedback-Mechanismus zwischen dem neuroendokrinen System und dem Immunsystem nachgewiesen werden [26]. *In vitro* Untersuchungen an isolierten Hypophysenzellen zeigen, dass die Interleukine (IL)-1 β und IL-6 die ACTH- und Cortisol-Sekretion stimulieren können [26]. Cortisol induziert sowohl den Anstieg des vorwiegend antiinflammatorischen Zytokins IL-10 als auch gleichzeitig die Inhibition der proinflammatorischen Zytokine. Es kommt zu einer Abnahme der Lymphozytenzahlen bei Veränderung der einzelnen Lymphozytenpopulationen [27, 28]. Unter hohen Cortisolkonzentrationen zeigt sich ferner auch eine Verschiebung der lymphozytären Zytokinproduktion in Richtung eines T-Helferzellen(_H) Typ 2-Profiles [28]. Ein erhöhter Cortisolspiegel postoperativ ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung postoperativer Infektionen assoziiert [29]. Die Autoren Spies und Kollegen [22] stellten in einer kürzlich publizierten kontrolliert doppelblind randomisierten Interventionsstudie bei chronisch-alkoholkranken Patienten nach einer Tumorsektion des oberen Aerodigestivtraktes folgendes fest: Die perioperative Gabe von Ketokonazol (4 x 200 mg /Tag per os), Morphin (15 μ g/kg/h) oder Alkohol (0,5/kg/Tag) hatte signifikant geringere Cortisolspiegel im Plasma und eine signifikante Reduktion der postoperativen Pneumonierate (39 % auf 5,7 %) zur Folge [22]. Eine signifikant

erhöhte Cortisolkonzentration im Plasma am dritten postoperativen Tag war prädiktiv (AUC: 0,74 (0,50-0,98)) für die Entwicklung einer postoperativen Pneumonie.

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt gleichzeitig zur Ausschüttung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin aus der Nebennierenrinde und Ausschüttung von Noradrenalin aus den präsynaptischen Nervenenden in die Zirkulation, die sich auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ auswirken können [23]. Es konnte sowohl die Existenz sympathischer Nervenfasern in Lymphknoten [30, 31] als auch adrenerger Rezeptoren auf murinen T-Zellen nachgewiesen werden [31, 32]. Bislang ist aber unklar, ob die Parameter Noradrenalin und Adrenalin eine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich postoperativer Infektionen haben.

Abbildung 1: Neuroendokrine Stressimmunachse (vereinfachte Darstellung mit freundlicher Genehmigung von Sage Publications aus: Sacerdote P. Palliative Medicine 2006; 20: 9-15)



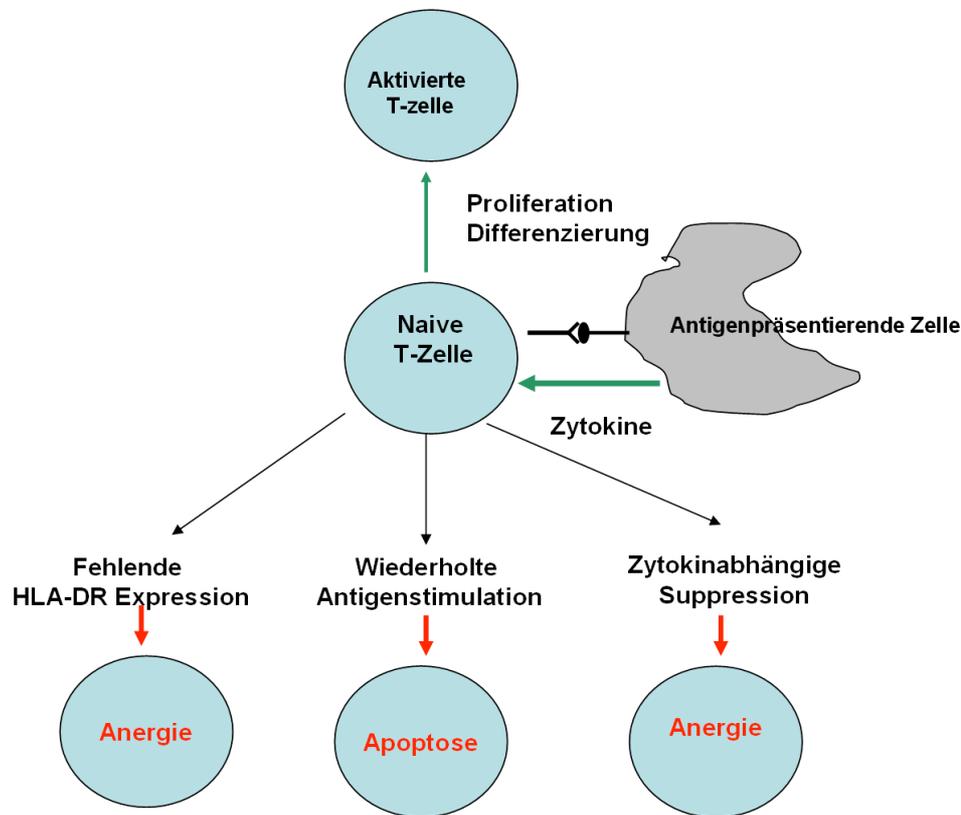
3.1.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ

„**Frühe T-Zellaktivierung**“ (**Abbildung 2**): In der frühen postoperativen Phase kommt es zunächst zu einer Aktivierung der T-Lymphozyten [31, 32]. Hierbei ist die Aktivierung der CD⁴⁺ T-Helferzellen größer als die Aktivierung der CD⁸⁺ zytotoxischen T Zelle [31]. Nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen lässt sich bereits 24 Stunden postoperativ die Expression von Markern der T-Zellaktivierung nachweisen [32]. Die CD69 Induktion in T-Zellen triggert die Produktion des proinflammatorischen Zytokins IL-2 und die Expression des IL-2 Rezeptors (CD25). Die Autoren postulierten, dass T-Lymphozyten in der frühen postoperativen Phase in der Lage sind, eine normale antigen-induzierte Antwort zu initiieren und durch kompetente CD25-T-Lymphozyten reguliert zu werden.

„**Th1/Th2 Shift**“ (**Abbildung 2**): Die frühe T-Zellaktivierung induziert aber auch die folgende Anergie und Apoptose der T-Zellen mit konsekutiver Suppression der Th1 Zytokinproduktion, d.h. einer verminderten Synthese des proinflammatorischen Zytokins IFN- γ [35, 36] (**Abbildung 2**). Es zeigt sich eine Abnahme der CD⁴⁺ Helferzellpopulation bei weitgehend normaler oder erhöhter Anzahl von CD⁸⁺ T-Zellen mit zytotoxischer Funktion [36]. Daneben ist die lymphozytäre Proliferation durch das Monozyten/Makrophagen-System nach einem operativen Eingriff reduziert [36]. Innerhalb der T-Helferzellpopulation kommt es, ebenfalls unter dem modulatorischen Einfluss aktivierter Monozyten, zu einer Verschiebung der T Helfersubpopulationen in Richtung auf den Th2-Subtyp. Die Folge ist ein supprimiertes Th1/Th2 Verhältnis postoperativ. Mehrere Studien belegen, dass ein erniedrigtes Th1/Th2 Verhältnis unmittelbar postoperativ (24-48 Stunden) signifikant häufiger mit der Entwicklung einer postoperativen Infektion assoziiert ist [37, 38, 39].

HLA-DR Expression (**Abbildung 2**): Ferner kommt es postoperativ zu einer drastischen Abnahme der Humanen-Leukozyten-Antigen (HLA-DR)-Expression mit Verlust der Antigenpräsentation sowie einer Reduktion der TNF-alpha(α) Sekretion nach ex vivo Lipopolysaccharid (LPS) Stimulation aus den Monozyten und Makrophagen [40] (**Abbildung 2**). Das Verhältnis zwischen der HLA-DR Expression und dem Outcome wird in den bisher publizierten Studien kontrovers diskutiert [42-45]. Eine Abnahme der HLA-DR Expression < 30 % des Ausgangswertes ist mit dem gehäuften Auftreten postoperativer Infektionen und einer Sepsis assoziiert [42, 43]. Im Gegensatz dazu konnten erst kürzlich publizierte Studien für die Abnahme der HLA-DR Expression in der frühen postoperativen Phase keine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich eines schlechteren Outcomes feststellen [44, 45].

Abbildung 2: mögliche Mechanismen der verminderten zellvermittelten Immunreaktivität (vereinfachte Darstellung mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media aus: Bauer M et al. Anästhesist 1998; 47: 538-556)



3.1.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ

Bei der Initiierung der Immunreaktivität im Rahmen eines operativen Eingriffs spielen die Makrophagen und Monozyten eine Schlüsselrolle. Diese setzen auf lokaler Ebene nicht nur das Zytokin Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- α), den frühesten Mediator der proinflammatorischen Kaskade, sondern auch weitere pro- und antiinflammatorischen Mediatoren, die Zytokine IL-1 β , IL-8, IL-6 (pro- und antiinflammatorische Wirkung) und IL-10, frei [46]. Infolge der systemischen Aktivierung des Makrophagen-/Monozytensystems führt dies zu einer systemischen Freisetzung der Zytokine mit klinischer Manifestation eines SIRS [46, 47]. So konnten Miyaoka et al. [47] nachweisen, dass die Entwicklung eines SIRS mit signifikant erhöhten IL-6 Plasmakonzentrationen am ersten postoperativen Tag nach einem elektiven chirurgischen Eingriff assoziiert ist. Am dritten postoperativen Tag waren die SIRS Kriterien bei keinem Patienten mehr nachweisbar und es zeigte sich auch gleichzeitig eine signifikante Reduktion der IL-6 Konzentrationen im Plasma. Diese Ergebnisse wurden durch weitere klinische Studien bestätigt [48-53]. Eine unmittelbar

postoperativ erhöhte IL-6-Konzentration im Plasma korrelierte mit der Entwicklung von Komplikationen (Infektionen, Sepsis, Multiorganversagen) [48]. Ferner waren signifikant erhöhte IL-6 Konzentrationen im Plasma bei Patienten am ersten postoperativen Tag nachweisbar, die sich einem operativen Eingriff der Pankreatikoduodenektomie unterzogen und im weiteren postoperativen Verlauf eine Wundinfektion entwickelten [49]. Auch nach herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine korrelierten erhöhte IL-6 und IL-10 Konzentrationen im Plasma am ersten postoperativen Tag mit einem signifikant erhöhten postoperativen Infektionsrisiko [50, 51]. Ein Anstieg des Interleukins IL-8 im Plasma 36 Stunden nach einem abdominell-chirurgischen Eingriff korrelierte mit der Entwicklung eines Multiorgandysfunktionssyndroms [52]. Auch 24 Stunden postoperativ nach Leberresektionen waren signifikant erhöhte IL-6 und IL-10 Konzentrationen prädiktiv für die Entwicklung einer Infektion [53]. In der überwiegenden Mehrzahl der Studien konnte dagegen für die Zytokine TNF- α und IL-1 β keine Korrelation mit dem postoperativen klinischen Verlauf nachgewiesen werden [48, 54]. Dies ist im Wesentlichen durch die kurzen Halbwertszeiten des TNF- α (12-16 min) und IL-1 β (6 min) zu erklären. Der Nachweis dieser beiden Plasmazytokine wird dadurch deutlich unwahrscheinlicher als der Nachweis des Zytokins IL-6, dass vier bis 48 Stunden nach operativen Eingriffen die höchste Plasmakonzentration erreicht [20, 55].

Die Bestimmung des IL-6/IL-10 Verhältnisses bildet möglicherweise die Veränderung der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ eindeutiger ab als die Einzelbestimmung der pro- und antiinflammatorischen Parameter [56, 57, 58, 59]. So ließ sich unmittelbar nach einem Thorax- und Abdominaltrauma ein erhöhtes IL-6/IL-10 Verhältnis nachweisen, das mit dem „Severity of Injury“ Score korrelierte ($p = 0,0067$) [56, 57]. Auch zum Zeitpunkt einer schweren Sepsis zeigte sich ein erhöhtes IL-6/IL-10 Verhältnis [57]. Im Gegensatz dazu stellten die Autoren Sander et al. [58] fest, dass ein supprimiertes IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag nach einer elektiven Tumoroperation mit einer signifikant erhöhten Infektionsrate assoziiert war [58, 59].

3.1.4. Fragestellung

Eine prolongierte Imbalance der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ kann mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Infektion einhergehen [60-62]. Erhöhte IL-8 und IL-10 Konzentrationen im Plasma postoperativ sind mit einem erhöhten Risiko assoziiert, eine nosokomiale Pneumonie zu entwickeln [60, 61, 62]. In einem tierexperimentellen Modell zeigte sich eine vierfach erhöhte Mortalität bei Tieren mit Operation und Pneumonie im Vergleich zu Tieren mit Pneumonie ohne vorherige Operation [61]. Im Sinne der „second hit“ Theorie [63] sind Patienten mit einer veränderten Immunreaktivität unmittelbar postoperativ möglicherweise gefährdet, eine Infektion mit schwerwiegenden Verlauf, d.h. einen septischen Schock zu entwickeln. Vor diesem Hintergrund sollte in einer eigenen Untersuchung (3.1.5.) folgendes festgestellt werden:

- Unterscheiden sich Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose einer frühen postoperativen Pneumonie (24-72 Stunden postoperativ) hinsichtlich der Immunreaktivität?
- Sind die Parameter der Immunreaktivität prädiktiv, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie eine Aussage über die mögliche Entwicklung eines septischen Schocks zuzulassen?

3.1.5. Zusammenfassung: Originalarbeit (Crit Care 2005; 9: R 662-669)

In diese Untersuchung wurden insgesamt 76 Patienten nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission und nach vorheriger schriftlicher Einverständniserklärung durch die Patienten oder deren gesetzlichen Betreuer eingeschlossen. Einschlusskriterien waren Patienten, die nach einem operativen Eingriff auf die Intensivstation aufgenommen wurden und bei denen eine Hospital erworbene postoperative Pneumonie diagnostiziert wurde. 29 Patienten der insgesamt 76 Patienten entwickelten im weiteren Verlauf einen septischen Schock. Es erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmazytokine TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 und IL-10 zu folgenden Messzeitpunkten: innerhalb der ersten vier Stunden nach Diagnose einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie, in der frühen Phase des septischen Schocks (nach 12 Stunden) und in der späten Phase des septischen Schocks (innerhalb 72-96 Stunden). Die Zytokine im Plasma wurden mittel eines kommerziell erhältlichen ELISA-Kits analysiert (Quantikine™ Immunoassay Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Hinsichtlich der Basischarakteristika konnten bei Aufnahme auf die Intensivstation keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. In der statistischen Analyse mittels Mann-Whitney U Test zeigte die Gruppe der Patienten, die im Verlauf einen septischen Schock entwickelten, bereits zum Diagnosezeitpunkt der Hospital erworbenen Pneumonie signifikant erhöhte Zytokinpiegel im Plasma [IL-6 ($p < 0,01$), IL-8 ($p < 0,01$) und IL-10 ($p < 0,01$)] im Vergleich zu den Patienten mit einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie ohne septischen Schock. Die Zytokine IL-6, IL-8 und IL-10 waren in der „receiver operating curve“ (ROC)-Analyse zum Zeitpunkt der Diagnose der Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie signifikant prädiktiv für die Entwicklung eines septischen Schocks ($p < 0,05$) [IL-6: AUC 0,82 (0,71-0,92); IL-8: AUC:0,80 (0,70-0,91); IL-10: AUC: 0,80 (0,68-0,92)]. Die Laborparameter C-reaktives Protein und die Leukozyten waren zum Zeitpunkt der Diagnose nicht prädiktiv für die Entwicklung eines septischen Schocks. Hinsichtlich der grampositiven und gramnegativen Erreger der Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. Insgesamt verstarben in der Gruppe Hospital erworbenene Pneumonie plus septischer Schock 13 Patienten, in der Gruppe Hospital erworbene Pneumonie ohne septischen Schock verstarb kein Patient.

