

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss selektiver neurogener Blockaden auf die  
perioperative T-Zell-Immunreaktivität in der Lungenchirurgie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Edoardo Viviano

aus Rom

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Claudia Spies  
2. Priv.-Doz. Dr. med. V. von Dossow-Hanfstingl  
3. Prof. Dr. med. M. Heringlake

Datum der Promotion: 08.04.2011

Meinem Sohn

Teilergebnisse dieser Promotion wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité - Universitätsmedizin Berlin in folgenden Originalarbeiten veröffentlicht:

1) Edoardo Viviano, Markus Renius, Jens-C. Rückert, Angelika Bloch, Christian Meisel, Anja Harbeck-Seu, Willehad Boemke, Mario Hensel, Klaus-D. Wernecke und Claudia Spies

*„Selective neurogenic blockades and perioperative immune reactivity in patients undergoing lung resection“.*

Eingereicht im November 2010 beim „Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia“.

2) Markus Renius, Edoardo Viviano, Jens-C. Rückert, Angelika Bloch, Christian Meisel, Anja Harbeck-Seu, Willehad Boemke, Mario Hensel, Klaus-D. Wernecke und Claudia Spies

*„Wirkung der thorakalen Epiduralanästhesie, sowie von Remifentanyl und Clonidin auf den Schmerz und die perioperative Immunantwort von Patienten, die lungenreseziert werden“*

Veröffentlicht als Poster beim HAI 2010 - Der Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie (Posterpreis für klinische Studien).

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1 Lungenchirurgie.....	7
1.1.1 Thoraxanästhesie und Lungenchirurgie	7
1.1.2 Seitengetrennte Beatmung	8
1.1.3 Lungenchirurgische Indikationsstellung	11
1.1.4 Epidemiologische Gesichtspunkte	13
1.2 Perioperative Immunität .....	13
1.2.1 Th1- und Th2-Immunreaktivität: Proinflammation und Antiinflammation	13
1.2.2 Chirurgisches Trauma und perioperative Immunität	13
1.2.3 Postoperative Pneumonie	16
1.3 Neurogene Blockaden.....	16
1.3.1 Periduralanalgesie	16
1.3.2 Zentrale $\alpha$ 2-Agonisten	17
1.3.3 Opioide	17
1.4 Fragestellung.....	18
1.4.1 Primäres Ziel	18
1.4.2 Sekundäres Ziel	18
<b>2 Methoden</b>	<b>19</b>
2.1 Genehmigung der Studie .....	19
2.2 Klinische Praxis .....	19
2.3 Studienprotokoll.....	19
2.3.1 Rekrutierung	19
2.3.2 Randomisierung	21
2.3.3 Intervention	22
2.4 Ex vivo Zytokinsekretion der T-Zellen .....	24
2.5 Statistik .....	24
2.5.1 Variablenanalyse	24
2.5.2 Poweranalyse	25
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>26</b>
3.1 Screening.....	26
3.2 Parameterverteilung .....	26
3.2.1 Ausgangsparameter	26
3.2.3 Klinische Parameter	27
3.3 TH1/Th2-Ratio.....	28
3.4 Klinische Endpunkte.....	29
3.5 Poweranalyse .....	29

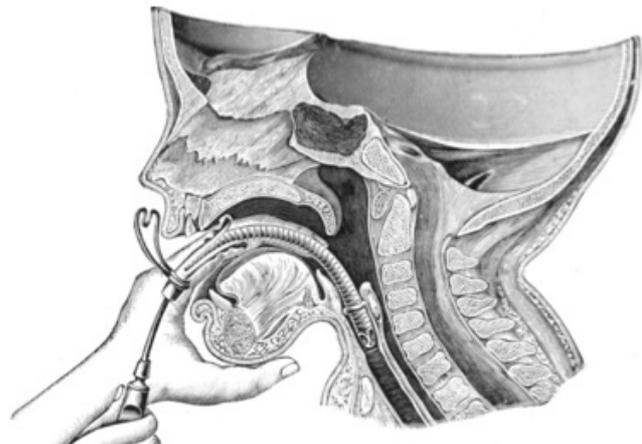
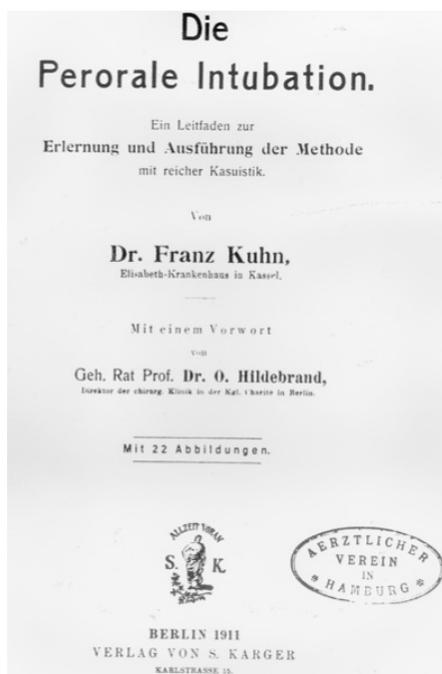
<b>4 Diskussion</b>	30
4.1 Wichtigstes Ergebnis .....	30
4.1.1 Übereinstimmungen mit Ergebnissen anderer Autoren	30
4.1.2 Unterschiede zu Ergebnissen anderer Autoren	30
4.2 Klinische Endpunkte.....	31
4.3 Screening.....	32
4.4 Parameterverteilung .....	32
4.5 Limitationen .....	32
4.6 Perspektiven.....	33
<b>5 Zusammenfassung</b>	34
5.1 Einleitung.....	34
5.2 Methoden .....	35
5.3 Ergebnisse.....	35
5.4 Perspektiven.....	36
<b>6 Abkürzungsliste</b>	37
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	39
<b>8 Danksagung</b>	48
<b>9 Lebenslauf</b>	49
<b>10 Erklärung an Eides Statt</b>	50

# 1 Einleitung

## 1.1 Lungenchirurgie

### 1.1.1 Thoraxanästhesie und Lungenchirurgie

1881 führte Themistocles Gluck in Berlin die ersten tierexperimentellen Lungenresektionen durch<sup>1</sup>. Ein Jahr später berichtete der Zürcher Chirurg Rudolf Ulrich Krönlein über die erfolgreiche Entfernung einer pulmonalen Metastase bei einer 18-jährigen Patientin<sup>2</sup>. Howard Lilienthal gelang es 1910 im Mount Sinai Hospital in New York die erste erfolgreiche Lungenteilresektion<sup>3-8</sup> während Charles Elsberg, ebenfalls in New York, eine Anästhesie unter „intratrachealer Insufflation“ durchführte<sup>9-12</sup>.



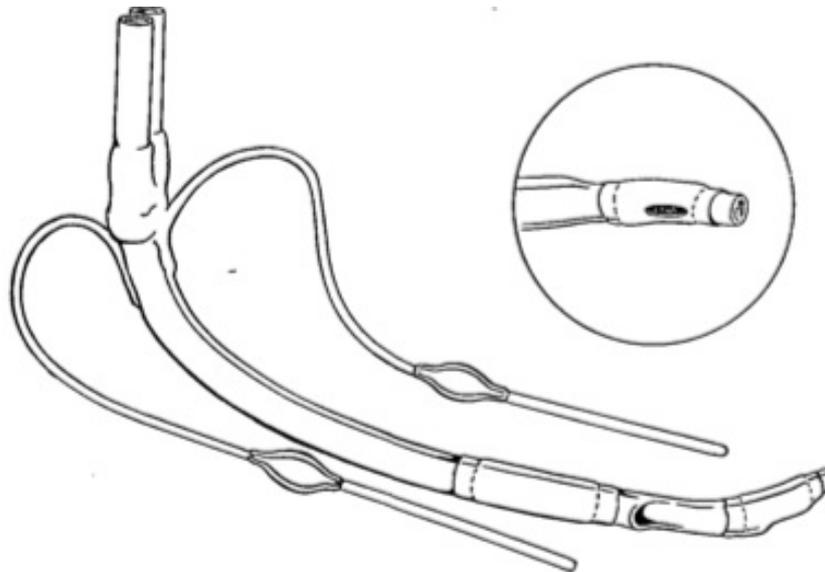
**Abbildung 1: Die „Perorale Intubation“ nach Kuhn**  
Die Intubation erfolgte mittels eines Metalltubus mit starrem Führungstab<sup>13</sup>.

*Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages*

Die Intubationsnarkose wurde im deutschsprachigen Raum Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts von Franz Kuhn propagiert<sup>13</sup> (Abb. 1). Er entwickelte mit Bernhard Dräger die ersten Narkosegeräte<sup>14</sup>. Dieses Verfahren scheiterte in Deutschland aber zunächst an der ablehnenden Haltung des Berliner Chirurgen und Entwicklers der Unterdruckkammer Ferdinand Sauerbruch<sup>15</sup>. Die Anästhesiologie als eigenständiges Fach konnte sich in Deutschland erst nach dem 2. Weltkrieg etablieren<sup>16</sup>. In Großbritannien hingegen entstand bereits zur Zeit des 1. Weltkrieges dank Ivan Magill und Robert Macintosh die moderne Anästhesiologie<sup>17, 18</sup>.