3.1.6. Gesamtzusammenfassung des ersten Punktes der Fragestellung

Vor dem Hintergrund der bisher publizierten Datenlage sind die Parameter IL-6, IL-8 und IL-10 in der unmittelbar postoperativen Phase prädiktiv für das Outcome. In einem tierexperimentellen Modell konnte bei Tieren mit Operation und einer konsekutiven postoperativen Pneumonie eine vierfach erhöhte Letalität festgestellt werden im Vergleich zu Tieren mit einer Pneumonie ohne eine vorherige Operation. Bislang ist unklar, ob beim Menschen zum Zeitpunkt einer frühen postoperativen Infektion, im Besonderen einer Hospital erworbenen Pneumonie, die aufgeführten Immunparameter IL-6, IL-8 und IL-10 ebenfalls prädiktiv für die Progression der Infektion sind. Dies war Gegenstand und Fragestellung unserer Untersuchung.

Wir untersuchten Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen, die eine Hospital erworbene Pneumonie mit und ohne konsekutiven septischen Schock in der frühen postoperativen Phase entwickelten.

In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass zum Diagnosezeitpunkt einer Hospital erworbenen Pneumonie die Immunparameter IL-6, IL-8 und IL-10 signifikant erhöht und prädiktiv für die Entwicklung eines später sich entwickelnden septischen Schocks waren.

Im Sinne eines zweiten Stimulus nach einem operativen Eingriff kommt es somit zu einer unkontrollierten systemischen Zytokinausschüttung. Diese führt zu einer Gegenregulation mit folgender Immunsuppression, die mit einer Progression der Infektion zum septischen Schock einhergehen kann.

3.2. Anästhetika: Isofluran und Propofol

Der Einfluss der verschiedenen Anästhetika auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ ist trotz einer Vielzahl an *in vitro* als auch *in vivo* Studien bislang unklar. Neben der Beeinflussung der hypothalamo-hypophysär-adrenalen Achse beschreibt die derzeitige Datenlage eine Vielzahl an Veränderungen der Immunreaktivität, die eine endgültige Bewertung der Anästhetika bislang nicht zulassen. Unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.1. aufgeführten Übersicht prädiktiver Marker und der bisher publizierten Datenlage wird nachfolgend der Einfluss der Anästhetika auf die neuroendokrine Stressachse sowie die Veränderungen der zellvermittelten und zytokinvermittelten Immunreaktivität unmittelbar postoperativ erläutert.

3.2.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen

Das intravenöse Anästhetikum Propofol und das Inhalationsanästhetikum Isofluran können erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Aktivierung der hypothalamo-hypophysär-adrenalen Achse aufweisen [64, 65, 66, 67, 68]. So waren unter Isoflurananästhesie eine signifikant höhere Cortisol- und Katecholaminkonzentration im Serum unmittelbar postoperativ nachweisbar [64, 65]. Eine weitere Untersuchung nach herzchirurgischen Eingriffen bestätigte diese Ergebnisse [66]. In einer erst kürzlich publizierten Studie waren die Kortisol- und Katecholaminkonzentrationen im Plasma unter Isofluran nicht nur postoperativ, sondern auch bereits intraoperativ signifikant erhöht im Vergleich zu einem kombinierten Anästhesieverfahren mit Isofluran plus thorakaler Epiduralanaesthesie [67].

Zusammenfassend lässt sich vor dem Hintergrund der bisherigen Datenlage feststellen, dass unter Propofol eine stärkere Abschwächung der im Rahmen des operativen Eingriffs aktivierten neuroendokrinen Stressantwort beobachtet werden kann.

3.2.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar nach Operationen

Der Einfluss der Anästhetika Propofol und Isofluran auf die zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ ist bislang in einzelnen Studien untersucht worden [69-72]. Unter der Anästhesie mit Isofluran konnte eine signifikante Suppression des Th1/Th2-Verhältnis am ersten postoperativen Tag im Vergleich zu einer Anästhesie mit Propofol bei neurochirurgischen Eingriffen (Aneurysmablutung mit Kraniotomie) festgestellt werden [69]. In einer weiteren klinischen Studie war unter Isofluran, jedoch nicht unter Propofol, eine signifikante Reduktion der T-Zellsubpopulation bei gleichzeitig signifikant erhöhten Cortisolspiegel im Plasma über die Zeit (Hautschnitt bis zum ersten postoperativen Tag) nachweisbar [65]. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine früher publizierte experimentelle *in vitro* Studie der Autoren Salo und Kollegen [71]: Propofol in klinischer Dosierung hatte einen Anstieg des IFN- γ /IL-4-Verhältnisses in mononukleären Leukozyten nach Concanavalin A Stimulation zur Folge, während unter

Thiopenthal in klinischer Dosierung eine signifikante Suppression des IFN- γ /IL-4- Verhältnisses beobachtet werden konnte. Bislang konnte für Propofol keine Induktion der Apoptose der Lymphozyten in klinischer Dosierung nachgewiesen werden [72]. In den oben aufgeführten klinischen Studien konnte keine Relevanz hinsichtlich des Outcomes festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Propofol im Vergleich zu Isofluran die zellvermittelte Immunreaktivität möglicherweise nur gering oder gar nicht beeinflusst.

3.2.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ

Es existiert eine Vielzahl an klinischen und experimentellen Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen, die die Anästhetika hinsichtlich ihrer Beeinflussung der Zytokinausschüttung untersucht haben [73-76]. So zeigt sich beispielsweise unter einer Anästhesie mit Isofluran ein signifikanter Anstieg der IL-6 Konzentrationen im Plasma mit Erreichen des Maximumwertes eine Stunde postoperativ, unter Anästhesie mit Propofol hingegen keine Veränderung der IL-6 Konzentrationen im Plasma [74]. Im Gegensatz dazu konnte unter einer Anästhesie mit Propofol vier Stunden postoperativ ein signifikanter Anstieg der IL-10 Konzentration im Plasma im Vergleich zu einer Anästhesie mit Isofluran festgestellt werden [73]. Ähnliche Ergebnisse ergaben auch kürzlich publizierte klinische Studien [75, 76]. Bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff der offen-chirurgischen Cholezystektomie unterzogen und eine total-intravenöse Anästhesie mit Propofol und Remifentanyl erhielten, waren am Ende der Operation sowie zwölf Stunden postoperativ signifikant erhöhte IL-10 Konzentrationen im Plasma nachweisbar im Vergleich zu den Patienten, die eine Anästhesie mit Isofluran erhielten [76].

Zusammenfassend ist aktuell aufgrund der unzureichenden Datenlage eine endgültige Bewertung der Anästhetika sowie deren Einfluss auf die einzelnen Zytokine im Plasma nicht möglich. Eine Erklärung ist die fehlende Dokumentation des postoperativen Verlaufes der meisten Studien. Des Weiteren ist es im perioperativen klinischen Kontext nur begrenzt möglich, die einzelnen Wirkungen der Anästhetika auf die Immunreaktivität zu differenzieren, die durch das chirurgische Trauma oder durch die Verwendung der einzelnen Anästhetika bedingt sind. Der postoperative Anstieg der pro- und antiinflammatorischen Mediatoren, insbesondere des Zytokins IL-6 ist häufig ein Zeichen für das Ausmaß der Gewebeschädigung und somit auch im Hinblick auf den Einfluss durch die Anästhetika möglicherweise nicht mehr verwertbar. Insbesondere die Einzelbestimmung der pro- und antiinflammatorischen Zytokine reflektiert möglicherweise nicht adäquat die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ, da sie durch Faktoren wie Komorbiditäten, Narkosetiefe, Hypotension, Blutverlust und chirurgische Maßnahmen im Einzelnen beeinflussbar sind. Wie in Kap. 3.1.3. bereits erläutert, bildet möglicherweise das IL-6/IL-10 Verhältnis die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ eindeutiger ab als die Einzelbestimmung pro- und antiinflammatorischer Parameter [56-59]. Bislang ist der Einfluss der Anästhetika Propofol und Isofluran auf das IL-6/IL-10 Verhältnis unzureichend geprüft worden. In einer tierexperimentellen Studie konnte unter

Isofluran ein supprimiertes IL-6/IL-10 Verhältnis in einem Sepsismodell nach LPS Stimulation nachgewiesen werden [77]. Die Autoren postulierten, dass Isofluran die Hyperinflammation in der Sepsis abschwächen und damit günstig beeinflussen könnte. Im Widerspruch dazu stehen Ergebnisse der Autoren Sander et al. [58] und Irwin et al. [59], die nachweisen konnten, dass ein erniedrigtes IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag mit einer signifikant erhöhten Infektionsrate assoziiert ist.

3.2.4. Fragestellung:

In einer eigenen Untersuchung (3.2.5) sollte entsprechend dem Kapitel 3.2.3. folgendes festgestellt werden:

- Unterscheidet sich die intraoperative Narkoseführung mit Isofluran versus Propofol hinsichtlich der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ am Beispiel einer elektiven Tumoroperation des oberen Aerodigestivtraktes?
- Ist der Marker IL-6/IL-10 geeignet, um die Anästhetikawirkungen nach großen operativen Eingriffen zu prüfen und ergibt sich eine klinische Relevanz?

3.2.5. Zusammenfassung: Originalarbeit (JIMR 2007; 35: 395-405)

In diese Untersuchung wurden insgesamt 28 Patienten nach Genehmigung der zuständigen Ethikkommission und nach vorheriger schriftlicher Einverständniserklärung durch die Patienten eingeschlossen. Alle Patienten unterzogen sich im Rahmen dieser Untersuchung einer elektiven Tumoroperation des oberen Aerodigestivtraktes. Einschlusskriterium waren Patienten über 18 Jahre mit einer nach „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM)-III-R-Kriterien definierten chronischen Alkoholkrankheit mit einer konsumierten Mindestalkoholmenge von 60 mg Alkohol pro Tag. Als Screening der Alkoholkrankheit wurde ein CAGE-Fragenkatalog durchgeführt. Ausschlusskriterien waren eine abgelaufene Infektion 14 Tage vor dem geplanten Eingriff, der Nachweis einer HIV-Infektion sowie eine Leberzirrhose (Child B oder C), eine dauerhafte Kortikoidtherapie, instabile Angina pectoris Symptomatik sowie eine Herzinsuffizienz entsprechend den „New York Heart Association,“ (NYHA) – Kriterien Grad IV.

Es erfolgte die Randomisierung in zwei Gruppen: Beide Gruppen erhielten zur Narkoseeinleitung Propofol (1,5-3 mg/kg), Fentanyl (5-10 µg/kg) und Cis-Atracurium (0,1 mg/kg). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte in der Propofol-Gruppe (n=14) mit Propofol (6-10 mg/kg/h) und in der Isofluran-Gruppe (n=16) mit Isofluran (expiratorische endtidale Konzentration 1 Vol %). Beide Gruppen erhielten eine intraoperative Analgesie mit Fentanyl kontinuierlich intravenös (2-5 µg/kg/h). Alle Patienten wurden postoperativ auf die Intensivstation aufgenommen. Im Hinblick auf die neuroendokrine Stressachse und die Immunreaktivität wurden folgende Zielparameter untersucht:

Die Cortisolkonzentration im Plasma wurde mittels eines kommerziell erhältlichen KITs untersucht (Calibrator Kit, Fa. Bayer Corp., Tarrytown, NY, USA).

Die Bestimmung der Zytokinpiegel IL-6 und IL-10 im Plasma erfolgte mittels kommerziell erhältlichen Kit (Immunotech, Beckmann Coulter Co., Marseille, France).

Folgende Messzeitpunkte für die Blutentnahmen wurden festgelegt: nach Narkoseeinleitung, nach OP-Beginn (Hautschnitt), nach Tumorentnahme, nach OP-Ende (Hautnaht), eine Stunde nach OP-Ende und am ersten postoperativen Tag. Die intensivstationäre Behandlungsdauer sowie das Auftreten von Infektionen (Tracheobronchitis, Pneumonie, Sepsis) wurden dokumentiert. In der Isofluran-Gruppe konnte nach Hautschnitt eine signifikant höhere Cortisolkonzentration im Plasma festgestellt werden im Vergleich zur Propofol-Gruppe ($p < 0,041$). In der Isofluran-Gruppe konnte ein signifikant supprimiertes IL-6/IL-10 Verhältnis (Mann-Whitney U Test; $p = 0,022$) sowie eine signifikant erhöhte IL-10 Konzentration im Plasma ($p = 0,003$) am ersten postoperativen Tag nachgewiesen werden im Vergleich zur Propofol-Gruppe. Die Isofluran-Gruppe hatte eine signifikant höhere Gesamtinfektionsrate ($p = 0,03$).

3.3. Analgetika: die Opiode Fentanyl und Remifentanil

Im Vergleich zu anderen in der Anästhesie eingesetzten Substanzen zeichnen sich die Opiode durch pharmakologisch gut definierte Ligand-Rezeptor-Interaktionen aus [78]. Durch die Klassifizierung in mu (μ)-, delta (δ)-, kappa (κ)-Rezeptoren lassen sich nicht nur zentralnervöse sondern auch periphere Effekte der Opiode durch Bindung an spezifische Rezeptoren erklären. Seit langem ist bekannt, dass Opiode durch Bindung an Opioidrezeptoren die Funktion von Immunzellen beeinflussen [78]. Naloxon-reversible Effekte sowie Bindungsstudien an isolierten Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten führten zu der Annahme, dass sich Opioidrezeptoren auch auf Immunzellen befinden [79, 80].

Es muss jedoch zwischen zwei grundsätzlichen Mechanismen der opioid-induzierten Immunmodulation unterschieden werden [76]: Während bei *in vitro* Experimenten zahlreiche direkte Effekte auf Immunzellen beobachtet werden [81, 82], postulieren zahlreiche *in-vivo*-Studien nicht nur einen direkten, sondern auch indirekten Einfluss der Opiode auf die Immunfunktion über das zentrale Nervensystem [83, 84]. Über zentrale Opioidrezeptoren wird insbesondere die lymphozytäre Funktion, die Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK) und die Lymphozytenproliferation, aber auch die zelluläre und humorale Immunreaktivität beeinflusst [78]. Die immunsuppressiven Wirkungen von Morphin sind bislang am ausführlichsten untersucht worden [78-85]. So wird die Bedeutung zentraler Opioidrezeptoren für die Immunmodulation durch *in-vivo* Experimente an der Ratte belegt, bei denen die Injektion von Morphin in das periaquäduktale Grau zu einer ausgeprägten Inhibition der NK-Zellfunktion führte [85]. Die NK-Zellfunktion blieb unbeeinträchtigt durch die Gabe von N-Methylmorphin, einem Liganden, der die Blut-Hirnschranke nicht passieren kann [85].

In der vorliegenden Arbeit werden die in der Anästhesie am häufigsten eingesetzten reinen μ -Agonisten Fentanyl und Remifentanil und deren Einfluss auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ unter Einbeziehung der bisherigen Datenlage dargestellt.

3.3.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen

Einen wichtigen zentralen Wirkmechanismus der Opiode stellt die Modulation der neuroendokrinen Stressantwort über die hypothalamo-hypophysäre Achse dar [78]. So wurden im Tierversuch nach intrazerebroventrikulärer Morphingabe erhöhte Cortisol- und Noradrenalinplasmaspiegel beobachtet [86]. Die durch den operativen Stress ausgelöste Aktivierung der hypothalamo-hypophysären Achse kann durch Anstiege der Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration im Plasma die immunsuppressiven Eigenschaften des Morphins verstärken [78]. Andererseits konnte für Morphin eine Inhibierung der hypothalamo-hypophysären Achse und niedrigere Cortisolkonzentrationen im Plasma nachgewiesen werden [87, 88]. Die intrathekale Gabe von Morphin bei herzchirurgischen Patienten führte zu signifikant geringeren Cortisolkonzentrationen im Plasma unmittelbar postoperativ im Vergleich zur Kontrollgruppe, keine Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Katecholaminkonzentrationen im Plasma [87, 88]. Erst eine kürzlich publizierte Studie zeigte eine signifikante Abschwächung der neuroendokrinen Stressachse unter Remifentanil-basierter Anästhesie im Vergleich zu Fentanyl-basierter Anästhesie, d.h. erniedrigte ACTH- ($p < 0,0001$) und Cortisolplasmaspiegel ($p = 0,027$) unmittelbar postoperativ [89]. Allerdings konnten die Autoren Winterhalter et al. [89] auch in dieser Studie keine Unterschiede hinsichtlich der Katecholaminkonzentrationen im Plasma nachweisen.

Das bedeutet, dass Opiode in klinischen Dosierungen die neuroendokrine Stressantwort möglicherweise nicht vollständig unterdrücken können.

3.3.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar nach Operationen

Die derzeitige Datenlage hat bislang die immunmodulatorischen Wirkungen für Morphin am ausführlichsten in *in vitro* und *in vivo*-Studien untersucht [83-88]. Es gilt als gesichert, dass Morphin die Funktionen sämtlicher Immunzellen hemmt (Makrophagen, Monozyten, NK-Zellen, T-Zellen). Im Besonderen konnte nachgewiesen werden, dass Morphin in aktivierten T-Zellen die IL-2 und IFN- γ Expression supprimiert und die IL-4 Expression steigert [89-91]. In einer kürzlich publizierten Studie zeigte sich eine über den μ -Rezeptor induzierte Reduktion der IL-2 Synthese in aktivierten T-Zellen [92]. Somit gilt der immunsuppressive Effekt des Morphins als gesichert. Bislang ist aber unklar, ob die synthetischen Opiode Fentanyl und Remifentanil einen ähnlichen Einfluss auf die zellvermittelte Immunreaktivität haben und stellt somit einen Untersuchungsansatz für die vorliegende Untersuchung dar.

Fentanyl: Im Gegensatz zu Morphin konnten *in-vitro* und *in-vivo* Studien für Fentanyl bislang keinen Einfluss auf die Granulozytenfunktion, keine vasodilatatorischen Effekte sowie keine Stickstoffmonoxid (NO)-Freisetzung feststellen [93, 94]. In Bindungsstudien zeigte Fentanyl eine extrem geringe Affinität für die leukozytäre Morphin-Bindungsstelle, die als μ_3 -Opioidrezeptor definiert wird [94]. Martucci und Kollegen [95] untersuchten die immunmodulatorischen Wirkungen

von Fentanyl und Buprenorphin in einem tierexperimentellen Mausmodell (Splenozyten). Die 24-stündige kontinuierliche Fentanylapplikation führte zu einer signifikanten Reduktion der Lymphoproliferation, einer Reduktion der NK-Zellaktivität sowie der IL-2 und IFN- γ Produktion nach Concanavalin A Stimulation [95]. In einer *in vitro* Untersuchung an Lymphozyten hatte die Inkubation mit Fentanyl eine verminderte Zytotoxizität sowie eine reduzierte Zytokinproduktion zur Folge [96]. Im Gegensatz dazu konnte in weiteren Studien eine Zunahme der NK-Zellaktivität zirkulierender Lymphozyten unter Fentanyl nachgewiesen werden [97, 98]. Die Autoren postulierten, dass die widersprüchlichen Ergebnisse möglicherweise auf die unterschiedlich untersuchten Lymphorgane und die unterschiedlichen Messzeitpunkte zurückzuführen sind.

Es wird vermutet, dass Fentanyl nicht in der Lage ist, die aktivierte zellvermittelte Immunreaktivität, die mit dem operativen Eingriff assoziiert ist, zu regulieren [99].

Remifentanil: Remifentanil, ein reiner μ -Agonist, wird innerhalb weniger Minuten abgebaut und die entstehenden Metaboliten sind am μ -Rezeptor nahezu unwirksam [100]. Aufgrund dieser pharmakologischen Besonderheit ist eine hochdosierte Opioid-basierte Anästhesie mit Remifentanil intraoperativ möglich ohne dass mit einem postoperativen Opiatüberhang gerechnet werden muss [100]. Bislang ist die Datenlage hinsichtlich der Beeinflussung der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ durch Remifentanil nicht endgültig geklärt. Es gilt als gesichert, dass Remifentanil überwiegend immunsuppressive Wirkungen hat [99, 101]. Im Tierversuch hemmte Remifentanil die NK-Zell-Aktivität und Lymphozytenproliferation [101]. Bislang existieren keine klinischen Untersuchungen hinsichtlich der Beeinflussung der T-zellvermittelten Immunreaktivität unmittelbar postoperativ durch Remifentanil.

3.3.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ

Klinische Studien, die den Einfluss der Opiode auf die Plasmazytokinverläufe untersucht haben, existieren überwiegend für herzchirurgische Operationen [89, 102-106].

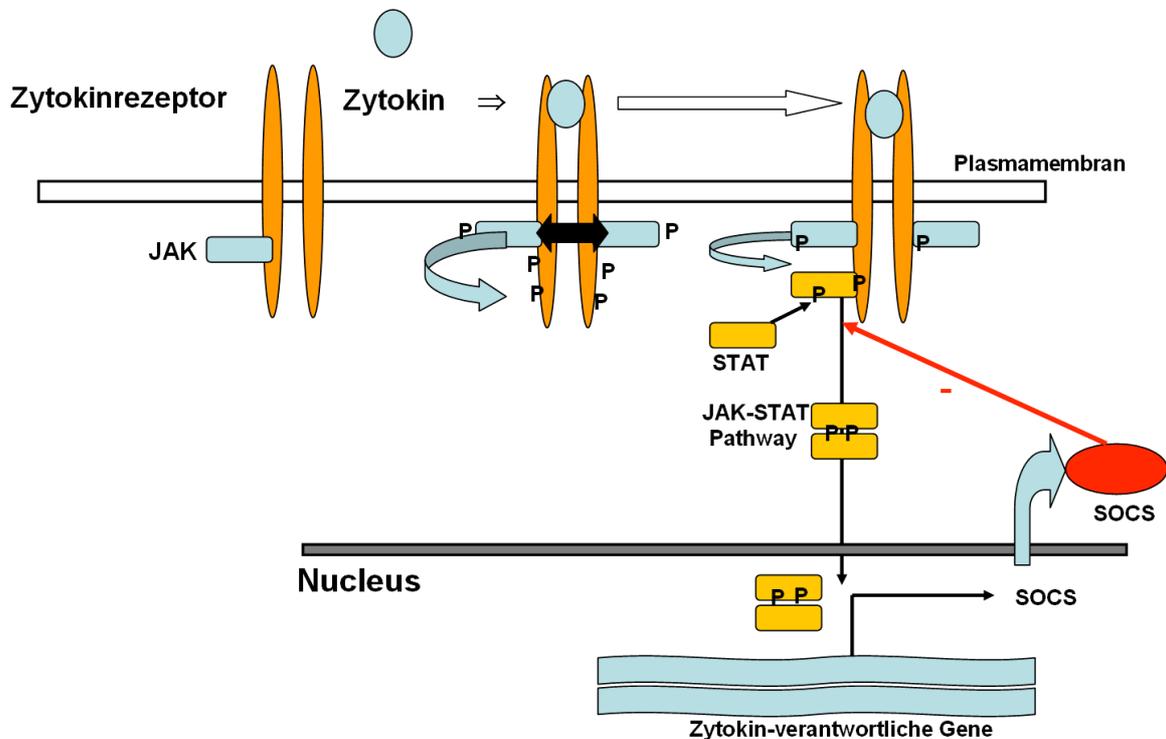
Im Plasma herzchirurgischer Patienten waren die Zytokinkonzentration IL-8, IL-10 und IL-6 unter zwei verschiedenen Fentanylkonzentrationen vergleichbar [102]. Im Gegensatz dazu konnten Liu et al. [104] für Fentanyl eine dosisabhängige Suppression der IL-6 und IL-10 Plasmaspiegel im Blut herzchirurgischer Patienten nachweisen. Diese Ergebnisse wurden durch eine Studie der Autoren Yardeni und Kollegen [105] bestätigt. Auch hier konnte eine dosisabhängige Suppression der IL-6 und IL-10 Plasmaspiegel nachgewiesen werden. Unter Morphin-basierter Anästhesie zeigte sich eine stärkere Suppression des Zytokins IL-6 im Plasma nach herzchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu einer Fentanyl-basierter Anästhesie [103]. Auch für Remifentanil und Fentanyl konnte eine Hemmung der LPS-induzierten IL-6 und IL-10 Produktion im Vollblut nachgewiesen werden [106]. Unter kontinuierlicher Remifentanilinfusion bei herzchirurgischen Patienten ließen sich signifikant geringere IL-6 und IL-8 Konzentrationen im Plasma unmittelbar nach dem operativen Eingriff feststellen im Vergleich bolustitrierter Fentanylapplikation [89].

Allerdings ist es nur begrenzt möglich, anhand der Ergebnisse von Winterhalter und Kollegen [89] eine endgültige Aussage zu treffen, da die Patienten der Remifentanil-Gruppe eine signifikant verkürzte Herz-Lungenmaschinen-Zeit hatten.

3.3.4. Molekulare Transkriptionsfaktoren der Immunreaktivität: SOCS-3 Proteine

Zytokine regulieren das Zellverhalten, in dem sie mit Rezeptoren bestimmter Plasmamembranen interagieren und die Aktivierung von intrazellulären Signalkaskaden, z.B. die Januskinase (JAK) – „Signal Transducers and Activators of Transcription“ (Stat) Signalkaskade induzieren (Abbildung 3) [107, 108]. „Suppressor of cytokine signaling“ (SOCS) Proteine regulieren im Sinne eines Feedback Mechanismus diese Zytokinsignalkaskade [108, 109]. SOCS-Proteine werden in unstimulierten Zellen sehr schwach oder gar nicht exprimiert [108, 109, 110, 112]. Nach Stimulation mit Zytokinen (IL-2, IL-6, IFN- γ) erfolgt eine schnelle, durch STAT Faktoren vermittelte Transkription der SOCS-Gene. Die SOCS-3 Proteine sind intrazelluläre, in ihrer Expression selbst durch Zytokine induzierbare, spezifischer Inhibitoren der zytokin-vermittelten Jak-STAT Signalkaskade, die die IL-2 Aktivierung und folgende Aktivierung des STAT-5 Transducers hemmt [111] [Abbildung 4]. Es handelt sich möglicherweise um einen Schutzmechanismus der Signaltransduktion mit dem Ziel, eine unkontrollierte Aktivierung von Zellen sowie exzessive Zytokinausschüttung zu vermeiden [110]. SOCS-3 messenger (m) RNA wurde in verschiedenen Geweben als Antwort auf die Interleukine IL-2, IL-4 und IL-6 nachgewiesen [112]. Cohnen et al. [113] konnten eine rasche Expression von SOCS-3 als Antwort auf IL-2 von Lymphozyten im Vollblut nachweisen. Auch zeigte sich eine Kontrolle der IL-6 Signalkaskade nach LPS-Stimulation durch SOCS-3 im Sinne einer direkten Feedback-Induktion der SOCS-3 Expression [110]. Erstmals konnte in einer kürzlich erschienenen Publikation bei Patienten mit einem Multiorgan dysfunktionssyndrom eine positive Korrelation zwischen der SOCS-3 Konzentration in peripheren mononukleären Zellen (PBMC) und dem „Multiorgan Dysfunction syndrome“ (MODS) Score ($r=0.783$, $p<0.01$) gezeigt werden [114].

Abbildung 3: Wirkmechanismen der Zytokinsignaltransduktion, Feedback-Mechanismus [vereinfachte Darstellung mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Copyright,109]



3.3.5. Fragestellung

Bei Krankheitszuständen wie dem SIRS nach herzchirurgischen Operationen unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine, könnten die Opiode zu einer Normalisierung übermäßig aktivierter Immunreaktivität unmittelbar postoperativ beitragen. Erst kürzlich publizierte Studien konnten zeigen, dass Remifentanyl möglicherweise eine stärkere Abschwächung der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ bewirkt [100]. Bislang existieren aber keine klinischen Studien, die den Einfluss der Opiode Remifentanyl und Fentanyl auf das Th1/Th2 Verhältnis bzw. die T-zellspezifischen Zytokine untersucht haben. Dies stellt einen Ansatzpunkt unserer Untersuchung (3.3.5.) dar. Des Weiteren ist der Zusammenhang zwischen der Beeinflussung der Zytokinsignalkaskade durch die Expression der SOCS-3 Proteine nach herzchirurgischen Eingriffen nicht untersucht worden. Es gibt Hinweise, dass Opioidrezeptoren möglicherweise die Eigenschaften einiger Zytokinrezeptoren teilen und somit die SOCS-3 Expression über Signaltransduktionswege beeinflussen können [115]. Dies stellt neben der zellspezifischen Immunreaktivität einen weiteren Ansatzpunkt für die folgende Untersuchung (3.3.6.) dar.

3.3.6. Zusammenfassung: Originalarbeit (JIMR 2008; 36: 1235-47)

In diese Untersuchung wurden nach Genehmigung der zuständigen Ethikkommission und nach vorheriger schriftlicher Einverständniserklärung durch die Patienten insgesamt 40 Patienten eingeschlossen. Nach Beginn der Studie mussten drei Patienten aufgrund intraoperativer hämodynamischer Instabilität und eines zweiten Anschlusses an die Herz-Lungenmaschine sowie vier weitere Patienten aufgrund technischer Probleme bei der Bestimmung der Immunparameter ausgeschlossen werden, so dass insgesamt 33 Patienten statistisch ausgewertet wurden. Alle Patienten dieser prospektiv kontrollierten randomisierten Studie unterzogen sich einer elektiven CABG-Operation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Es erfolgte nach Narkoseeinleitung die Randomisierung in zwei Gruppen: Fentanyl-Gruppe (5- 10 µg/kg/h intravenös Fentanyl) und Remifentanil-Gruppe (0.3-0.6 µg/kg/min intravenös Remifentanil). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mit Sevofluran 1,5 Vol % (endtidal-expiratorisch). Alle Patienten erhielten unmittelbar postoperativ eine Sedierung mit Propofol (1-3 mg/kg/h) und wurden sediert, intubiert und beatmet auf die Intensivstation aufgenommen. Entsprechend dem Studienprotokoll erhielten alle Patienten der Remifentanil-Gruppe eine Analgosedierung mit Propofol und Remifentanil (0,05-0,15 µg/kg/min) sowie einer obligatorischen Piritramidbolusgabe (5 mg i.v.) 30 Minuten vor Beendigung der kontinuierlichen Remifentanilapplikation. Die Patienten der Fentanyl-Gruppe erhielten postoperativ eine Sedierung mit Propofol und Piritramidbolusgaben bei Bedarf. Die Sedierungstiefe erfolgte anhand des BIS-Monitorings über den gesamten Studienverlauf bis zur Extubation. Die Blutentnahmen erfolgten zu folgenden Meßzeitpunkten: präoperativ, am ersten und zweiten postoperativen Tag. Folgende Parameter wurden analysiert:

1. IFN- γ und IL-10 nach Concanavalin A Stimulation im Vollblut
2. Plasmazytokine IL-6, IL-10
3. realtime Polymerasekettenreaktion (rt-PCA): die Bestimmung der zellulären mRNA-Expression des Transkriptionsfaktors SOCS-3.