### 1.1.2 Seitengetrennte Beatmung

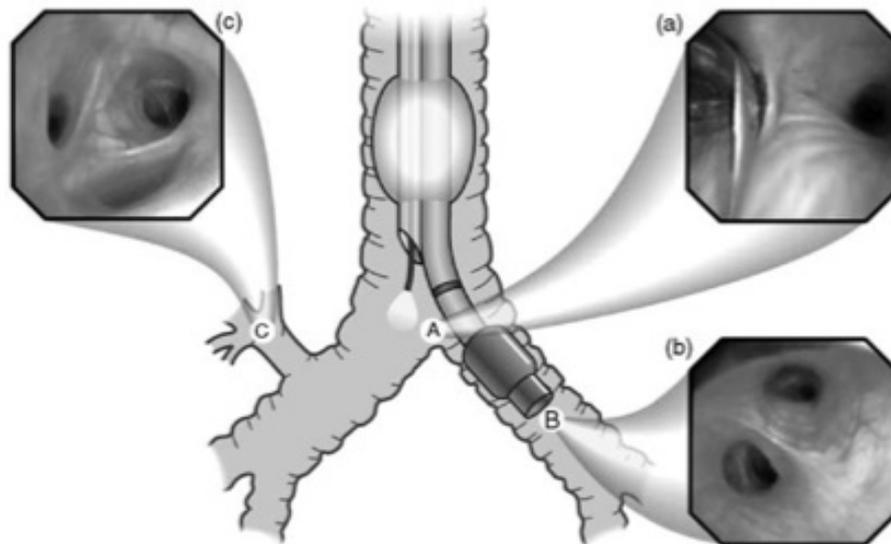
Die Thoraxanästhesie verdankt die Technik der seitengetrennten Beatmung nicht nur Magill<sup>19</sup> und Macintosh<sup>20</sup>, sondern auch dem Erfinder des Doppellumentubus Frank Robertshaw<sup>21</sup> (Abb. 2, 3 und 4) und dem Entwickler des modernen Bronchusblockers George A. Arndt<sup>22</sup> (Abb. 5 und 6). Heute gehört die seitengetrennte Beatmung mittels Doppellumentubus<sup>21, 23-26</sup> oder Bronchusblocker<sup>22-25, 27</sup> zum Standard in der Thoraxanästhesie. Diese Techniken ermöglichen dem Thoraxchirurgen das Operieren an einer kollabierten, immobilen Lunge in der leeren Thoraxhöhle. Darüber hinaus ist die ventilierte Lunge isoliert und wird vor Blut und anderen Sekreten, die aus dem Operationssitus fließen, geschützt.



**Abbildung 2: Der Doppellumentubus nach Robertshaw**

Linksseitiger Doppellumentubus, Originalzeichnung von Frank Robertshaw<sup>21</sup> aus dem Jahr 1962. Im Kreis die Spitze eines rechtsseitigen Tubus mit Öffnung für die Ventilation des rechten Oberlappens.

Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press

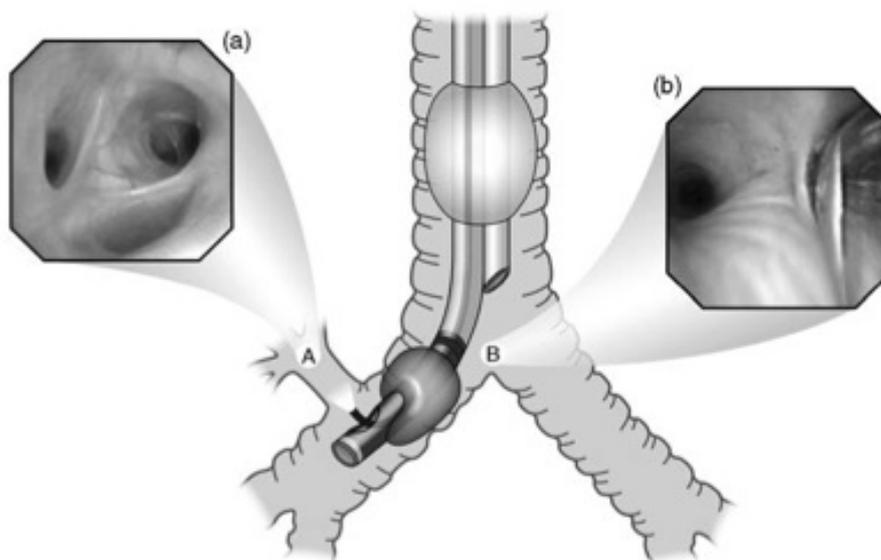


**Abbildung 3: Positionierung eines linksseitigen Doppellumentubus**

Über den trachealen Schenkel wird der rechte Lungeflügel beatmet, über den bronchialen Schenkel der linke.

A = Carina; B = linker Hauptbronchus; C = rechter Oberlappenbronchus; (a) = bronchoskopische Sicht auf die Carina und den Bronchialcuff im linken Hauptbronchus; (b) = bronchoskopische Sicht in den linken Hauptbronchus, (c) = bronchoskopische Sicht in den rechten Oberlappenbronchus<sup>26</sup>.

Mit freundlicher Genehmigung vom Wolters-Kluwer-Health-Verlag

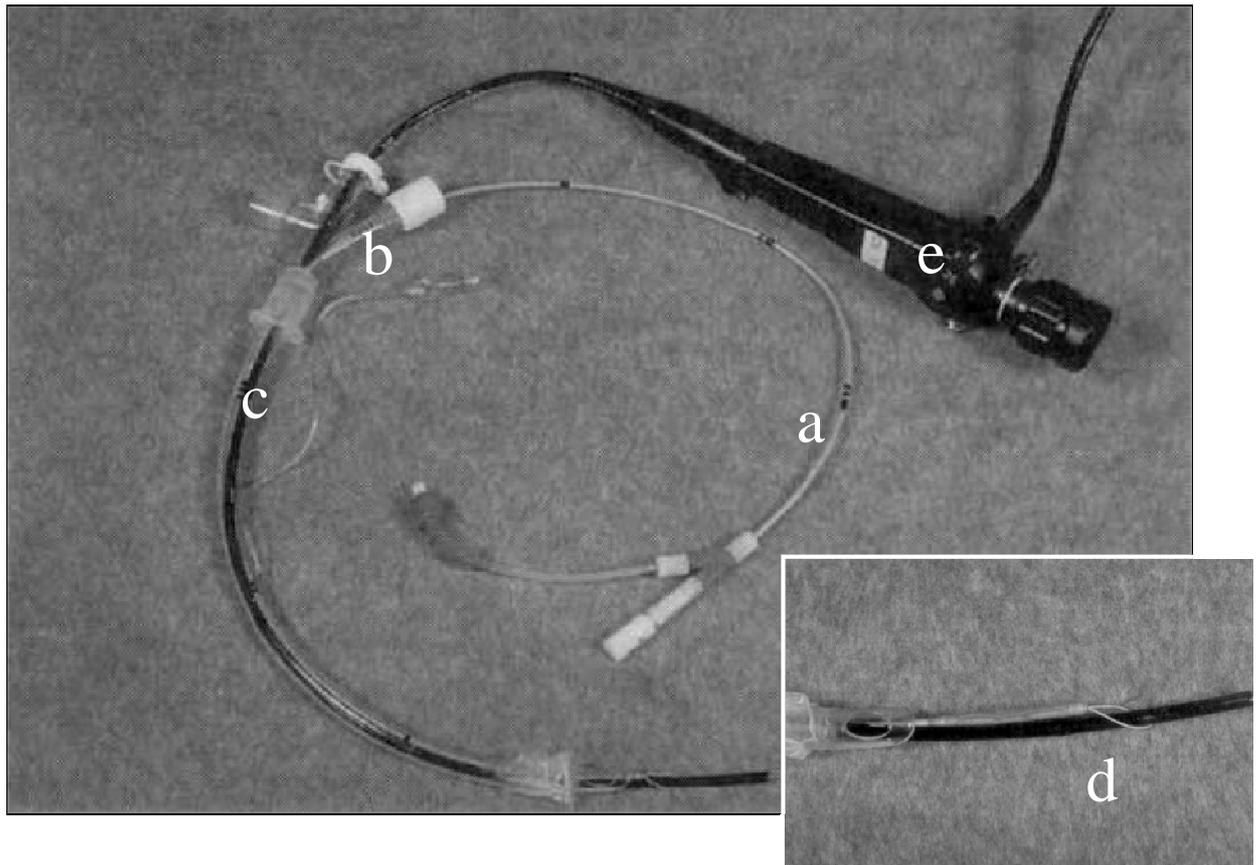


**Abbildung4: Positionierung eines rechtsseitigen Doppellumentubus**

Über den trachealen Schenkel wird der linke Lungeflügel beatmet, über den bronchialen Schenkel der rechte. Der rechte Oberlappen wird über eine Seitenöffnung an der Spitze des bronchialen Schenkel beatmet.

A = rechter Oberlappenbronchus, B = Carina; (a) = bronchoskopische Sicht in den rechten Oberlappenbronchus, (b) = bronchoskopische Sicht auf die Carina und den Bronchialcuff im rechten Hauptbronchus<sup>26</sup>.