In der Remifentanil-Gruppe zeigte sich in der nichtparametrischen multivariaten Covarianzanalyse für wiederholte Messungen mit dem Ausgangswert als Kovariate am ersten postoperativen Tag eine signifikante Änderung des IFN- γ /IL-10 Verhältnisses nach Concanavalin A Stimulation im Vollblut ($p = 0,032$) im Vergleich zu der Fentanyl-Gruppe. Die Genexpressionsanalyse ergab am zweiten postoperativen Tag im Mann Whitney U Test eine signifikant erhöhte SOCS-3 Expression in der Fentanyl-Gruppe ($p = 0.025$) im Vergleich zu der Remifentanil-Gruppe. Die intensivstationäre Behandlungsdauer war signifikant kürzer in der Remifentanil-Gruppe ($p = 0.039$). So korrelierte die SOCS-3 Expression am zweiten postoperativen Tag mit der verlängerten intensivstationären Aufenthaltsdauer (AUC: 0,79 (0,62-0,97)). In der Fentanyl-Gruppe konnten 12 und 24 Stunden postoperativ signifikant höhere Procalcitoninspiegel festgestellt werden. Die

postoperative Infektionsrate und die Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

3.4. Sympathikolytikum: der alpha₂-Agonist Clonidin

Clonidin ist ein selektiver partieller alpha₂-Agonist, der den zentralen und peripheren Sympathikotonus herabsetzt [116, 117]. Clonidin wird in der Anästhesie und Intensivmedizin aufgrund seiner analgosedierenden Eigenschaften eingesetzt [116-119]. Ein wichtiger Aspekt ist die Möglichkeit, länger wirksame Medikamente wie Benzodiazepine oder Opiode einzusparen, um der Gefahr einer Übersedierung und daraus folgend verlängerte Beatmungszeiten und Liegedauer mit erhöhtem Infektionsrisiko vorzubeugen [118]. Wallace und Kollegen [120] konnten einen Benefit für Clonidin hinsichtlich des Langzeit-Outcomes nachweisen: Bei 190 nicht-herzchirurgischen Patienten mit kardialen Risikofaktoren konnte die 2-Jahres Mortalität von 29 % unter viertägiger Clonidintherapie auf 15 % herabgesetzt werden ($p = 0,035$).

3.4.1. Neuroendokrine Stressachse unmittelbar nach Operationen

Eine Beeinflussung der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen im Plasma konnte für den alpha₂ Agonisten Dexmedetomidin, nicht aber für Clonidin festgestellt werden [20]. Die alpha₂ Agonisten Clonidin und Dexmedetomidin führen zu einer reduzierten Noradrenalin- und Adrenalin-konzentration im Plasma über präsynaptische Stimulation des alpha₂-Adrenorezeptors [20, 120, 121]. Die prophylaktische vier-tägige perioperative Gabe von Clonidin führte zu signifikant reduzierten Katecholaminkonzentrationen Noradrenalin ($357 \text{ pg/ml} \pm 522$ versus Placebo: $1054 \text{ pg/ml} \pm 791$; $p < 0,002$) und Adrenalin ($223 \text{ pg/ml} \pm 332$ versus Placebo: $412 \text{ pg/ml} \pm 555$; $p < 0,05$) im Plasma herzchirurgischer Patienten ohne Auswirkungen auf den mittleren arteriellen Blutdruck sowie einer geringeren Rate an myokardialen Ischämien ($p < 0,002$) [120]. Homburger et al. [122] postulieren in einer Übersichtsarbeit sogar einen additiven Effekt des Clonidins zur beta (β)-Blockade.

3.4.2. Zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar nach Operationen

Der Einfluss der alpha₂-Agonisten auf die zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ ist unklar. Da β -Adrenorezeptoren bislang nur auf CD⁴⁺ Helfer und CD⁸⁺ zytotoxischen T-Zellen nachgewiesen wurden, könnte man vermuten, dass nur diese Zelltypen sensibel hinsichtlich einer Noradrenalin-konzentrationsänderung sind [123]. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Untersuchung der Autoren Swanson et al. [124], die nachweisen konnten, dass naive T-Zellen, die Noradrenalin ausgesetzt waren, während ihrer Differenzierung zur Th Zelle, höhere Konzentrationen an IFN- γ produzierten als die Zellen, die Noradrenalin nicht ausgesetzt waren. In einer tierexperimentellen Studie konnten die Autoren Benish et al. [125] nachweisen, dass die postoperative Suppression der Immunreaktivität unter der perioperativen Gabe eines β -Blockers abgeschwächt wird und sich somit möglicherweise vorteilhaft bei Patienten mit einem Tumorleiden

und chirurgischen Eingriffen günstig auswirken könnte. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse hinsichtlich der postoperativen Infektionsrate kann aber aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht beurteilt werden.

3.4.3. Plasmazytokine unmittelbar postoperativ

Die präoperative Gabe von Clonidin führte nach gefäßchirurgischen Eingriffen zu einem signifikant reduzierten TNF- α Plasmaspiegel unmittelbar postoperativ [126]. Eine Prämedikation mit Clonidin bei abdominellen Hysterektomien war mit signifikant erniedrigten IL-6 Plasmaspiegel drei Stunden postoperativ assoziiert [127]. Keine Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der ACTH-, Cortisol und TNF- α Konzentrationen im Plasma [127]. Die epidurale Applikation von Clonidin führte zu einer signifikanten Reduktion der Plasmazytokine IL-1R, IL-6, IL-8 unmittelbar postoperativ sowie 12 und 24 Stunden postoperativ im Sinne einer Abschwächung der proinflammatorischen Immunreaktivität. Keine Unterschiede konnten hinsichtlich der postoperativen Komplikationen einschließlich der Infektionsrate festgestellt werden [128].

3.4.4. Fragestellung

Clonidin bewirkt eine Reduktion der Noradrenalin- und Adrenalinplasmaspiegel, eine Reduktion der Plasmazytokinausschüttung unmittelbar postoperativ, aber keine Beeinflussung der ACTH- bzw. Cortisolkonzentrationen. Unklar ist bislang der Einfluss von Clonidin auf die zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ und stellt somit einen Ansatzpunkt unserer Untersuchung dar (3.4.5.).

3.4.5. Zusammenfassung: Originalarbeit (Anesth Analg 2006; 103: 809-14)

In diese prospektiv kontrollierte doppelblind-randomisierte Studie wurden insgesamt 40 Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Venenbypass-Operation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine unterzogen, eingeschlossen (Clonidin-Gruppe= 20, Plazebo-Gruppe=20). Die Studienmedikation (Clonidin/Plazebo) wurde nach der Narkoseeinleitung mit einer Dosierung von 1 µg/kg/h bis maximal 3 µg/kg/h appliziert und postoperativ den Schwankungen der Sedierungstiefe angepasst bzw. durch Propofol (1-3mg/kg/h) ergänzt. Die Bestimmung der Sedierungstiefe erfolgte anhand der Ramsay Sedation Scales bzw. BIS Monitoring. Die Blutentnahmen erfolgten präoperativ, bei Aufnahme auf die Intensivstation, sechs Stunden postoperativ sowie am ersten und zweitenpostoperativen Tag. Zielparameter waren die IFN_γ- und IL-4-Sekretionen der CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten mittels durchflusszytometrischer Analyse, aus denen das TH₁/TH₂- und Tc₁/Tc₂-Verhältnis gebildet wurde. Ferner erfolgte die Bestimmung der Plasmazytokine TNF-α, IL-6, IL-8 und der Zytokine (TNF-α, IL-12, IL-10) nach LPS-Stimulation im Vollblut sowie die Bestimmung der neuroendokrinen Parameter ACTH und Cortisol zu oben genannten Messzeitpunkten. Die Basischarakteristika, die Begleiterkrankungen sowie die Sedierungstiefe gemessen am Ramsay Sedation Score und BIS unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. In der Plazebo-Gruppe konnte mittels einer nonparametrischen multivariaten Varianzanalyse sechs Stunden postoperativ ein signifikant erhöhtes TH₁/TH₂-Verhältnis und Tc₁/Tc₂-Verhältnis (p<0,05) festgestellt werden. In der Clonidin-Gruppe waren keine Veränderung des Th1/Th2 Verhältnis über den gesamten perioperativen Verlauf nachweisbar. Hinsichtlich der Zytokinkonzentrationen im Plasma und nach LPS-Stimulation sowie der ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Plasma ergab sich kein Gruppenunterschied. Der klinische Verlauf der Patienten in der postoperativen Phase war nicht unterschiedlich. Die intensivstationäre Behandlungsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Clonidin-Gruppe hatte einen signifikant geringeren Propofolverbrauch (555 mg (263-906 mg) versus 742 mg (420-935 mg), p < 0,05) im Vergleich zu der Plazebo-Gruppe bei vergleichbaren Ramsay Sedation Score und BIS-Werten.

3.5. Gesamtzusammenfassung des zweiten Punktes der Fragestellung

In diesem zweiten Teil des vorliegenden Habilitationsvorhabens sollte geprüft werden, ob die in der Anästhesie verwendeten Anästhetika Isofluran und Propofol, die Opioide Fentanyl und Remifentanyl sowie das Sympathikolytikum Clonidin auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ einen Einfluss haben und möglicherweise Outcome-relevant sind.

In den drei Untersuchungen zum zweiten Teil der Fragestellung (3.2.5., 3.3.6. und 3.4.5.) wählten wir zwei verschiedene operative Eingriffe: die elektive Tumorsektionen und die elektive aortokoronare Venenbypass-Operation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Es erfolgten in allen drei Untersuchungen Blutentnahmen zu bestimmten Messzeitpunkten, um Parameter der neuroendokrinen Stressachse und der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ zu bestimmen:

- neuroendokrine Stressachse: Cortisol- und ACTH Plasmaspiegel,
- IFN- γ - und IL-4-Sekretionen der CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten, das TH₁/TH₂- und Tc₁/Tc₂ Verhältnis mittels FACS-Scan
- IFN- γ und IL-10 Sekretion nach Concanavalin A Stimulation (Th1/Th2 -Verhältnis) im Vollblut
- Plasmazytokinbestimmung (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-6/IL-10 Verhältnis) mittels ELISA
- SOCS-3 Proteinbestimmung mittels real-time PCR

Wir stellten fest, dass die untersuchten Anästhetika, Opioide und das Sympathikolytikum auf die im ersten Teil der Fragestellung aufgeführten prädiktiven Immunmarker in unterschiedlicher Weise Einfluss nehmen.

Eine Inhalationsanästhesie mit Isofluran bei elektiven Tumorsektionen hatte ein supprimiertes IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag und eine signifikant erhöhte postoperative Infektionsrate zur Folge.

In der zweiten Untersuchung war eine prolongiert aktivierte Immunreaktivität unter Fentanyl-basierter Anästhesie bis zum zweiten postoperativen Tag nachweisbar im Vergleich zu einer Remifentanyl-basierter Anästhesie. Erstmals konnte in der Fentanyl-Gruppe eine signifikant längere intensivstationäre Behandlungsdauer, aber kein Gruppenunterschied im Hinblick auf die postoperative Infektionsrate festgestellt werden. In der dritten Untersuchung war unter kontinuierlicher Applikation von Clonidin eine konstante T-zellspezifische Immunreaktivität nachweisbar. Die postoperative Infektionsrate war nicht unterschiedlich im Gruppenvergleich.

4. Diskussion

4.1. Klinische Relevanz der Immunreaktivität auf den postoperativen Verlauf am Beispiel einer einer frühen Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie und konsekutiver Entwicklung eines septischen Schocks

Während minimal-invasive operative Eingriffe die Immunreaktivität kaum oder nur wenig beeinflussen [129], können große operative Eingriffe ein anhaltendes Ungleichgewicht der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ zur Folge haben. Dieses Ungleichgewicht begünstigt in der frühen postoperativen Phase das Auftreten von nosokomialen Infektionen. Trotz der Einführung von Fast-Track Konzepten mit dem Ziel der frühzeitigen Extubation und verkürzten intensivstationären Behandlungsdauer, liegt die Inzidenz der Entwicklung einer Hospital erworbenen Pneumonie in der frühen Phase nach großen chirurgischen Eingriffen bei 15-45 % [130] mit einer Mortalität von 19-45 % [131-133]. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ und zum Zeitpunkt der Diagnose einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie zu prüfen.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Studie (3.1.5.) konnten wir erstmalig zum Zeitpunkt der Diagnose einer Hospital erworbenen Pneumonie in der frühen postoperativen Phase (24-96 Stunden postoperativ) eine übermäßig aktivierte Immunreaktivität, d.h. signifikant höhere Konzentrationen der Zytokine IL-6, IL-8 und IL-10 im Plasma bei den Patienten nachweisen, die im Verlauf einen septischen Schock entwickelten. Ferner waren diese Zytokine zum Diagnosezeitpunkt hoch prädiktiv für die Entwicklung eines septischen Schocks. Das bedeutet einerseits, dass zum Diagnosezeitpunkt einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie bereits eine exzessive systemische Zytokinämie induziert werden kann mit dem Risiko einer schlechteren Prognose dieser kritisch kranken Patienten. Andererseits bietet dies in der Zukunft die Möglichkeit, postoperative Patienten mit einer unkontrollierten Immunreaktivität frühzeitig zu identifizieren, welche gefährdet sind, eine postoperative Infektion mit konsekutiven septischen Schock zu entwickeln.

Unsere Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit früheren klinischen Studien [134, 135, 136]. Die Autoren Brede und Kollegen [134] stellten zum Zeitpunkt der Diagnose einer postoperativen Peritonitis signifikant erhöhte TNF- α Konzentrationen im Plasma bei den Patienten fest, die im Verlauf einen septischen Schock entwickelten. Auch in der Studie von Brede et al [134] war der Marker TNF- α hoch prädiktiv für die Entwicklung eines septischen Schocks. Eine weitere Studie zeigte bei einer ventilator-assoziierten Pneumonie zum Diagnosezeitpunkt signifikant erhöhte IL-6

und IL-8 Plasmaspiegel im Vergleich zu Patienten ohne ventilator-assoziierte Pneumonie [136]. Persistierend hohe IL-1 β , IL-6 und IL-10 Plasmaspiegel bei Patienten mit einem „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS) waren mit einer Sepsis und septischen Schock assoziiert [135]. Tierexperimentelle Untersuchungen unterstreichen die Ergebnisse der oben aufgeführten klinischen Studien [137, 138].