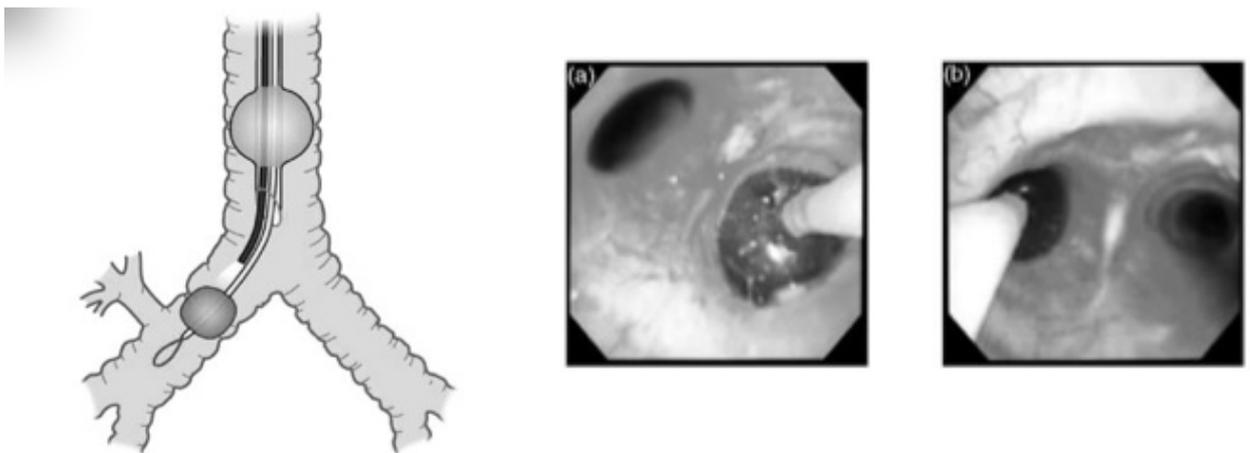
Mit freundlicher Genehmigung vom Wolters-Kluwer-Health-Verlag



**Abbildung 5: Bronchusblocker nach Arndt**

Der Blocker (a) wird durch den Adapter (b) in einen konventionellen endotrachealen Tubus (c) vorgeschoben. Die Spitze (d) ist mit einer Schlinge an der Faseroptik befestigt und kann so mit Hilfe des Bronchoskops (e) leicht positioniert werden<sup>22</sup>

Mit freundlicher Genehmigung vom Wolters-Kluwer-Health-Verlag



**Abbildung 6: Positionierung eines Bronchusblockers**

Mit Hilfe eines Arndtblockers können Hauptbronchen aber auch Segmentbronchen aus der Ventilation ausgeschlossen werden. (a) = bronchoskopische Sicht auf den geblockten rechten Hauptbronchus; (b) = bronchoskopische Sicht auf den geblockten linken Hauptbronchus<sup>26</sup>.

Mit freundlicher Genehmigung vom Wolters-Kluwer-Health-Verlag

### 1.1.3 Lungenchirurgische Indikationsstellung

Heute wird die Indikation zu lungenchirurgischen Eingriffen in 75% der Fälle aufgrund eines Bronchialkarzinoms gestellt<sup>28</sup>. Weitere Pathologien, die lungenchirurgische Eingriffe notwendig machen, sind sekundäre maligne Neoplasien, postinflammatorische pulmonale Fibrosen und Bronchiektasen<sup>28</sup>.

Aktuell ist das internationale Lungenkrebsklassifikationssystem (Revised International System for Staging Lung Cancer) als Staginginstrument weltweit anerkannt<sup>29</sup> (Tab. 1). Das System gilt sowohl für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) als auch für das kleinzellige Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC)<sup>29, 30</sup>. 80 bis 85% der Patienten mit Lungenkarzinom weisen ein NSCLC auf, 13 bis 20% ein SCLC<sup>29-31</sup>.

Die operative Entfernung einer Neoplasie via Thorakotomie ist Therapie der ersten Wahl für Patienten mit NSCLC im Stadium I-a bis III-b<sup>32</sup>. Der thorakoskopische Eingriff (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS) hat befriedigende Langzeitergebnisse bei Patienten im Stadium I-a gezeigt<sup>33</sup>. Das NSCLC in den Stadien II-a, II-b, III-a und III-b (ohne N2-beteiligung) erfordert in der Regel eine Lobektomie oder eine Pneumonektomie<sup>32</sup>. Die chirurgische Behandlung der Stadien II und III des NSCLC muss häufig mit einer Chemo- oder Radiochemotherapie kombiniert werden<sup>32</sup>. SCLC-Patienten im Stadium I können nach Ausschluss von Metastasen mittels Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie des Kopfes, Abdomencomputertomographie und Knochenszintigraphie auch mit kurativer Absicht operiert werden<sup>31</sup>.

<b>T Primärtumor</b>	
T0	Kein Primärtumor
T1	Tumor $\leq 3$ cm
<i>T1a</i>	<i>Tumor <math>\leq 2</math> cm</i>
<i>T1b</i>	<i>Tumor <math>&gt; 2</math> cm aber <math>\leq 3</math> cm</i>
T2	Tumor $> 3$ cm aber $\leq 7$ cm oder Tumor mit mindestens eine der folgenden Besonderheiten: - Invasion der viszeralen Pleura - Beteiligung des Hauptbronchus $\leq 2$ cm distal der Carina - Auf die Hilusregion beschränkte Atelektase/ Retentionspneumonie
<i>T2a</i>	<i>Tumor <math>&gt; 3</math> cm aber <math>\leq 5</math> cm</i>
<i>T2b</i>	<i>Tumor <math>&gt; 5</math> cm aber <math>\leq 7</math> cm</i>
T3	Tumor $> 7$ cm oder Tumor mit mindestens eine der folgenden Besonderheiten: - Invasion von Thoraxwand, Zwerchfell, N. phrenicus, Pleura mediastinalis, Pleura parietalis oder Perikard - Lokalisation im Hauptbronchus $< 2$ cm distal der Carina - Atelektase/ Retentionspneumonie der gesamten Lunge - Separate, ipsilaterale Tumorknoten im Parenchym
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina
<b>N Regionäre Lymphknoten</b>	
N0	Keine regionären Metastasen
N1	Befall der ipsilateralen peribronchialen und / oder perihilären Lymphknoten
N2	Befall der ipsilateralen mediastinalen und / oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Befall der kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsilateralen oder kontralateralen Skalenuns- oder Supraklavikulärlymphknoten
<b>M Metastasen</b>	
M0	Keine Metastasen
M1	Metastasen
<i>M1a</i>	<i>Metastasen im kontralateralen Lungenflügel oder Pleurabefall</i>
<i>M1b</i>	<i>Fernmetastasen</i>
<b>Stadieneinteilung</b>	
I-a	T1 N0 M0
I-b	T2 N0 M0
II-a	T1 N1 M0
II-b	T2 N1 M0 oder T3 N0 M0
III-a	T1-3 N2 M0 oder T3 N1 M0
III-b	T4 N0-2 M0 oder T1-4 N3 M0
IV	T1-4 N0-3 M1

Tabelle 1: Deskriptoren der klinischen TNM-Klassifikation (cTNM) und Stadieneinteilung<sup>32</sup>

### 1.1.4 Epidemiologische Gesichtspunkte

Epidemiologische Studien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zeigen eine lungenkarzinomassoziierte Mortalität von 1,3 Millionen Tote pro Jahr<sup>1</sup>. Maligne Neoplasien der Lunge stellen weltweit die erste tumorassoziierte Todesursache dar. In der Bundesrepublik Deutschland und in den Vereinigten Staaten von Amerika ist das Lungenkarzinom die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen<sup>34, 2</sup>.

Die Fünfjahresüberlebensrate von NSCLC-Patienten nach einem lungenchirurgischen Eingriff in Bezug auf das klinische Staging (cTNM) ist aber noch eher ernüchternd: I-a 61%; I-b 38%; II-a 34%; IIB 22 bis 24 %; III-a 9 bis 13%; III-b 7 bis 3%; IV 1%<sup>32</sup>.

Die Prognose von SCLC-Patienten ist sogar noch ernster: I-a 25%; I-b 20%; II-b 7% und III-a 5%<sup>30</sup>.

## 1.2 Perioperative Immunität

### 1.2.1 Th1- und Th2-Immunreaktivität: Proinflammation und Antiinflammation

Neben den B-Lymphozyten, die die humorale Immunität gewährleisten, und den Antigenpräsentierenden Zellen spielen die T-Lymphozyten die Schlüsselrolle im adaptiven Immunsystem. CD4+ T-Lymphozyten (T-Helferzellen) werden in zwei Subtypen unterteilt: Th1 und Th2<sup>35</sup>. Th1-Lymphozyten bilden proinflammatorische Mediatoren, während Th2-Lymphozyten antiinflammatorische Zytokine bilden. Das Verhältnis (Ratio) zwischen der Th1- und der Th2- Immunreaktivität bildet nach dem heutigen Stand der Wissenschaft am genauesten die Immunlage des menschlichen Organismus ab<sup>36</sup>.

### 1.2.2 Chirurgisches Trauma und perioperative Immunität

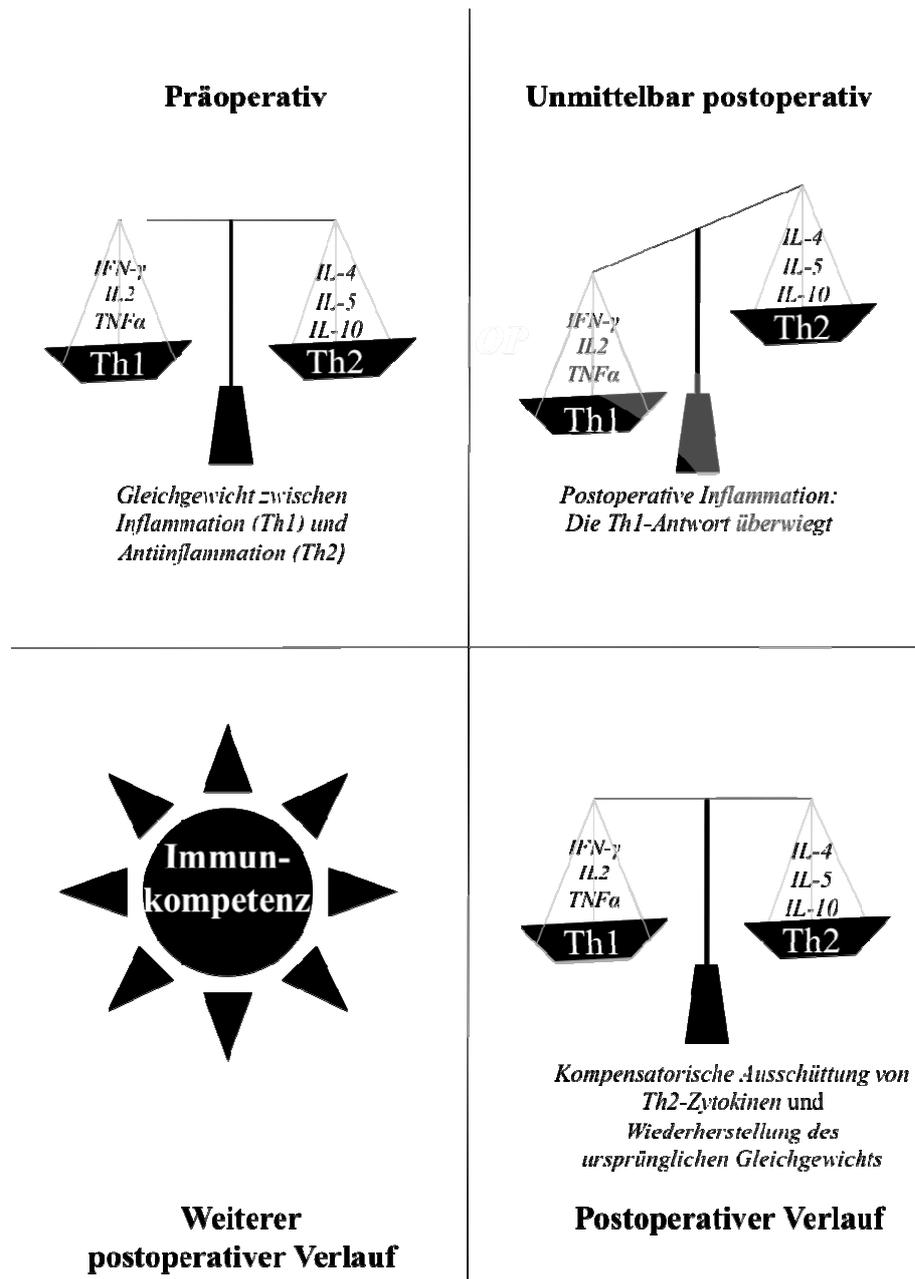
Chirurgische Eingriffe und Allgemeinanästhesie rufen eine Akute-Phase-Reaktion des menschlichen Immunsystems hervor<sup>37, 38</sup>. Diese Immunantwort ist zunächst durch ein Anstieg von proinflammatorischen Mediatoren vom Th1-Typ wie Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-4 und

---

<sup>1</sup> World Health Organisation - Cancer Key Facts [Internet]. Abrufbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>

<sup>2</sup> World Health Organisation - Mortality Database [Internet]. Abrufbar unter: <http://apps.who.int/whosis/database/mort/table1.cfm>

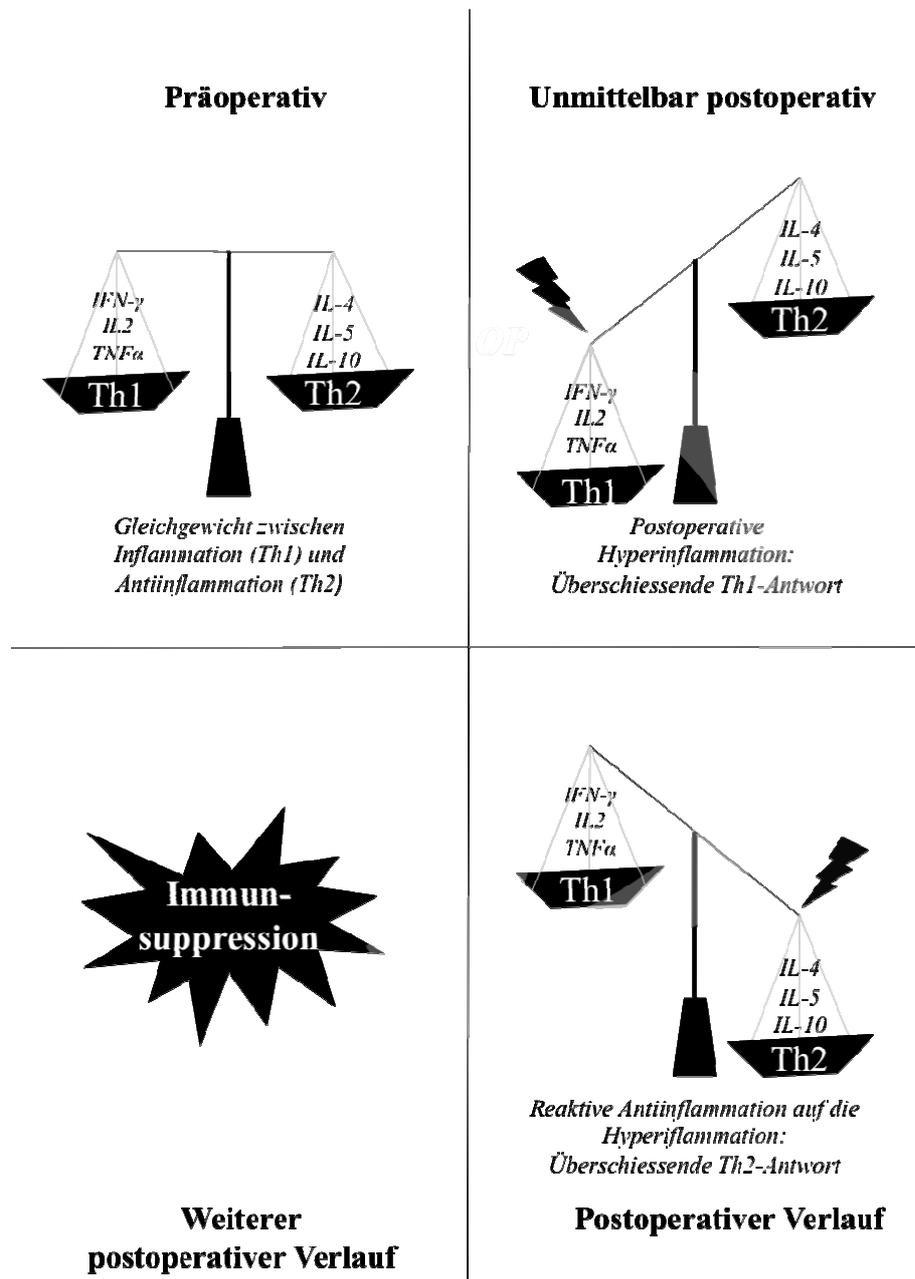
Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF- $\alpha$ )<sup>39-42</sup> charakterisiert (Abb. 7) und korreliert mit der Größe des chirurgischen Traumas<sup>43-51</sup>. Die inflammatorische Reaktion ist von einer kompensatorischen Antwort mit erhöhten Plasmaspiegeln von antiinflammatorischen Th2-Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-10<sup>52-57</sup> charakterisiert. Danach stellt sich der ursprüngliche Gleichgewicht wieder ein.



**Abbildung 7: Postoperative Immunreaktivität**

Der unmittelbar postoperativ auftretenden Th1-Antwort folgt die Wiederherstellung des ursprünglichen Gleichgewichts durch eine kompensatorische Ausschüttung von Th2-Zytokinen.

Ist die inflammatorische Th1-Immureaktivität überschießend, kann es zu einer reaktiven, abnormen Ausschüttung von Th2-Zytokinen kommen. Eine abnorme, reaktive antiinflammatorische Th2-Antwort kann zur Immunsuppression oder zur Immunparalyse führen<sup>40, 53, 54, 58-66</sup> (Abb. 8).



**Abbildung 8: Postoperative Immunsuppression**

Die unmittelbar postoperativ auftretende Th1-Antwort ist überschießend und bedingt eine Hyperinflammation. Daraufhin folgt eine abnorme kompensatorische Ausschüttung von Th2-Zytokinen die das Immunsystem bis zur Immunparalyse beeinträchtigen kann.