Limitationen

Unsere Studie weist folgende Limitationen auf:

Die Untersuchung beschränkt sich auf den Diagnosezeitpunkt der Hospital erworbenen Pneumonie in der frühen postoperativen Phase (24-72 Stunden). Daher ist der unmittelbar postoperative Verlauf bis zum Zeitpunkt der Diagnose nicht abgebildet. Allerdings unterschieden sich beide Gruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation hinsichtlich des „Multiple Organ failure“ (MOF) Scores und des „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score“ (APACHE III) nicht voneinander.

In einem Kommentar von De Lange et al [139] wurden die diagnostischen Methoden zur Diagnose einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie in unserer Untersuchung kritisch angemerkt. Hierbei ist festzuhalten, dass die Diagnose in unserer Untersuchung entsprechend den „Centers of Disease Control“ (CDC)-Kriterien [140] sowie den Empfehlungen der „American Thoracic Society“ [141] erfolgte. Zudem war der Nachweis eines neu aufgetretenen Infiltrates in der Röntgen-Thorax Aufnahme zwingend erforderlich. Es erfolgte keine zusätzliche quantitative Bronchiallavage (BAL) für den Erregernachweis und keine Bestimmung der alveolären Zytokinspiegel. Auch wenn frühere Studien signifikant erhöhte IL-6 und IL-10 Spiegel in der BAL zum Zeitpunkt einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie nachweisen konnten, so waren diese nicht prädiktiv für die Progression einer Infektion [136].

Schlussfolgerungen

In unserer Untersuchung konnten wir erstmalig zum Zeitpunkt der Diagnose einer Hospital erworbenen postoperativen Pneumonie signifikant höhere Zytokinkonzentrationen im Plasma (IL-6, IL-8, IL-10) bei den Patienten nachweisen, die im Verlauf einen septischen Schock entwickelten. Diese Parameter waren prädiktiv für die Progression zum septischen Schock. Unsere Ergebnisse bestätigen früher publizierte Studien, die nachweisen konnten, dass erhöhte Zytokinspiegel IL-6, IL-8 und IL-10 prädiktiv für die Entwicklung einer postoperativen Infektion sind. Aus diesem Grund könnten diese Marker postoperativ wegweisend sein, um die Progression einer Infektion möglicherweise frühzeitig zu erkennen und somit auch durch entsprechende Behandlungsregime die Prognose dieser kritisch kranken Patienten zu verbessern. Dies kann anhand unserer Untersuchung nicht abgeschätzt werden und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

4.2. Klinische Relevanz der intraoperativ verwendeten Anästhetika auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ

Insbesondere Patienten mit einem Tumorleiden und zusätzlich einer chronischen Alkoholkrankheit, die sich einem großen elektiven operativen Eingriff unterziehen müssen, haben prä- und postoperativ eine veränderte Immunreaktivität im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven [22, 58, 59, 142-146]. Diese Patienten sind in der unmittelbar postoperativen Phase nicht in der Lage, auf den operativen Stress mit einer entsprechenden proinflammatorischen Antwort zu reagieren. Die Folge ist ein erniedrigtes IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag mit einem konsekutiv erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Infektion [58, 59].

Die in Kap. 3.2.2. und 3.2.3. aufgeführten Studien sind mit unserer Untersuchung (3.2.5.) nicht vergleichbar, da sie unterschiedliche Patientenkollektive (keine Differenzierung zwischen Tumorleiden und keinem Tumorleiden, chronisch-alkoholkranken Patienten und nicht alkoholkranken Patienten) und einzelne Zytokinverläufe zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersuchten. Ferner konnte keine klinische Relevanz im Hinblick auf die beobachteten Veränderungen der Immunreaktivität festgestellt werden.

In unserer Untersuchung stellten wir unter Isofluran einen signifikant höheren Cortisolspiegel nach Hautschnitt, erstmalig ein supprimiertes IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag sowie eine signifikant erhöhte Gesamtfektionsrate fest. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit früheren Studien [64, 65, 66], die für Propofol eine Abschwächung der neuroendokrinen Stressachse, d.h. erniedrigte Cortisolspiegel im Plasma im perioperativen Kontext feststellen konnte. Die fehlende Suppression des IL-6/IL-10 Verhältnisses am ersten postoperativen Tag unter einer Anästhesie mit Propofol könnte sich möglicherweise günstig auf die Balance der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ in diesem speziellen Patientenkollektiv auswirken.

Limitationen

Unsere Studie weist folgende Limitationen auf: Das supprimierte IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag in der Isofluran-Gruppe war nicht prädiktiv für die Entwicklung einer postoperativen Infektion. Somit können wir die klinische Relevanz der Ergebnisse hinsichtlich des postoperativen Verlaufes nicht sicher abschätzen. Weitere Studien sind erforderlich, um eine Aussage bezüglich der postoperativen Infektionsrate unter Verwendung der verschiedenen Anästhetika treffen zu können.

Schlussfolgerungen

Unsere Ergebnisse zeigen erstmalig, dass die Bestimmung des IL-6/IL-10 Verhältnisses ein geeigneter Parameter ist, um den Einfluss der Anästhetika auf die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ zu prüfen. Propofol könnte sich im Hinblick auf die Balance der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ bei diesem speziellen Patientenkollektiv günstig durch keine oder nur geringe Beeinflussung der Zytokine im Plasma sowie eine Abschwächung der neuroendokrinen Stressachse, d.h. geringere Cortisolspiegel im Plasma auswirken. Eine endgültige Abschätzung hinsichtlich der klinischen Relevanz ist aus unseren vorliegenden Daten nicht möglich und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

4.3. Unterschiedliche Beeinflussung der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ durch Opioide

Unsere Ergebnisse zeigen erstmalig unter Remifentanil-basierter Anästhesie eine stärkere Suppression der T-zellspezifischen Immunreaktivität unmittelbar postoperativ im Vergleich zu einer Fentanyl-basierter Anästhesie. Während früher publizierte Studien für Morphin eine dosisabhängige Suppression des Th1/Th2 Verhältnisses nachweisen konnten [147, 148], lagen für die Opioide Fentanyl und Remifentanil bislang keine Daten vor. Da herzchirurgische Eingriffe per se unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine mit einer unkontrollierten Zytokinausschüttung und einer ausgeprägten Aktivierung der T-Zellen unmittelbar postoperativ assoziiert sind, könnte Remifentanil sich möglicherweise günstig auf die Aufrechterhaltung der Balance der Immunreaktivität auswirken. Im Gegensatz zu einer kürzlich publizierten Studie von Winterhalter und Kollegen [89] konnte in unserer Untersuchung hinsichtlich der Plasmazytokine IL-6 und IL-10 sowie das IL-6/IL-10 Verhältnis kein Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Mögliche Ursachen sind zum einen das unterschiedliche Studiendesign (Bolusgabe Fentanyl versus kontinuierliche Gabe Fentanyl in unserer Untersuchung) und die unterschiedlich gewählten Blutabnahmezeitpunkte (intraoperativ, Op-Ende, 8 und 20 Stunden postoperativ). Somit ist die Studie von Winterhalter et al. [89] nur begrenzt vergleichbar mit unserer Untersuchung. Eine weitere Limitation der Studie von Winterhalter und Kollegen [89] ist die signifikant kürzere Bypass- und Aortenklemmzeit in der Remifentanil-Gruppe, so dass dies ebenfalls eine Erklärung für die unterschiedlichen Zytokinverläufe ist. Die Zytokinverläufe sind multifaktoriell beeinflussbar und somit möglicherweise gerade bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine nicht geeignet, die einzelnen Wirkungen der Opioide zu prüfen.

In unserer Untersuchung war unter Fentanyl-basierter Anästhesie bis zum zweiten postoperativen Tag eine signifikante SOCS-3 Expression nachweisbar. Dies könnte Ausdruck für eine prolongiert aktivierte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ sein. Ferner zeigen unsere Ergebnisse erstmalig eine positive Korrelation der SOCS-3 Expression am zweiten postoperativen Tag mit

einer verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer (> 72 h). Eine retrospektive Untersuchung an herzchirurgischen Patienten aus der Charité-Universitätsmedizin Berlin hat ergeben, dass eine länger als drei Tage dauernde intensivstationäre Behandlungsdauer mit einer signifikant höheren Krankenhausmortalität von 19 % assoziiert ist verglichen mit einer unter drei Tage dauernden intensivstationären Behandlungsdauer (Mortalität 1,9%) [149]. Somit ergibt sich eine Notwendigkeit, die unterschiedlichen Opioide hinsichtlich der Immunreaktivität und des klinischen postoperativen Verlaufes zu prüfen.

Limitationen

Die verwendeten Anästhetika Sevofluran, Midazolam und Propofol können per se immunmodulatorische Wirkungen aufweisen [99]. Die kumulative Gesamtdosis für Propofol, Midazolam und Sevofluran war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Narkosetiefe gemessen am BIS war in beiden Gruppen über den gesamten Zeitraum vergleichbar. In unsere Untersuchung wurden ausschließlich Patienten mit einer guten Ejektionsfraktion (> 50%) eingeschlossen. Eine Aussage hinsichtlich der immunmodulatorischen Wirkungen ist daher nur auf dieses spezielle Patientenkollektiv möglich. SOCS-3 mRNA Spiegel wurden mittels quantitativer RT-PCR analysiert. Eine Western-Blot Analyse hinsichtlich der Protein-Induktion erfolgte nicht. Dies bedarf der Evaluation in weiteren Studien.

Schlussfolgerungen

Unsere Daten zeigten erstmalig eine signifikante Beeinflussung der T-zellspezifischen Immunreaktivität durch das Opioid Remifentanil im Vergleich zu Fentanyl. Zweitens konnte in der Fentanyl-Gruppe eine bis zum zweiten postoperativen Tag signifikante SOCS-3 Expression festgestellt werden bei nicht mehr nachweisbarer SOCS-3 Expression in der Remifentanil-Gruppe. Unsere Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass Fentanyl möglicherweise die aktivierte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ geringer reguliert als Remifentanil. Folglich könnte Remifentanil sich günstig auf die Balance der Immunreaktivität auswirken. Es gibt Hinweise, dass Opioidrezeptoren möglicherweise die Eigenschaften einiger Zytokinrezeptoren teilen und somit die SOCS-3 Expression über Signaltransduktionswege beeinflussen können [106]. Inwieweit diese immunregulatorische Eigenschaft der Opioide tatsächlich klinisch relevant ist oder therapeutisch genutzt werden kann, lässt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht abschätzen und Bedarf der Evaluierung durch weitere Studien.

4.4. Beeinflussung der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ durch Reduktion des Sympathikotonus

Die Ergebnisse unserer Untersuchung (3.4.5.) zeigen, dass Clonidin die frühe postoperative T-Zellaktivierung hinsichtlich der proinflammatorischen Antwort beeinflusst. Während in der Placebo-Gruppe ein signifikanter Anstieg des Th1/Th2 Verhältnisses sechs Stunden postoperativ festgestellt werden konnte, zeigten sich für die Clonidin-Gruppe über den gesamten postoperativen Verlauf nur geringe Veränderungen des Th1/Th2 Verhältnisses. Frühere Studien berichten über eine frühe Aktivierung der Lymphozyten, vor allem der Th Zellen im Vergleich zu den Tc Zellen [33]. Die Autoren postulierten, dass möglicherweise die frühe T-Zellantwort das Ausmaß der initialen inflammatorischen Antwort widerspiegelt. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten Ellis et al. [150] keinen Einfluss von Clonidin auf Lymphozyten feststellen, jedoch einen signifikanten Abfall der Norepinephrinkonzentration im Plasma herzchirurgischer Patienten. Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und der Patientenkollektive sind frühere Studien mit der vorliegenden Untersuchung nur begrenzt vergleichbar. Bislang ist unklar, welchen Einfluss das sympathische Nervensystem auf das Immunsystem, im Besonderen auf die zellvermittelte Immunreaktivität hat. Die Autoren Sanders et al. [32] vermuten, dass Katecholamine eine entscheidende Rolle in der Immunmodulation der Interaktionen zwischen Th1 und Th2 Zellen spielen. Die Autoren Swanson et al. [124] konnten nachweisen, dass naïve T-Zellen, die Noradrenalin ausgesetzt waren, während ihrer Differenzierung zur Th Zelle, höhere Konzentrationen an IFN- γ produzierten als die Zellen, die Nordrenalin nicht ausgesetzt waren. Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz wiesen ein signifikant erhöhtes Th1/Th2 Verhältnis, erhöhte NoradrenalinKonzentrationen im Plasma sowie proinflammatorische Zytokine auf im Vergleich zu Patienten mit einer medikamentöse β -Blocker-Therapie [123]. Die Autoren Liebman et al. [151] postulierten, dass eine β -Blocker-Therapie möglicherweise die immunmodulierende Wirkung der alpha₂-Agonisten durch Herabsetzung des Sympathikotonus verstärken könnte.

Limitationen

Unsere Studie hat mehrere Limitationen. Das Ausmaß des operativen Traumas, die Länge der Operationsdauer sowie allogene Bluttransfusionen beeinflussen die Immunreaktivität unmittelbar postoperativ. Allerdings ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung keine Gruppenunterschiede. Auch hinsichtlich der präoperativen Therapie mit β -Blockern konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. In unsere Untersuchung wurden ausschließlich Patienten mit einer guten Ejektionsfraktion (> 50%) eingeschlossen. Eine Aussage hinsichtlich der immunmodulatorischen Wirkungen ist daher nur auf dieses spezielle Patientenkollektiv möglich.

Schlussfolgerungen

Die Daten der vorliegenden Untersuchung ermöglichen erstmalig, den Einfluss des α_2 -Agonisten Clonidin auf die T-zellvermittelte Immunreaktivität unmittelbar postoperativ bei herzchirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine abzuschätzen. Clonidin könnte sich über eine Reduktion des Sympathikotonus im Hinblick auf die Balance der unmittelbar postoperativen Immunreaktivität im Hinblick auf die frühe T-Zellaktivierung günstig auswirken. Desweiteren führte der BIS-gesteuerte und Ramsay Sedation Score-gesteuerte Einsatz von Clonidin zu einem signifikant geringeren Sedativverbrauch. Es konnten keine immunsuppressiven Effekte und keine Auswirkungen auf das Outcome festgestellt werden. Eine abschließende Beurteilung hinsichtlich der klinischen Relevanz ist nicht möglich und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

5. Zusammenfassung

Grundlage der Interaktionen zwischen dem anästhesiologischen Management, dem operativen Eingriff und den postoperativen Komplikationen bildet die protektive Immunreaktivität, die abhängig ist von einer adäquaten T-Zellreaktivität, einer intakten Makrophagen/Monozyten-T-Zellinteraktion sowie einer angemessenen Zytokinbalance [19]. Die durch den operativen Eingriff bedingte Veränderung des Interaktionsgleichgewichtes dieses komplexen Regulationssystems verursacht ein konsekutives Ungleichgewicht der Immunreaktivität in der unmittelbar postoperativen Phase. Grundsätzlich gilt als gesichert, dass eine prolongiert veränderte Immunreaktivität im Sinne eines Ungleichgewichtes unmittelbar vor bzw. nach großen operativen Eingriffen ein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen hat. In einer Übersichtsarbeit (3.) zeigt sich vor dem Hintergrund der bisher publizierten Datenlage, dass sich präoperativ das Th1/Th2 Verhältnis und postoperativ die Zytokine IL-6, IL-10 sowie das IL-6/IL-10 Verhältnis besonders eignen, um die Veränderungen der Immunreaktivität abzubilden.