### 1.2.3 Postoperative Pneumonie

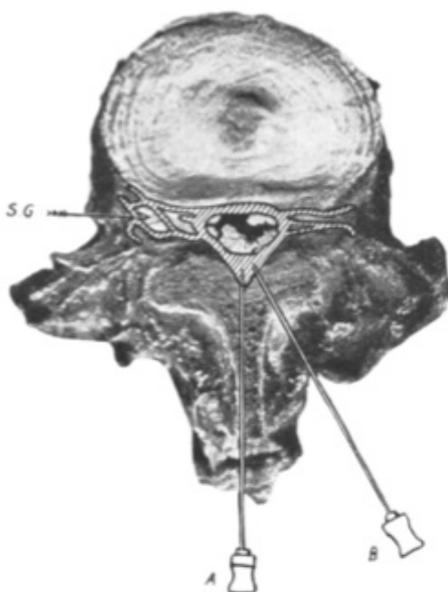
Hohe Plasmaspiegel an Th2-Zytokinen (Abb. 8) korrelieren mit dem postoperativen Outcome und der Inzidenz von postoperativen Infektionen, Sepsis und Multiorganversagen<sup>40, 53, 54, 58-66</sup>. Die Inzidenz von Pneumonien nach Lungenresektion beträgt je nach Datenlage 2 bis 20%<sup>67-76</sup>. Mehr als 60% der Pneumoniefälle ereignen sich in den ersten drei postoperativen Tagen im Sinne einer „early onset“ Pneumonie<sup>71, 77</sup>.

Die postoperative Pneumonie nach lungenchirurgischen Eingriffen weist eine innerklinische Mortalität von 14 bis 26% auf<sup>71, 72, 77</sup>. Lungenchirurgische Patienten, die keine postoperative Pneumonie erleiden weisen dahingegen eine innerklinische Mortalität von nur 1 bis 6% auf<sup>67, 68, 70-72, 78, 79</sup>.

## 1.3 Neurogene Blockaden

### 1.3.1 Periduralanalgesie

Die thorakale Periduralanalgesie (PDA) in der heutigen Form wurde erstmals 1933 vom Turiner Herzchirurgen Achille Mario Dogliotti beschrieben und praktiziert<sup>80</sup> (Abb. 9). Ihm verdanken wir die weltweit eingesetzte Technik des „Widerstandverlustes“ („loss of resistance“) zur Identifikation des Periduralraums.



**Abbildung 9: Rückenmarksnahe Anatomie**

*Dogliottis Originalzeichnung zur Erläuterung der rückenmarksnahen Anatomie und der Zugangswege zum Periduralraum<sup>80</sup>.*

*SG= Spinalnervenganglien; A= Medianer Zugang; B= Lateraler Zugang.*

*Mit freundlicher Genehmigung vom Elsevier-Verlag*

Die PDA hat sich mittlerweile als Verfahren der ersten Wahl zur Beherrschung der postoperativen Schmerzen nach Thorakotomie etabliert<sup>81, 82</sup>. Darüber hinaus sind in den letzten Jahren weitere Vorteile der PDA beschrieben worden: die PDA reduziert postoperative Morbidität und Mortalität<sup>83-87</sup>, mildert das postoperative immunologische Ungleichgewicht<sup>88-94</sup> und hemmt die postoperative Inflammation<sup>92, 95</sup>.

Besonders hervorzuheben ist die prospektive Kohortenstudie von Nan et al. aus dem Jahr 2005, die darauf hinweist, dass die thorakale PDA eine entscheidende Rolle in der Vermeidung der postoperativen Pneumonie bei lungenchirurgischen Patienten spielen könnte.

### 1.3.2 Zentrale $\alpha$ 2-Agonisten

Zentrale  $\alpha$ 2-Agonisten wie das Clonidin sind seit Jahren gut bekannt und werden häufig in der Anästhesie zur Sympathikolyse bei postoperativen Erregungszuständen bzw. im Rahmen der Prophylaxe des Alkoholentzugdelirs eingesetzt. Darüber hinaus reduzieren  $\alpha$ 2-Agonisten den intraoperativen Bedarf an Anästhetika und hemmen durch Stimulation der präsynaptischen  $\alpha$ 2-Adrenorezeptoren die Ausschüttung von Noradrenalin<sup>96, 97</sup>.

Es gibt Hinweise, dass die perioperative Behandlung mit Clonidin die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-Axe) hemmt<sup>98</sup> und die postoperative Immunantwort zugunsten der Th2-Zytokinausschüttung verschiebt<sup>99-101</sup>.

Diese spezifischen Wirkungen von zentralen  $\alpha$ 2-Agonisten weisen auf die möglichen immunmodulierenden Eigenschaften des Clonidins hin.

### 1.3.3 Opioide

Es ist einerseits beschrieben worden, dass Opioide das Immunsystem beeinträchtigen<sup>102, 103</sup>, andererseits ist die protektive Wirkung des Morphins im Sinne einer Stressabschirmung durch Inhibition der HPA-Axe gut bekannt<sup>38, 104</sup>.

Darüber hinaus gibt es aber Hinweise, dass Opioide direkten Einfluss auf die Immunregulation nehmen: Spezifische Opioidrezeptoren auf Immunzellen und im zentralen Nervensystem wirken modulierend auf die Zytokinausschüttung<sup>105-108</sup>.

## **1.4 Fragestellung**

### **1.4.1 Primäres Ziel**

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, die perioperative T-Zell-Immunreaktivität bei thorakaler Periduralanalgesie, systemischer Clonidingabe und systemischer Gabe von Opioiden bei Patienten mit Thoraxresektionen zu vergleichen. Die perioperative T-Zell-Immunreaktivität wurde mittels Th1/Th2-Ratios gemessen und das Verhältnis zwischen IFN- $\gamma$  und IL4 ermittelt.

### **1.4.2 Sekundäres Ziel**

Sekundäres Ziel dieser Arbeit war es, die thorakale Periduralanalgesie, die systemische Clonidingabe und die systemische Gabe von Opioiden im Hinblick auf die postoperative Inzidenz von Pneumonien nach lungenchirurgischen Eingriffen zu vergleichen.

## 2 Methoden

### 2.1 Genehmigung der Studie

Die vorgelegte Arbeit ist eine kontrollierte, prospektive, doppelblinde, randomisierte Studie. Das Vorhaben ist bei den europäischen Behörden (*European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*: EudraCT 2005-001456-20) und in dem internationalen Studienregister (*International Standard Randomised Controlled Trial Number Register*: ISRCTN 47414487) registriert. Die Studie ist von der Ethikkommission des Landes Berlin (Nr. EA 1/175/05) und vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM-Nr. 4030867) genehmigt worden.

### 2.2 Klinische Praxis

Die Arbeit ist im Einklang mit den international anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln der guten klinischen Praxis (*Good Clinical Practice, GCP*)<sup>109</sup> durchführt und vom *Koordinierungszentrum Klinische Studien Charité* (KKS Charité) monitoriert worden.

### 2.3 Studienprotokoll

#### 2.3.1 Rekrutierung

Im Studienzeitraum wurden am Campus Charité Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin alle Patienten, bei denen eine elektive Lungenoperation geplant war, konsekutiv evaluiert. Im Einklang mit den im Studienprotokoll festgelegten Ausschlusskriterien wurden folgende Patienten nicht in die Studie eingeschlossen: 1) Minderjährige Patienten, 2) betreute Patienten, 3) Patienten, die in die Studie nicht eingewilligt haben, 4) Patienten, die zum Zeitpunkt der Evaluation durch Infektionen (definiert nach den Kriterien der Centers of Disease Control, CDC-Kriterien<sup>110</sup>), Therapie (z.B. Steroidtherapie) oder spezielle Pathologien (z.B. Nebenniereninsuffizienz) eine veränderte Immunlage aufwiesen, 5) Schwangerschaft, 6) allgemeine Kontraindikationen für die Anlage eines Periduralkatheters (z.B. Gerinnungsstörungen), 7) allgemeine Kontraindikationen für die Applikation der Studienmedikamente Clonidin, Ropivacain, Remifentanyl (z.B. Bradykardie oder bekannte

Unverträglichkeit gegen die Studienmedikamente), 8) vorbestehende Therapie mit einem oder mehreren der Studienmedikamenten oder mit Medikamenten der gleichen pharmakologischen Gruppe, 9) Herzinsuffizienz der Klasse III oder höher nach der „New York Heart Association“ (NYHA), 10) Zustand nach einem Infarkt des Myokards in den letzten 8 Wochen vor Evaluation.

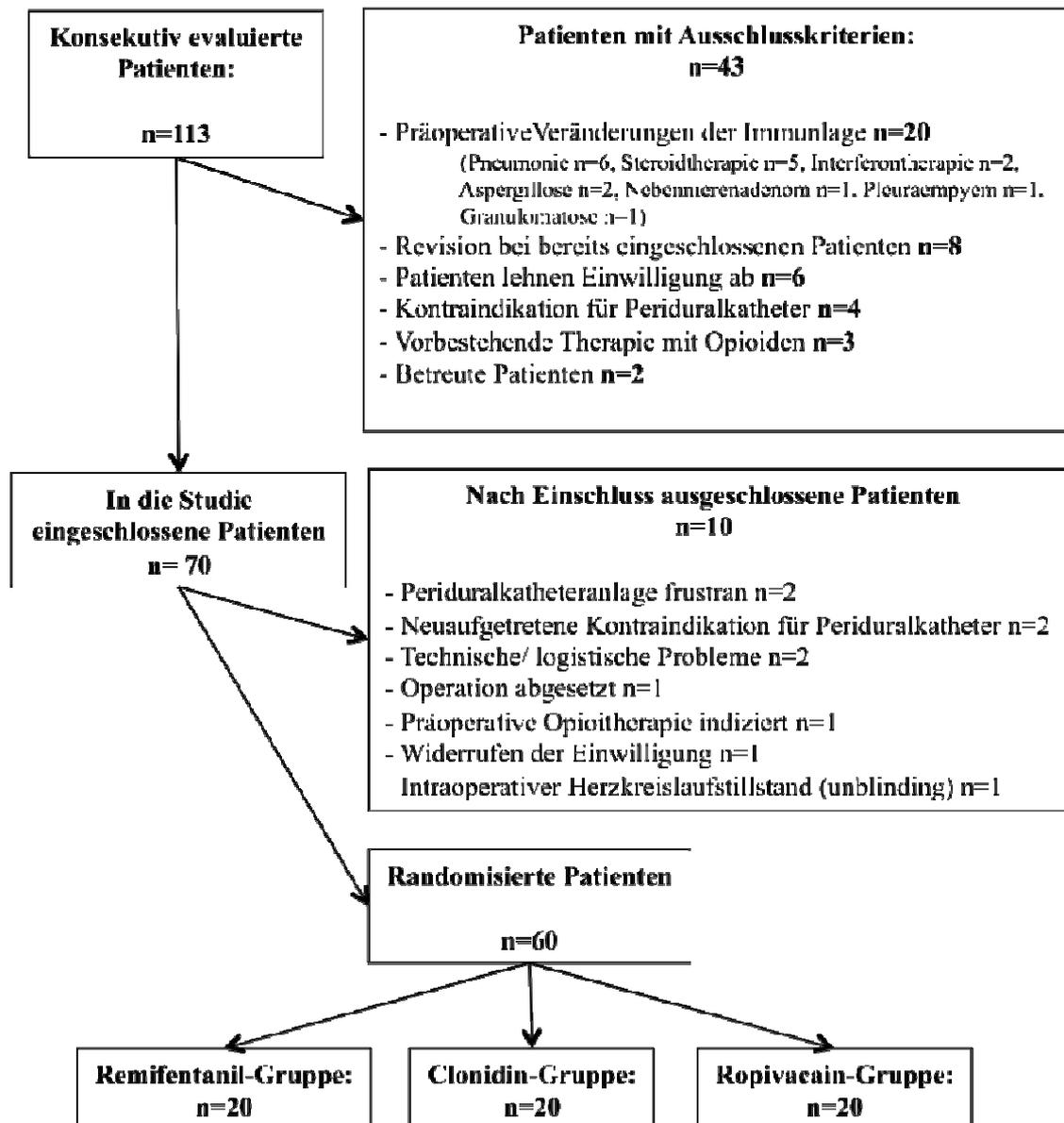


Abbildung 9: CONSORT-Diagramm

Flussdiagramm der evaluierten Patienten nach den CONSORT- Empfehlungen<sup>111</sup>.

Wie im Studienprotokoll festgelegt, wurden 60 Patienten in drei Gruppen randomisiert. Die Schritte von der Evaluation bis zum Einschluss der geeigneten Patienten sind im Flussdiagramm nach den „Consolidated Standards of Reporting Trials“ (CONSORT)<sup>11</sup> dargestellt (Abb. 9).

### 2.3.2 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte durch unabhängige Apotheker, die die Patienten anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste in die drei Gruppen zuordneten. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken (sechs Patienten pro Block), und die Studienmedikamente wurden in jeweils 5 Spritzen aufgelöst und mit Etiketten versehen, die keine Rückschlüsse auf die Gruppenzugehörigkeit erlaubten (Tab. 2).

Kennzeichnung der Spritzen	Remifentanil-Gruppe	Clonidin-Gruppe	Ropivacain-Gruppe
10 ml für Bolusgabe epidural	10 ml Placebo	10 ml Placebo	10 ml Ropivacain 0,75% (75 mg/ 10 ml)
10 ml für Bolusgabe intravenös	10 ml Placebo	1 ml Clonidin (150 µg) verdünnt mit 9 ml NaCl 0,9%	10 ml Placebo
50 ml für kontinuierliche intravenöse Infusion	10 mg Remifentanil aufgelöst in 50 ml NaCl 0,9%	10 mg Remifentanil aufgelöst in 50 ml NaCl 0,9%	50 ml Placebo
50 ml für kontinuierliche intravenöse Infusion	50 ml Placebo	500 µg Clonidin (3,3 ml) verdünnt mit 46,7 ml NaCl 0,9%	50 ml Placebo
50 ml für kontinuierliche epidurale Infusion	50 ml Placebo	50 ml Placebo	50 ml Ropivacain 0,2% (100 mg/ 50 ml)

**Tabelle 2: Randomisierung und Kennzeichnung der Medikamentenspritzen**

Für die gesamte Dauer der Studie sowohl Studienpersonal als auch Patienten waren weder über die Gruppenzugehörigkeit noch über die Blockgröße informiert.

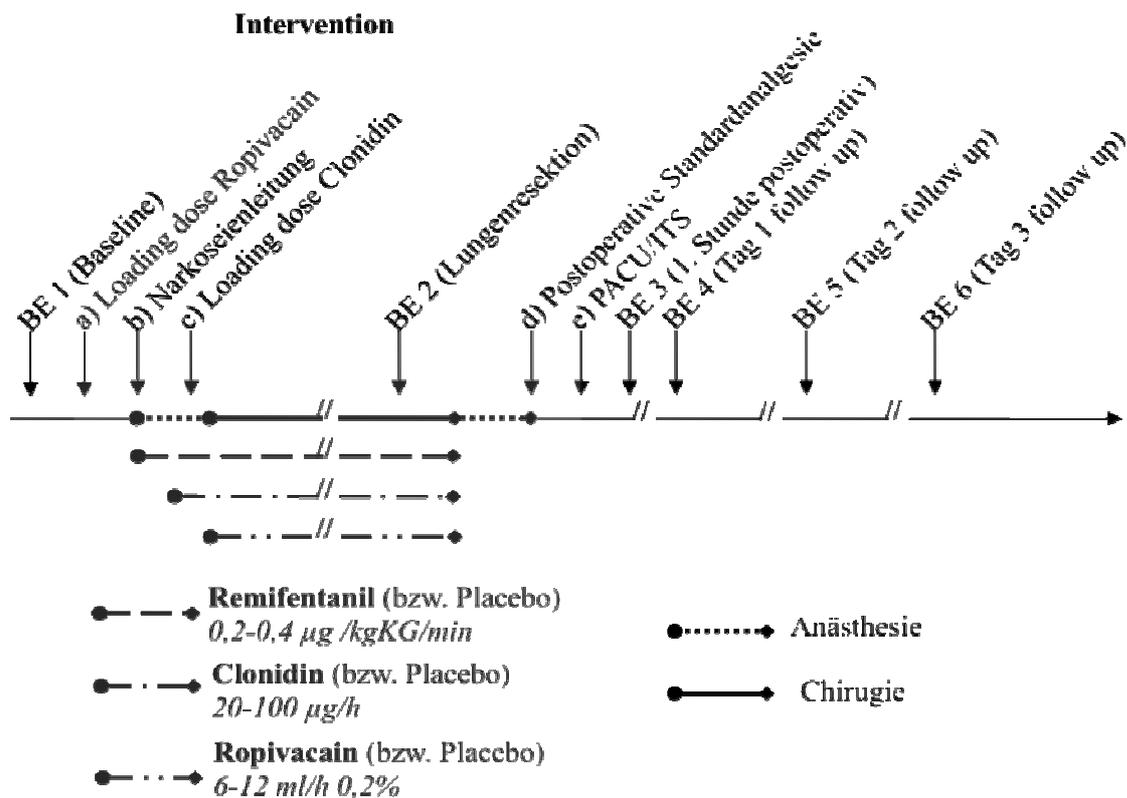
### 2.3.3 Intervention

Nach der oralen Standardprämedikation mit 0,1 mg/kgKG Midazolam auf der chirurgischen Station, erhielten alle Patienten im Vorraum des Operationssaals, unabhängig von der Randomgruppe, einen Periduralkatheter nach den Standards unserer Klinik<sup>112</sup>. Nach Hautinfiltration mit 2 bis 5 ml Lidocain 1% zur Analgesie wurde der Periduralkatheter mit der Widerstandsverlust-Technik über den medialen Zugang in der Höhe Th4 bis Th7 eingeführt. Um eine akzidentelle intrathekale Lage des Periduralkatheters auszuschließen, wurden 3 ml Bupivacain 0,5% langsam injiziert.

Sämtliche Lungenresektionen wurden von einem ausgewiesenen Lungenchirurgen durchgeführt, der von mindestens einem Facharzt für Chirurgie assistiert wurde. Alle Lungenresektionen wurden, nach Ermessen des Operateurs, entweder mittels lateraler Thorakotomie oder mittels VATS durchgeführt.

Die anästhesiologischen Verfahren, von der Prämedikation bis zur Allgemeinanästhesie wurden ohne Ausnahme von einem Team von Anästhesisten unter der Supervision eines Facharztes für Anästhesiologie mit langjähriger Erfahrung in der Thoraxanästhesie durchgeführt. Es wurde grundsätzlich auf der Grundlage der Standard Operating Procedures (SOPs) unserer Klinik gearbeitet<sup>112</sup>.