Im Folgenden ergaben sich hinsichtlich der Immunreaktivität und der Entwicklung postoperativer Infektionen in Bezug auf die intraoperative Narkoseführung zwei **Fragestellungen**:

1. Sind die prädiktiven Marker der Immunreaktivität geeignet, um die Progression einer Infektion vorherzusagen und somit Hochrisikopatienten zu identifizieren? (3.1.5)
2. Inwieweit hat die Narkoseführung intraoperativ durch die Anästhetika (Propofol, Isofluran), die Analgetika (die Opiode Remifentanyl und Fentanyl) und das Sympathikolytikum (α_2 Agonist Clonidin) einen Einfluss auf die Immunreaktivität und die postoperative Infektionsrate? (3.2.5., 3.3.6. und 3.4.5.)

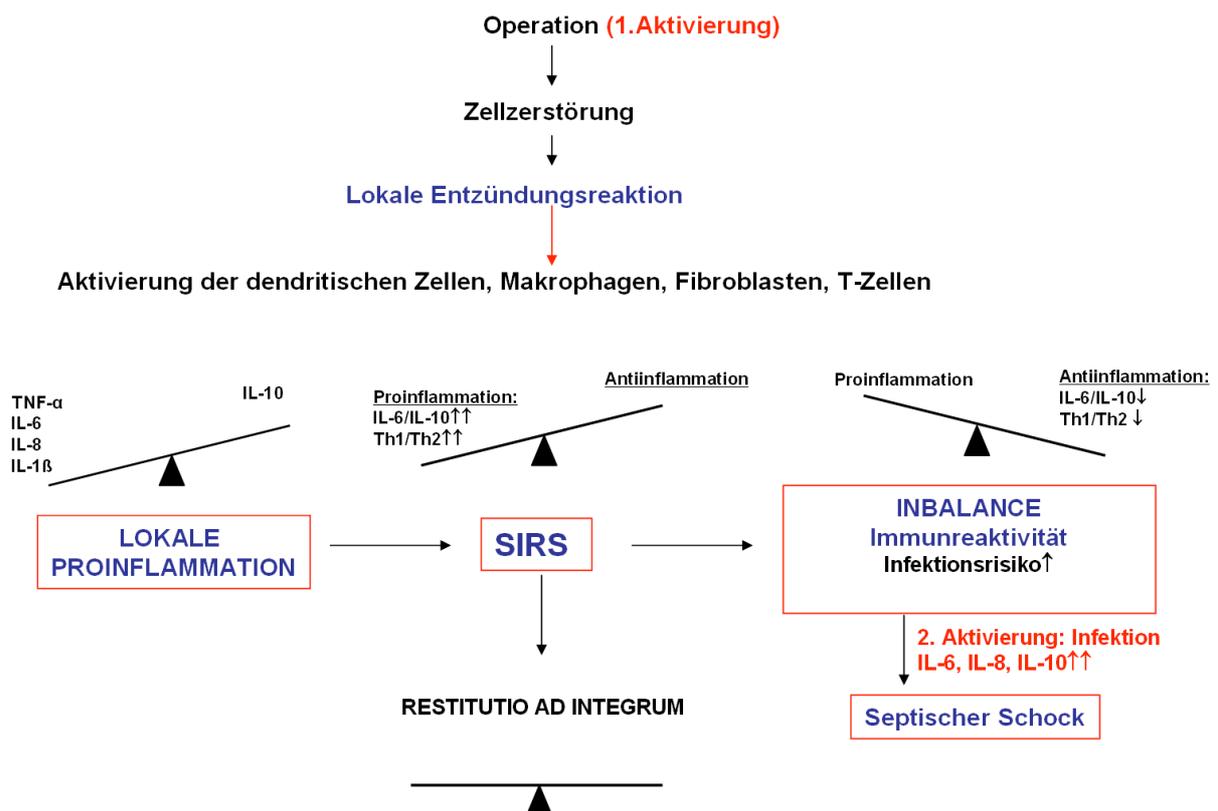
In der Untersuchung zum ersten Teil der Fragestellungen wurden Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen eingeschlossen, die im postoperativen Verlauf eine frühe nosokomiale Pneumonie entwickelten. In den drei Untersuchungen zum zweiten Teil der Fragestellung (2.2.5., 2.3.6. und 2.4.5.) wählten wir zwei verschiedene operative Eingriffe: die elektive Tumoresektionen und die elektive aortokoronare Venenbypass-Operation unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Es erfolgten in allen vier Untersuchungen Blutentnahmen zu bestimmten Messzeitpunkten, um Parameter der neuroendokrinen Stressachse und der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ zu bestimmen:

- neuroendokrine Stressachse: Cortisol- und ACTH Plasmaspiegel
- IFN_γ - und IL-4-Sekretionen der CD4^+ - und CD8^+ -Lymphozyten, das TH_1/TH_2 - und Tc_1/Tc_2 Verhältnis mittels FACS-Scan

- IFN- γ und IL-10 Sekretion nach Concanavalin A Stimulation (Th1/Th2 -Verhältnis) im Vollblut
- Plasmazytokinbestimmung (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-6/IL-10 Verhältnis) mittels ELISA
- SOCS-3 Proteinbestimmung mittels real-time PCR

In der Untersuchung zum ersten Teil der Fragestellung stellten wir fest, dass die prädiktiven Marker IL-6, IL-8 und IL-10 zum Diagnosezeitpunkt einer Hospital erworbenen Pneumonie in der frühen postoperativen Phase geeignet sind, die Progression einer Infektion vorherzusagen. Das bedeutet, dass eine Infektion, als zweiter Stimulus nach einem operativen Eingriff, bei bestimmten Patientenkollektiven zu einer unkontrollierten Zytokinausschüttung führt, die per se durch Gegenregulation zu einer Immunsuppression führen und damit mit einer Progression der Infektion zum septischen Schock assoziiert sein kann (Abbildung 4).

Abbildung 4



Die Entwicklung einer postoperativen Immunsuppression ist aufgrund der hohen Letalität einer Hospital erworbenen Pneumonie nach grossen chirurgischen Eingriffen klinisch relevant. Es ergibt sich somit die Notwendigkeit, Hochrisikopatienten im Hinblick auf die Progression einer Infektion rechtzeitig zu erkennen und möglicherweise therapeutische Strategien zu beginnen, um eine weitere Progression zu verhindern. Dies kann aber in der vorliegenden Untersuchung nicht abgeschätzt werden und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

In den Untersuchungen zum zweiten Teil der Fragestellungen konnten wir nachweisen, dass Anästhetika, Analgetika und ein Sympathikolytikum Einfluss auf die Immunreaktivität nach einem operativen Eingriff nehmen (Abbildung 5 und 6). Eine Inhalationsanästhesie mit Isofluran bei elektiven Tumorsektion des oberen Aerodigestivtraktes hatte ein supprimiertes IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag und eine signifikant erhöhte postoperative Infektionsrate im Vergleich zu einer intravenösen Anästhesie mit Propofol zur Folge (Untersuchung 3.2.5). In einer weiteren Untersuchung (3.3.6.) war unter einer Fentanyl-basierten Anästhesie eine prolongiert aktivierte Immunreaktivität bis zum zweiten postoperativen Tag nachweisbar. Erstmals konnte unter Fentanyl auch eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer festgestellt werden, aber kein Gruppenunterschied hinsichtlich der postoperativen Infektionsrate. Allerdings handelte es sich bei den Patienten um ein Kollektiv mit sehr guter Ejektionsfraktion, so dass deren Immunsystem präoperativ nicht als supprimiert zu betrachten war. Wir konnten in einer weiteren Untersuchung (3.4.5.) erstmalig für Clonidin eine unveränderte perioperative T-zellspezifische Immunreaktivität nachweisen. Diese konstante Immunreaktivität hat wahrscheinlich zur Folge, dass keine sekundären immunsuppressiven Effekte auftraten. Da die Patienten in dieser Studie aus einem Kollektiv kommen, die per se eine sehr gute postoperative Prognose haben, wird vermutet, dass sich kein Einfluss auf das Outcome feststellen ließ.

Im Rahmen eines SIRS nach großen operativen Eingriffen erweist sich Remifentanyl vorteilhaft hinsichtlich einer stärkeren Abschwächung der übermäßig aktivierten Immunreaktivität unmittelbar postoperativ im Vergleich zu Fentanyl. Dies gilt auch für die Verwendung der Inhalationsanästhetika. Die additive Gabe von Clonidin kann sich bei großen operativen Eingriffen über eine Reduktion des Sympathikotonus günstig auf die Balance der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ auswirken (Abbildung 5).

Besondere Beachtung gilt Patientenkollektiven, die bereits präoperativ eine veränderte Immunreaktivität (z. B. Tumorerkrankungen und chronische alkoholranke Patienten) aufweisen (Abbildung 6). Diese Patienten profitieren von einer Anästhesie mit Propofol und Clonidin hinsichtlich der Balance der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ. Die Verwendung von Inhalationsanästhetika sowie langwirksame Opiode wie Fentanyl sollten bei diesen Patienten nach Möglichkeit nicht verwendet werden.

Abbildung 5

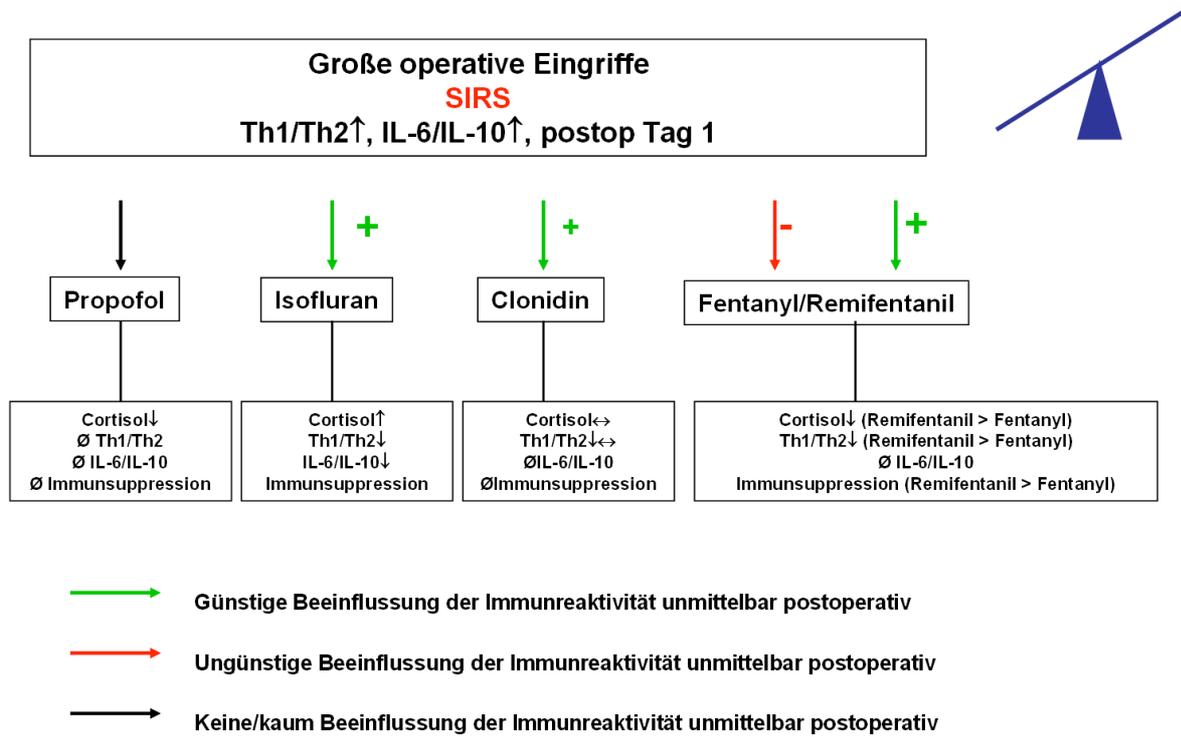
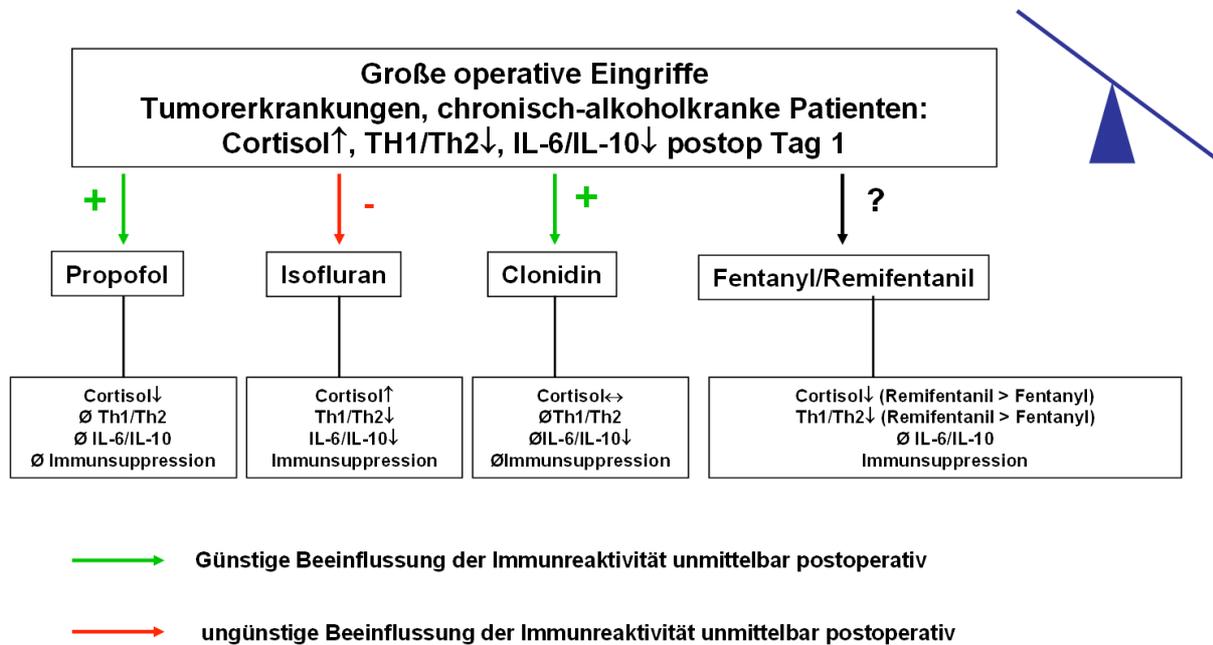


Abbildung 6



6. Perspektiven

Obwohl sich die operative Technik in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert hat, ist die perioperative Morbidität anhaltend hoch [1]. Eine möglichst komplikationslose und beschleunigte Erholung der Patienten nach einem operativen Eingriff sowie eine Reduktion der perioperativen Stressantwort sollten die Ziele sein. Neben innovativen Chirurgie- und Anästhesietechniken sollte anhand der vorliegenden Arbeit Folgendes in Betracht gezogen werden:

Erstens sind die Parameter der Immunreaktivität IL-6, IL-10 und das IL-6/IL-10 Verhältnis am ersten postoperativen Tag relevant für das Outcome. Hinsichtlich der zellspezifischen Immunreaktivität eignet sich das Th1/Th2 Verhältnis sowie die HLA-DR Expression der Monozyten nicht, da diese beiden Parameter per se durch multiple Einflüsse wie das Ausmaß des operativen Traumas am ersten Tag postoperativ signifikant abfallen. Möglicherweise ist das Th1/Th2 Verhältnis präoperativ bei immunkompromittierten Patienten geeignet, um Risikopatienten frühzeitig zu erkennen und entsprechende Strategien zu wählen mit dem Ziel, die Balance der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ so gering wie möglich zu beeinflussen.