Der Anlage des Periduralkatheters folgte die Intervention. Es wurde mit der Applikation der „Loading Dose“ Ropivacain begonnen (oder Placebo), dann wurde die Allgemeinanästhesie eingeleitet und die Intubation mit einem Doppellumentubus (*Broncho-Cath<sup>TM</sup>*) durchgeführt. Unmittelbar nach Intubation wurde zusammen mit der kontinuierlichen Hypnose mit Propofol die kontinuierliche Analgesie mit Remifentanyl i.v. begonnen (oder Placebo). Anschließend wurde der Bolus Clonidin injiziert (oder Placebo) und die kontinuierliche Clonidininfusion gestartet (oder Placebo). Vor Schnitt wurde der Ropivacainperfusor zur kontinuierlichen periduralen Analgesie gestartet (oder Placebo). Zur Narkoseausleitung erhielten alle Patienten eine Standardanalgesie mit einem Morphinbolus i.v.. In der „Post Anesthesia Care Unit“ (PACU) oder auf der Intensivstation (ITS) erhielten alle Patienten eine bedarfsadaptierte postoperative Schmerztherapie mit Ropivacain 0,2% und 0,5 µg/ml Sufentanyl epidural (Abb. 10).



**Abbildung 10: Ablauf der Untersuchung**

- a) Epidurale Injektion von 75 mg Ropivacain als Bolus oder Placebo;
- b) Narkoseeinleitung mit 0,1 bis 0,2 mg Fentanyl i.v. als Bolus, 1,5 bis 2,5 mg/kgKG Propofol als Bolus und 0,1 mg/kgKG Cisatracurium als Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen i.v.-Infusion von 6 bis 8 mg/kgKG/h Propofol;
- c) 150 µg Clonidin als Bolus i.v. oder Placebo;
- d) 0,1 mg/kgKG Morphin i.v. und 6 bis 12 ml/h kontinuierliche epidurale Infusion von Ropivacain 0,2% plus 0,05 µg/ml Sufentanyl (Verum);
- e) Postoperative Therapie auf ITS oder PACU.
- BE = Blutentnahme, PACU = Postanesthesia Care Unit, ITS = Intensive Care Unit

### 2.3.4 Blutentnahmen und Follow Up

Die Blutentnahmen (BE) erfolgten am Operationstag auf der chirurgischen Station (BE1, Baseline), intraoperativ zum Zeitpunkt der Lungenresektion (BE 2), in der Postanesthesia Care Unit (PACU) oder auf der Intensivstation (ITS = Intensive Care Unit) eine Stunde postoperativ sowie am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag zur Morgensite (Abb. 10). Infektionen wurden nach den CDC-Kriterien beurteilt<sup>110</sup>.

## 2.4 Ex vivo Zytokinsekretion der T-Zellen

Die Blutproben wurden wie oben beschrieben gewonnen und unverzüglich in Ethylendiamintetraacetat- (EDTA) Röhrchen in das Labor des Instituts für Medizinische Immunologie der Charité am Campus Mitte gebracht.

Dort wurden für die Bestimmung der ex vivo Zytokinsekretion der T-Zellen 200  $\mu$ l Vollblut bei 37°C und 5% CO<sub>2</sub> mit 700  $\mu$ l RPMI 1640 (Biochrom, Berlin, Deutschland) und 100  $\mu$ l einer 1 mg/ml Cancanavalin-A-Lösung (ConA, Sigma) inkubiert. Nach 24 Stunden wurden die Überstände der Kultur abpipettiert und bei -70 °C bis zur finalen Analyse aufbewahrt.

Die IFN $\gamma$  und IL4 Messungen erfolgten am Ende der Studie. Die Analyse der Proben erfolgte mit dem BD Cytometric Bead Array (CBA) Assay (BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland). Der Inter-Assay-Variationskoeffizient betrug weniger als 10% für alle Analyte.

## 2.5 Statistik

### 2.5.1 Variablenanalyse

Diskrete Variablen sind als Zahlen (Prozent), kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median (25er bis 75er Perzentile) dargestellt.

Die klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen wurden aufgrund der kleinen Patientenzahl mit nichtparametrischen Tests berechnet (Kruskal-Wallis Tests bzw. Mann-Whitney-U). Häufigkeiten wurden mit dem (exakt) Chi-quadrat-Test berechnet. Im Falle von kleinen Datenmengen, größeren Unterschieden in der Größe der zu vergleichenden Datensätzen, großen aber ungleichmäßigen Gruppen, Parametern mit Bindungen (ties) oder spärlichen Daten (sparse data) wurde die exakte Version ausgeführt.

Unterschiede in den klinisch relevanten Variablen mit Bezug auf die Zeitachse wurden mit der nichtparametrischen Multivariate Analyse von Kovarianz (MANCOVA) für Messwiederholungen berechnet. Hier wurde ein Design mit zwei Faktoren angewendet (Faktor 1 = Behandlung, Faktor 2 = Wiederholung in der Zeit) mit der Baseline als Kovariate<sup>113</sup>.

Folglich wurden alle Zeitpunkte gleichzeitig auf den korrespondierenden Antwortkurven verglichen.

Nach Durchführung der Allgemeinanalysen führten wir eine baseline-korrigierte „post hoc“-Analyse durch. Wir verglichen dann paarweise die drei Behandlungsarme mit Bezug auf klinisch relevante Zeitpunkte mit dem Kruskal-Wallis-Test und mit dem Mann-Whirney-U test für signifikante Ergebnisse. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Alle Tests sind als explorative Datenanalyse zu verstehen. Es ist keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt worden. Numerische Berechnungen erfolgten mit den Softwares SPSS, Version 16 (Copyright SPSS, Inc., Chicago, Illinois 60606, USA) und SAS, Version 9.2 (Copyright© by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

### **2.5.2 Poweranalyse**

Diese Studie ist aufgrund der bisher unbekanntem Unterschiede hinsichtlich der Th1/Th2-Ratio (IFN $\gamma$ /IL4-Ratio) in diesem Setting als Pilotstudie geplant worden. Für Pilotstudien ist keine Poweranalyse notwendig. Im Studienprotokoll wurde eine Patientenverteilung in drei Gruppen mit jeweils 20 Patienten pro Gruppe festgelegt. Nichtsdestotrotz wurde eine retrospektive Poweranalyse geplant.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Screening

Von Januar 2006 bis Mai 2007 wurden insgesamt 113 konsekutive Patienten für den Einschluss in die Studie evaluiert. Sechzig wiesen keine Ausschlusskriterien auf und wurden laut Studienprotokoll in die drei Behandlungsgruppen „Remifentanyl“, „Clonidin“ und „Ropivacain“ randomisiert (Abb. 9).

### 3.2 Parameterverteilung

#### 3.2.1 Ausgangsparameter

Die klinisch-demographischen Ausgangsparameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 3).

Ausgangsparameter:	Remifentanyl-Gruppe n=20	Clonidin-Gruppe n=20	Ropivacain-Gruppe n=20	p-Wert
Alter, [a]	66,5 (50,0-70,5)	66,5 (61,0-73,0)	65,5 (63,0-70,5)	0,79
BMI, [kg/m <sup>2</sup> ]	26,3 (21,5-29,7)	27,1 (24,0-30,4)	26,5 (22,1-30,0)	0,65
Geschlecht (W/M)	7 (35%)/ 13 (65%)	9 (45%)/ 11 (55%)	4 (20%)/ 16 (80%)	0,23
ASA-Klassifikation I/ II/ III/ IV. [Nr.]	0/ 8/ 12/ 0	0/ 11/ 9/ 0	0/ 8/ 12/ 0	0,54
Aktive Raucher [Nr.]	3 (15%)	9 (45%)	7 (35%)	0,10
FEV1, [L]	2,45 (1,98-3,33)	2,43 (1,93-2,71)	2,67 (1,53-3,31)	0,82
Kardiovaskuläre Risikofaktoren [Nr.]	11 (55%)	14 (70%)	14 (70%)	0,52
Einnahme von Beta- Blocker [Nr.]	7 (35%)	5 (25%)	8 (40%)	0,58
Einnahme von Antidiabetika [Nr.]	3 (15%)	4 (20%)	3 (15%)	0,88

**Tabelle 3: Klinisch-demografische Ausgangsparameter**

Die Ergebnisse sind als Median (25er bis 75er Perzentile) oder als Zahlen (Häufigkeit in Prozent) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich entweder auf den Kruskal-Wallis-Test oder auf den Chi-Quadrat-Test. Alle Parameter wurden bei Aufnahme im Krankenhaus erhoben.

BMI = Body Mass Index; ASA = American Society of Anesthesiologists; FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde.

### 3.2.3 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter, die während der Intervention erhoben wurden, zeigten ebenfalls keine gruppenspezifische Unterschiede (Tab. 4).