Zweitens könnte die Wahl des Anästhesieverfahrens einen wichtigen Beitrag im Sinne eines Inflammations- und immunbasierten Ansatzes mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Homöostase der Immunreaktivität unmittelbar postoperativ liefern. Hierbei zeigt sich für das Inhalationsanästhetikum Isofluran eine stärkere Suppression des IL-6/IL-10-Verhältnisses, für Propofol hingegen keine oder nur eine geringe Beeinflussung. Das Opioid Remifentanyl zeigt eine stärkere Suppression der übermäßig aktivierten Immunreaktivität mit einer schnelleren Erholung unmittelbar postoperativ im Vergleich zu dem Opioid Fentanyl. Das Sympathikolytikum Clonidin scheint eine konstante perioperative Immunreaktivität ohne immunsuppressive Effekte zu bewirken.

Drittens kann man zum jetzigen Zeitpunkt nicht entscheiden, welches der Medikamente zu bevorzugen ist. Das Anästhetikum Propofol ist in dem Setting einer elektiven Tumoresektion zu bevorzugen, aber in dem Setting der Herzchirurgie unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine differenzial zu bewerten, da sich hierbei das Anästhetikum Sevofluran möglicherweise vorteilhaft auf die übermäßig aktivierte Immunreaktivität auswirken kann und zugleich ein kardioprotektiver Effekt in der Literatur beschrieben ist [152]. Auch ist in dem operativen Setting der Herzchirurgie unter Verwendung der Herz-Lungenmaschine das Opioid Remifentanyl durch die stärkere Beeinflussung der übermäßig aktivierten Immunreaktivität zu bevorzugen. Diese schnelle Beeinflussung der Immunreaktivität ist möglicherweise auf die gute Steuerbarkeit von Remifentanyl zurückzuführen [100]. Zuletzt ergibt sich für die perioperative Verwendung des Sympathikolytikums Clonidin, alternativ ergänzt durch eine additive Gabe eines β -Blockers, möglicherweise eine günstige Beeinflussung der Immunreaktivität im Sinne einer Aufrechterhaltung der Balance. Wichtig bleibt zu betonen, dass die Narkoseführung einen Einfluss auf die Immunreaktivität unmittelbar

postoperativ, die postoperative Infektionsrate und das Outcome nehmen kann. Es sind allerdings noch zu wenige Studien verfügbar, um allgemeingültige Konzepte zu postulieren. Langfristig aber ist unabdingbar, dass die Narkoseführung als Modul in perioperative Behandlungspfade integriert werden muss, um möglicherweise die Prognose kritisch kranker Patienten zu verbessern.

7. Literatur

1. Weiser TG, Regenbogen S, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 12:139-144
2. Fleisher LA, Anderson GE. Perioperative risk: how can we study the influence of provider characteristics. *Anesthesiology* 2002; 96: 1039-1041
3. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after non-cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10
4. Cohen NH. Anesthetic depth is (not) yet a predictor of mortality. *Anesth Analg* 2005; 100: 1-3
5. Cohen NH. Anesthetic depth and long-term mortality. Letter to the editor: in response. *Anesth Analg* 2005; 101: 1559
6. Gaba DM. Meeting report: anesthesia, surgery and long-term outcomes. September 21-22, 2004. Available at: http://www.apsf.org/assets/Documents-/APSF_LTO_Wkshop_Report.-pdf.
7. Meiler S. Long-term outcome after anesthesia and surgery: remarks on the biology of a newly emerging principle in perioperative care. *Anesthesiol Clin* 2006; 24: 255-278
8. Meiler SE. Can we alter long-term outcome? The role of inflammation and immunity in the perioperative period (PART II). *Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter* 2004; 19:1,3-4,7
9. Casserly I, Topol E. Convergence of arteriosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004; 363: 1139-1146
10. Salo M. Effects of anesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 201-220
11. Nortcliffe SA, Buggy DJ. Implications of anesthesia for infection and wound healing. *Int Anesthesiol Clin* 2003; 41: 31-64
12. Choileain NN, Redmond PH. Cell response to surgery. *Arch Surg* 2006; 141: 1132-1140
13. Baue AE. Sepsis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ dysfunction syndrome, and multiple organ failure: are trauma surgeons lumpers or splitters? *J Trauma* 2003; 55: 997-998
14. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-126
15. Brun-Boisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intens Care Med* 2000; 26: S64-S74
16. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 15: 680-687
17. Robertson CM, Coopersmith CM. Systemic inflammatory response syndrome. *Microbes and Infection* 2006; 8: 1382-1389
18. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 11: 117-123
19. Volk HD. Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002; 6: 279-281
20. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-117

21. Nicholson G, Hall GM, Burrin GM. Perioperative steroid supplementation. *Anaesthesia* 1998; 63: 1091-1094
22. Spies C, Eggers V, Szabo G, Lau A, von Dossow V, Schoenfeld H, Althoff, H, Hegenscheid K, Bohm B, Schroeder T, Pfeiffer S, Ziemer S, Paschen C, Klein M, Marks C, Miller P, Sander M, Wernicke KD, Achterberg E, Kaisers U, Volk HD. Intervention at the level of the neuroendocrine-immune axis and postoperative pneumonia rate in long-term alcoholics. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 408-414
23. Molina PE. Neurobiology of the stress response: contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury. *Shock* 2005; 24: 3-10
24. Meltzer JC, Grimm PC, Greenberg AH, Nance DM. Enhanced immunohistochemical detection of autonomic nerve fibers, cytokines and inducible nitric oxide synthase by light and fluorescent microscopy in rat spleen. *KJ Histochem Cytochem* 1997; 45: 599-610
25. Dimopoulou I, Tzanela M, Vassiliadi D, Mavrou I, Kopterides P, Orfanos S, Kotanidou A, Kontogiannopoulou S, Vasdekis S, Tsangaris I, Armaganidis A, Macheras A, Ilias I, Kostopanagiotou G, Tsagarakis S. Pituitary-adrenal responses following major abdominal surgery. *Hormones* 2008, 7: 237-242
26. Jameson P, Debourough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on the interleukin-6 and white cell response to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 40: 123-6
27. Momersteeg PM, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Doornen LJ. The HPA-axis and immune function in burnout. *Prog Brain Res* 2008; 167: 281-285
28. Sorrels S, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 259-272
29. Schroeder S, Wichers M, Klingmüller D, Höfer M, Lehmann LE, von Spiegel T, Hering R, Putensen C, Hoefft A, Stüber F. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with severe sepsis: altered response to corticotropin-releasing hormone. *Crit Care Med* 2001; 29 82: 310-316
30. Panuncio AL, De la Peña S, Gualco G, Reissenweber N. Adrenergic innervation in reactive human lymph nodes. *J Anat* 1999; 194: 143-146
31. Elenkow I, Wilder R, Chrousos GP, Vizi S.E. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmakological Review* 2000; 52: 595-638
32. Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, Kasprovicz DJ, Fuchs SA, Street NE. Differential expression of the beta-2-adrenergic receptor by Th1 and Th2 clones: implications for cytokine production and B cell help. *J Immunol* 1997; 158: 4200-4210
33. 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
34. Sweeney KJ, Kell MR, Coates C, Murphy T, Reynolds JV. Serum antigen(s) drive the proinflammatory T cell response in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90: 313-319
35. Koerner P, Westerholt A, Kessler W, Traeger T, Maier S, Heidecke CD. Operatives Trauma und postoperative Immunsuppression. *Chirurg* 2008, 79: 290-294
36. Volk HD. Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002; 6: 279-281
37. Tatsumi H, Ura H, Ikeda S, Yamaguchi K, Katsuramaki T, Asai Y, Hirata K. Surgical influence on Th1/Th2 balance and monocyte surface antigen expression and its relation to infectious complications. *World J Surg* 2003; 27: 522-528

38. Matsuda A, Furukawa K, Suzuki H, Kan H, Tsuruta H, Matsumoto S, Shinji S, Tajiri T. Does Impaired Th1/Th2 Balance Cause Postoperative Infectious Complications in Colorectal Cancer Surgery? *Journal of Surgical Research* 2007; 139: 15-21
39. Van Sandick J, Gisbertz S, ten Berge IJM, Boermeester MA, van der Pouw TCTM, Out TA, Obertop H, van Lanschot JJB. Immune responses and prediction of major infection in patients undergoing transhiatal or transthoracic esophagectomy for cancer. *Annals of Surgery* 2005; 237: 35-37
40. Döcke WD, Höflich C, Davis KA, Röttgers K, Meisel C, Kiefer P, Weber SU, Hedwig-Geissing M, Kreuzfelder E, Tschentscher P, Nebe T, Engel A, Monneret G, Spittler A, Schmolke K, Reinke P, Volk HD, Kunz D. Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-Dr expression: a multicenter standardized study. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 2341-2347
41. Ploder M, Pelinka L, Schmuckenschlager C, Wessner B, Ankersmit HJ, Fuerst W, Redl H, Roth E, Spittler A. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production and not monocyte human leukocyte antigen-dR expression is correlated with survival in septic trauma patients. *Shock* 2006; 25:129-134
42. Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V, Ferencik S, Majetschak M, Schmid E, Obertacke U, Hirche H, Schade UF, Grosse-Wilde H. HLA-DR Expression and soluble HLA-DR levels in septic patient after trauma. *Annals of Surgery* 1999; 2: 246-254
43. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Tomihisa T, Okamoto K, Shigematsu A. Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-Dr expression during surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 1322-1326
44. Perry SE, Mostafa SM, Wenstone R, Shenkin A, McLaughlin PJ. Is low monocyte HLA-Dr expression helpful to predict outcome in severe sepsis? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1245-1252
45. Oszenski W, Krenn H, Jilich R, Watzka H, Waldenberger F, Köller U et al. HLA-DR as a marker increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1253-1257
46. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 9: 365-370
47. Miyaoka K, Iwase M, Suzuki R, Watanabe H, Ito D, Nagumo M. Clinical evaluation of circulating interleukin-6 and interleukin-10 levels after surgery-induced inflammation. *J Surg Res* 2005; 15:125:144-150
48. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delpero JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1450-1456
49. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsunashi N, Sawada S, Takeuchi D, Ambiru S, Mivazaki M. Increased plasma levels of IL-6 and IL-8 are associated with surgical site infection after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* 2006; 32: 178-185
50. Sander M, von Heymann C, Neumann T, Braun JP, Kastrup M, beholz S, Konertz W, Spies CD. Increased interleukin-10 and cortisol in long-term alcoholics after cardiopulmonary bypass: a hint to the increased postoperative infection rate. *ACER* 2005, 29: 1677-1684
51. Sander M, von Heymann C, von Dossow V, Spaethe C, Konertz WF, Jain U, Spies CD. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth Analg* 2006; 102: 1623-1629

52. Poeze M, Ramsay G, Buurman WA, Greve JWM, Dentener M, Takala J. Increased hepatosplanchnic inflammation precedes the development of organ dysfunction after elective high-risk surgery. *Shock* 2002; 17: 451-458
53. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mistuhashi N, Sawada S, Takeuchi D, Ambiru S, Miyazaki M. Circulating cytokines, chemokines and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. *Journal of Surgical Research* 2006; 133: 102-112
54. Helmy SA, Wahby MAM, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia* 1999; 54: 733-738
55. Baigrie RJ, Lamont PM, Whiting S, Morris PJ. Portal endotoxin and cytokine responses during abdominal aortic surgery. *Am J Surg* 1994; 168: 71-72
56. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa a. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 549-551
57. Loisa P, Rinne T, Laine S, Hurme M, Kaukinen S. Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 319-25
58. Sander M, Irwin M, Sinha P, Naumann E, Kox WJ, Spies CD. Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections. *Intensive Care Med* 2002; 28: 285-292
59. Irwin M, Miller C. Decreased natural killer cell responses and altered interleukin-6 and interleukin-10 production in alcoholism: an interaction between alcohol dependence and African-American ethnicity. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 560-569
60. Muehlstedt SG, Richardson CJ, Lyte M, Rodriguez JL. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit Care Med* 2002; 30: 1322-1326
61. Manderscheid PA, Bodkin RP, Davidson BA, Jensen E, Russo TA, Knight PR. Bacterial Clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 742-751
62. Horisberger T, Habarth S, Nadal D, Baenziger O, Fischer JE. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children- safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial. *Crit Care* 2004; 8: R443-450
63. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *Trauma* 2007; 62:1693-1404
64. Adams HA, Schmitz CS, Balthes-Gotz B. Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery in total intravenous and inhalational anesthesia. Propofol versus Isoflurane. *Anaesthesist* 1994; 43: 730-737
65. Pirtikkangas CO, Salo M, Manisikka M, Grönroos, Peltola O. The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy. A comparison of propofol infusion and isoflurane. *Anaesthesia* 1995, 50: 1056-1061
66. Hertel VG, Olthoff D, Vetter B, Giessner O, Lange S. Comparison of various methods of anesthesia by plasma catecholamine determination. *Anesthesiologie und Reanimation* 1995; 20: 116-125
67. Goldmann A, Hoehne C, Fritz GA, Unger J, Ahlers O, Nachtigall I, Boehmke W. Combined versus isoflurane/fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: effects on hormones and hemodynamics. *MedSciMonit* 2008; 14: CR445-452

68. Baldini G, Bagry H, Carli F. Depth of anesthesia with desflurane does not influence the endocrine-metabolic response to pelvis surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 99-105
69. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takayashi M, Kambara T, Shingu K. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004; 59: 954-959
70. Le Cras AE, Galley HF, Webster NR. Spinal but not general anesthesia increases the ratio of helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 87: 1421-1425
71. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia* 1997; 52:341-344
72. Song HK, Jeong DC. The effect of propofol on cytotoxicity and apoptosis of lipopolysaccharide-treated mononuclear cells and lymphocytes. *Anesth Analg* 2004; 98: 1724-1728
73. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the anti-inflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 85:1394-1398
74. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth* 2005; 17: 517-527
75. Yu C, Luo YL, Xiao SS, Zhang Q, Chen SL: Influence of propofol and isoflurane on cytokines response to cancer surgery during perioperative period. *Hua Xi Quiang Yi Xue Za Zhi* 2007; 25 (6): 554-556
76. Ke JJ; Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total-intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro-and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36 (1): 74-8
77. Adam SD, Radhakrishnan RS, Helmer KS, Mercer DW. Effects of anesthesia on Lipopolysaccharide-induced changes in serum cytokines. *J Trauma* 2008; 60:170-174
78. Welters I. Opioid und Immunsuppression. Klinische Relevanz? *Anaesthesist* 2003; 52: 442-452
79. Sharp BM, Roy S, Bidlack JM. Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system. *J Neuroimmunol* 1998; 83: 45-56
80. Stefano GB, Digenis A, Spector S, Leung MK, Bilfinger TV, Makman MH, Scharrer B, Albumrad NN. Opiate-like substances in an invertebrate, an opiate receptor on invertebrate and human immunocytes, and a role in immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11099-11103
81. Magazine HI, Liu Y, Bilfinger TV, Fricchione GL, Stefano GB. Morphine-induced conformational changes in human monocytes, granulocytes, and endothelial cells and in invertebrate immunocytes and microglia are mediated by nitric oxide. *J Immunol* 1996; 156: 4845-4850
82. Yeager MP, Yu CT, Campbell AS, Moschella M, Guyre PM. Effect of morphine and β -endorphin on human Fc receptor-dependent and natural killer cell functions. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62: 336-343
83. Hanra JG, Yaksh TL. Equianalgesic doses of subcutaneous but not intrathecal morphine alter phenotypic expression of cell surface markers and mitogen-induced proliferation in rat lymphocytes. *Anesthesiology* 1996; 85: 355-365

84. Hernandez MC, Flores LR, Bayer BM. Immunosuppression by morphine is mediated by central pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1336-1341
85. Shavit Y, Depaulis A, Martin FC, Terman GW, Pechnik RN, Zane CJ, Gale RP, Liebeskind J. Involvement of brain opiate receptors in the immune-suppressive effect of morphine. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 83: 7114-7117
86. Coventry TL, Jessop DS, Finn DP, Crabb MD, Kinoshita H, Harbuz MS. Endomorphines and activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *J Endocrinol* 2001; 169: 185-193
87. Chaney MA, Smith KR, Barclay JC, Slogoff S. large-dose intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1996; 83: 215-222
88. Hall R, Adderley N, MacLaren C, McIntryre A, Barker R, Imrie D, Allen C, Glenn J, Fairhurst K, McLaren R. Does intrathecal morphine alter the stress response following coronary artery bypass grafting surgery? *Can J Anaesth* 2000; 47: 463-466
89. Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C, Adams HA, Piepenbrock S. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing Remifentanil infusion to intermittent Fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 326-335
90. Roy S, Wang J, Gupta S, Charboneau R, Loh HH, Barke RA. Chronic morphine treatment differentiates T helper cells to Th2 effector cells by modulating transcription factors GATA-3 and T-bet. *J Neuroimmunol* 2004; 147: 78-81
91. Roy S, Wang J, Kelschenbach J, Koodie L, Martin J. Modulation of immune function by morphine: implications for susceptibility to infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1: 77-89
92. Börner C, Kraus J, Bedini A, Schraven B, Höllt V. T-cell receptor/CD28-mediated activation of human T lymphocytes induces expression of functional μ -opioid receptors. *Molecular Pharmacol* 2008; 74: 496-504
93. Stefano GB, Scharrer B, Smith EM, Hughes TK Jr., Liu Y, Casares F, Goligorsky MS. Presence of the μ_3 opiate receptor in endothelial cells. Coupling to nitric oxide production and vasodilatation. *J Biol Chem* 1996; 270: 30290-30293
94. Bilfinger TV, Fimiani C, Stefano GB. Morphine immunoregulates actions are not shared by Fentanyl. *Int J Cardiol* 1998; 64: 61-66
95. Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P. Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain* 2004; 110: 385-392
96. House RV, Thamas PT, Bhargava HN. In vitro evaluation of Fentanyl and meperidine for immunomodulatory activity. *Immunol Lett* 1995; 46: 117-124
97. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hildebrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16+ lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 94-99
98. Karst JR, Scheinichen D, bevilacqua C, Schneider U, heine J, Schedlowski M, Schmidt RE. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21: 445-454
99. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of Fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 255-260
100. Wilhelm W, Wrobel M, Kreuer S, Larsen R. Remifentanil. An up-date. *Anaesthesist* 2003; 52: 473-494
101. Sacerdote P, Gaspani L, Rossoni G, Panerai AE, Bianchi. Effect of remifentanil on cellular immune response in the rat. *Int Immunopharmacology* 2001; 1: 713-719

102. Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ, Bilfinger TV, Sanchez RG, Stefano GB. 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
103. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. The effects of morphine and fentanyl on the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1334-1342.
104. Liu JH, Shen JM, Li L, Chang YT. Effects of fentanyl on cytokines and MDA during cardiopulmonary bypass in patients undergoing valve replacement. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Yue Ban* 2005; 30:80-83
105. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Alcalay Y, Bessler H. Relationship between Fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag* 2008, 4: 27-33
106. Wu Y, Wang Y, Zhan J. Effects of remifentanyl and fentanyl on LPS-induced cytokine release in human whole blood in vitro. *Mol Biol Rep* 2008, **25**
107. Alexander WS, Hilton DJ: The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annu Rev Immunol* 2004; **22**: 503–529
108. Santangelo C, Scipioni A, Marselli L, Marchetti P, Dotta F. Suppressor of cytokine signaling gene expression in human pancreatic islets: modulation by cytokines. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 485-489
109. Ilangumaran S, Ramanathan S, Rottapel R: Regulation of the immune system by SOCS family adaptor proteins. *Semin Immunol* 2004; **16**: 351–365
110. Yang XP, Schaper F, Teubner A, *et al*: Interleukin-6 plays a crucial role in the hepatic expression of SOCS-3 during acute inflammation processes *in vivo*. *J Hepatol* 2005; **43**: 704–710
111. Paukku K, Silvennoinen O. STATs as critical mediators of signal transduction and transcription: lessons learned from STAT5. *Cytokine & Growth factor Reviews* 2004; 15: 435-455
112. Krebs DL, Hilton DJ. SOCS: physiological suppressors of cytokine signalling. *J Cell Science* 2000; 113: 2813-2819
113. Cohnen SJ, Sanden D, Cascalano NA, Yoshimura A, Mui A, Migone TS, Johnston JA. SOCS-3 is tyrosine phosphorylated in response to interleukin-2 and suppresses STAT5 phosphorylation and lymphocyte proliferation. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 4980-4988
114. Chen Zb, Liang YB, Tang H, Lin XS, He DH, Ma ZF. Study on the relationship between the expression of SOCS-1/3 in the peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple organ dysfunction syndrome and their prognosis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2008; 20: 29-33
115. Mazarakou G, Georgoussi Z. STAT5A interacts with and is phosphorylated upon activation of the μ -opioid receptor. *J Neurochem* 2005; 93: 918–931
116. Dorman T, Clarkson K, Rosenfeld B, Shanholtz C, Lipsett PA, Breslow MJ. Effects of clonidine on prolonged sympathetic response. *Crit Care Med* 1997; 25: 1147-1152
117. Tank J, Jordan J, Diedrich A, Szczech E, Luft F, Jordan J. Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension* 2004; 43:1042-1047
118. Martin J, Franck M, Fischer M, Spies C. Sedation and analgesia in german intensive care units: how it is done in reality? Results of a patient-based survey of analgesia and sedation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1137-1142

119. Loick HM, Schmidt C, Van Aken H et al. High thoracic epidural anesthesia, but not clonidine, attenuates the perioperative stress response via sympatholysis and reduces the release of troponin T in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999; 88:701-709
120. Wallace AW, Galindez D, Salahieh A, Layug EL, Lazo EA, Haratonik KA, Boisvert DM, Kardatzke D. Effect of clonidine on cardiovascular morbidity and mortality after non-cardiac surgery. *Anesthesiology* 2004; 101: 284-293
121. Wallace AW. Clonidine and modification of perioperative outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 411-417
122. Homburger JA, Meiler SE. Anesthesia drugs, immunity, and long-term outcome. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2006; 19:423-428
123. Gage JR, G. Fonarow, M. Hamilton, M. Widawski, O. Martínez-Maza & D.L. Vredevoe DL: Beta blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy is associated with decreased Th1/Th2 cytokine ratios and inflammatory production in patients with chronic heart failure. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11:173-80
124. Swanson MA, W.T. Lee & V.M. Sanders: IFN-gamma production by Th1 cells generated from naive CD4 (+) T cells exposed to norepinephrine. *J Immunol* 2001; 166: 232-240
125. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, Ben-Eliyahu S. Perioperative use of β -blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2042-2052
126. Nader DN, Ignatowski TA, Kurek CJ, Knight PR, Spengler RN. Clonidine suppresses plasma and cerebrospinal fluid concentrations of TNF- α during the perioperative period. *Anesth Analg* 2001; 93: 363-69
127. Kim MH, Hahn TH. The effect of pre-treatment on the perioperative proinflammatory cytokines, Cortisol and ACTH responses in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2000; 90:1441-1444
128. Wu CT, Jao SW, Borel CO, Yeh CC, Li CY, Lu CH, Wong CS. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg* 2004, 99: 502-509
129. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Böhm B, Müller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections-results of a prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 2-9
130. Montravers P, Veber B, Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Korinek AM, Malledant Y, Martin C, Moine P, Pourriat JL. Diagnostik and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the EOLE study. *Crit Care* 2002; 30: 368-375
131. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive care units. *Lancet* 2003; 361:2068-2077
132. Ephgrave KS, Kleiman Wexler R, Pfaller M, et al. Postoperative pneumonia: A prospective study of risk factors and morbidity. *Surgery* 1993; 114: 815-821
133. Smetana GW. Preoperative pulmonary assessment of the older adult. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 35-55
134. Brede K, Kern H, Morciniec P, Beller S, Kox WJ, Spies CD. The value of immune modulating parameters in predicting the progression from peritonitis to septic shock. *Shock* 2001, 15: 95-100
135. Meduri GU, Headley S, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 β and IL-6 are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995; 107: 1062-1073

136. Bonten MJ, Froom A, Gaillard C, Greve JW, Dentener MA, de Leeuw PW, Drent M, Stobberingh EE, Buurman WA. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1105-1113
137. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, Ohara M, Gropper M, Frank D, Martin TR, Wiener Kronisch JP. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999; 104: 743-750
138. Tutor JD, Mason CM, Dobard E, Beckerman RC, Summer WR, Nelson S. Loss of compartmentalization of alveolar tumor-necrosis factor after lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1107-1111
139. De Lange DW, Bonten MJ. Can we predict septic shock in patients with hospital-acquired pneumonia? *Crit Care* 2005; 9: 640-641
140. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140
141. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711-1725
142. Tønnesen H: The alcohol patient and surgery. *Alcohol Alcohol* 1999; 34: 148-152
143. Spies CD, Nordmann A, Brummer G, Marks C, Conrad C, Berger G, Runkel N, Neumann T, Mueller C, Rommelspacher H, Specht M, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 649-656
144. Spies CD, Neuner B, Neumann T, Blum S, Muller C, Rommelspacher H, Rieger A, Sanft C, Specht M, Hannemann L, Striebel HW, Schaffartzik W. Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med* 1996; 22: 286-293
145. Tønnesen H, Kehlet H: Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg* 1999; 86: 869-74
146. Spies C, Von Dossow V, Eggers V, Jetschmann G, El-Hilali R, Egert J, Fischer M, Schroeder T, Hoeflich C, Sinha P, Paschen C, Mirsalim P, Brunsch R, Hopf J, Marks C, Wernecke KD, Pragst F, Ehrenreich H, Muller C, Tonnesen H, Oelkers W, Rohde W, Stein C, Kox WJ. Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients. *Anesthesiology* 2004; 100: 1088-1100
147. Qian YN, Jin WJ, Wang L, et al: Effect of different concentrations of morphine and tramadol on the differentiation of human helper T cells in vitro. *Br J Anaesth* 2005; 95: 277
148. Nair MP, Schwartz SA, Polasani R, et al: Immunoregulatory effects of morphine on human lymphocytes. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 127 – 132
149. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke K, England M, Konertz W, Spies C. Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 880-885
150. Ellis JE & S. Pedlow: Premedication with clonidine does not attenuate suppression of certain lymphocyte subsets after surgery. *Anesth Analg* 1998; 87:1426-1430
151. Liebmann PM, Hofer D, Felsner P, Wolfler A, Schauenstein K. Beta-blockade enhances adrenergic immunosuppression in rats via inhibition of melatonin release. *J Neuroimmunol* 1996; 67:137-42
152. Landoni G, Fochi O, Torri G. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. *Curr Vasc Pharmacol* 2008; 6:108-111

8. Danksagung

Ich möchte ausdrücklich an allererster Stelle ganz herzlich Frau Professor Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum für ihre jahrelange, bereits als Doktormutter, vertrauensvolle, unermüdliche und konstruktive Unterstützung danken. Ich möchte ganz besonders ihre hervorragende Betreuung bei der Planung und Durchführung wissenschaftlicher Fragestellungen sowie die konstruktive und kritische Durchsicht und Korrektur der Manuskripte hervorheben, die es mir ermöglicht haben, mein Forschungsvorhaben stetig voranzubringen. Nicht zuletzt bin ich Frau Professor Spies für die jahrelange Förderung meiner hohen Motivation, mich mit neuen wissenschaftlichen Fragestellungen auseinanderzusetzen und mich vor neue persönliche Herausforderungen zu stellen, sehr dankbar.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt Herrn emerit. Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, und seiner ehemaligen Mitarbeiterin Frau Gerda Siebert für die unermüdliche und exzellente Beratung und Unterstützung bei der Planung und statistischen Auswertung der Daten.

Ich möchte Herrn Professor Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, den Kollegen der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, namentlich Herrn emerit. Professor H. Scherer (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Benjamin Franklin) und Dr. C. Paschen (Oberarzt der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum) sowie den Kollegen der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (Klinikdirektor: Professor Peter Neuhaus), namentlich PD Dr. Guido Schumacher, und den entsprechenden Abteilungen einschließlich der Pflegekräfte für ihre Unterstützung an der Durchführung der vorgelegten Studien danken.

Frau Professor Hanne Tønnesen, Direktorin des Clinical Unit of Health Promotion/WHO-CC Evidence-based Health Promotion Hospitals, Bisbebjerg University Hospital, Kopenhagen, Dänemark danke ich sehr herzlich für die konstruktive und kritische Durchsicht der Manuskripte.

Für die anregende und fruchtbare wissenschaftliche Unterstützung danke ich besonders Herrn Prof. Dr. H.-D. Volk, Direktor des Instituts für medizinische Immunologie an der Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum.

Mein Dank gilt ferner den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, namentlich Dr. Marc Kastrup, Alawi Lütz und Andre Haas sowie den Doktoranden Nadine Bähr, Silja Baur, Martin Laur und Christian Grad bei der Durchführung der klinischen und experimentellen Studien. Ich danke auch allen Pflegekräften der Anästhesie und der Stationen 101i, 103i, 114i, 115 und 8i für ihre engagierte Mitarbeit, die vorgelegten Studien durchzuführen.

Ich danke allen Patientinnen und Patienten, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an den durchgeführten Studien gegeben haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem Verlobten Matthias Hanfstingl für seine langjährige Geduld und sein unermüdliches und liebevolles Verständnis für meine Motivation, mein Forschungsvorhaben und meine klinische Ausbildung voranzubringen. Weiterhin danke ich meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern Herrn Ulrich von Dossow und Frau Eva von Dossow, die mich in meiner Begeisterung für die Medizin, gleichermaßen für die Forschung, die Lehre und die Klinik, immer unterstützt und bestätigt haben.

9. Eidesstattliche Erklärung

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.



April 2009

Dr. med. V. von Dossow