Klinische Parameter:	Remifentanyl-Gruppe n=20	Clonidin-Gruppe n=20	Ropivacain-Gruppe n=20	p-Wert
VATS [Nr.]	6 (30%)	5 (25%)	3 (15%)	0,50
Histologisch gesicherte Karzinome [Nr.]	14 (78%)	16 (80%)	17 (85%)	0,65
Operationszeit [min]	142,5 (90,0-236,25)	157,0 (90,0-213,7)	132,0 (80,0-178,7)	0,81
Oxygenierungsindex vor ELV	344,7 (296,4-384,0)	366,6 (309,2-411,6)	365,9 (335,8-400,3)	0,57
Oxygenierungsindex nach 20 min ELV	175,5 (87,4-260,0)	115,3 (83,5-235,8)	168,0 (118,0-281,0)	0,28
Oxygenierungsindex zum Zeitpunkt der Lungenresektion	258,0 (166,1-319,0)	173,4 (87,6-236,7)	271,2 (119,0-321,0)	0,10
Herzfrequenzdifferenz [/min]	28,5 (25,0-35,0)	25,0 (20,0-35,7)	25,0 (20,0-30,7)	0,24
Herzfrequenz vor Induktion der Anästhesie [/min]	81,0 (70,5-87,2)	73,5 (65,0-80,0)	70,0 (65,0-81,5)	0,08
Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Lungenresektion [/min]	70,0 (64,5-80,0)	63,5 (56,2-77,2)	62,0 (55,0-80,0)	0,39
Systolischer Blutdruck vor Narkoseeinleitung [mmHg]	132,5 (128,5-158,7)	130,0 (122,0-153,7)	130,0 (120,0-145,7)	0,53
Diastolischer Blutdruck vor Narkoseeinleitung [mmHg]	75,0 (70,0-80,0)	75,5 (62,2-80,0)	72,5 (61,2-80,0)	0,55
Systolischer Blutdruck zum Zeitpunkt der Lungenresektion [mmHg]	110,0 (100,7-127,5)	115,0 (96,2-130,0)	110,0 (103,0-115,0)	0,73
Diastolischer Blutdruck zum Zeitpunkt der Lungenresektion [mmHg]	62,0 (60,0-70,0)	60,0 (50,0-70,0)	65,0 (57,0-70,0)	0,39

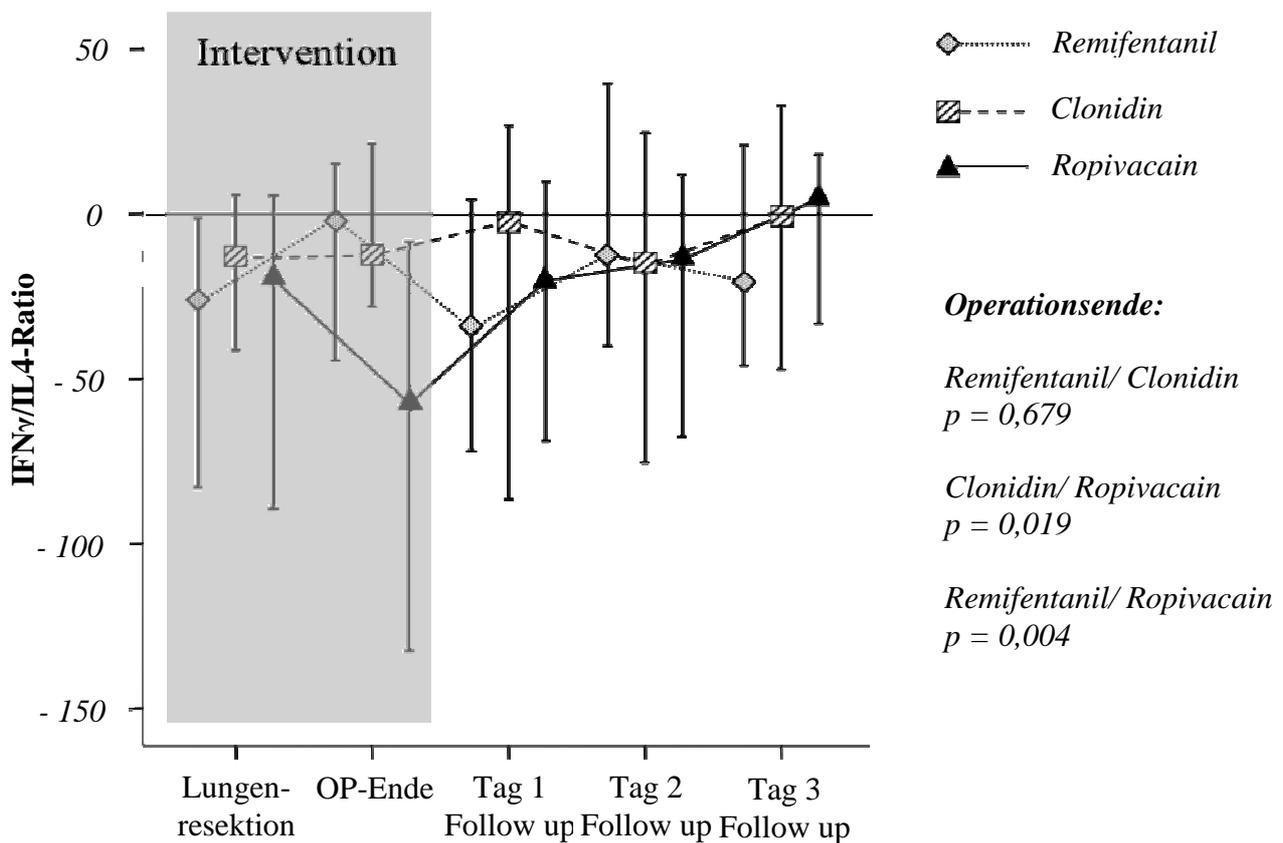
**Tabelle 4: Klinische Parameter**

Die Ergebnisse sind als Median (25er bis 75er Perzentile) oder als Zahlen (Häufigkeit in Prozent) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich entweder auf den Kruskal-Wallis-Test oder auf den Chi-Quadrat-Test.

ELV = Einlungenventilation; VATS = Video Assisted Thoracoscopic Surgery. Die Herzfrequenzdifferenz wurde als Differenz zwischen maximaler und minimaler Herzfrequenz ermittelt.

### 3.3 TH1/Th2-Ratio

In der MANCOVA zeigte die baselinekorrigierte Th1/Th2-Ratio ( $IFN\gamma/IL4$ ) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ( $p = 0,012$ ). Die auf dem Kruskal-Wallis-Test basierte „post hoc“-Analyse zeigte signifikante, baselinekorrigierte Unterschiede zwischen den drei Gruppen zum Zeitpunkt „Operationsende“ ( $p = 0,010$ ). Folglich wurde der Mann-Whitney-U-Test für den Zeitpunkt „Operationsende“ durchgeführt. Daraus resultierten folgende Ergebnisse hinsichtlich der Th1/Th2-Ratio: 1) keine signifikanten Unterschiede zwischen der Remifentanilgruppe und der Clonidingruppe ( $p = 0,679$ ); 2) signifikant niedrigere Th1/Th2-Ratios in der Ropivacaingruppe sowohl im Vergleich mit der Remifentanilgruppe ( $p = 0,004$ ) als auch im Vergleich mit der Clonidingruppe ( $p = 0,019$ ) (Abb. 11).



**Abbildung 11: Th1/Th2-Ratios**

Baselinekorrigierte  $IFN\gamma/IL4$ -Ratios (= Th1/Th2-Ratios) aus Cancanavalin-A-stimulierten Vollblutzellen ermittelt durch nichtparametrische Mann-Whitney-U-Tests. Alle Variablen sind als Median (25er bis 75er Perzentile) dargestellt. IFN = Interferon; IL = Interleukin.

### 3.4 Klinische Endpunkte

Keiner der 60 Studienpatienten zeigte eine postoperative Pneumonie, alle gemessenen klinischen Endpunkte zeigten keine Differenzen zwischen den Gruppen (Tab.5).

Klinische Endpunkte:	Remifentanil-Gruppe n=20	Clonidin-Gruppe n=20	Ropivacain-Gruppe n=20	p-Wert
Pneumonie [Nr.]	0	0	0	-
Pneumothorax [Nr.]	12 (60%)	10 (50%)	11 (55%)	0,95
Operative Revision [Nr.]	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	0,77
Transfundierte Patienten [Nr.]	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)	0,47
Patienten mit ITS- Behandlung [Nr.]	12 (60%)	13 (65%)	13 (65%)	0,94
ITS-Behandlungsdauer [d]	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,7)	0,97
Wiederaufnahme ITS [Nr.]	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)	0,78
Krankenhausverweildauer [d]	9,0 (5,0-10,7)	7,0 (5,0-12,0)	9,0 (5,0-12,7)	0,81
Todesfälle [Nr.]	0	0	0	-

**Tabelle 5: Klinische Endpunkte**

Die Ergebnisse sind als Zahlen (Häufigkeit in Prozent) dargestellt. Die p-Werte beziehen sich auf den Chi-Quadrat-Test.

ITS = Intensivstation.

### 3.5 Poweranalyse

Für die  $IFN\gamma/IL4$ -Ratio zum Zeitpunkt OP-Ende berechneten wir ein  $p = 0,004$  für den Vergleich zwischen Ropivacaingruppe und Remifentanilgruppe bzw. ein  $p = 0,019$  für den Vergleich zwischen Ropivacaingruppe und Clonidingruppe (Abb. 11). Die daraus resultierende Power mit einem Alphaniveau von 5% (zweiseitig) erreicht 85% für den Vergleich Ropivacain-/Remifentanilgruppe bzw. 51% für den Vergleich Ropivacain-/Clonidingruppe.

## 4 Diskussion

### 4.1 Wichtigstes Ergebnis

Hauptergebnis dieser Untersuchung ist die statistisch signifikante Veränderung der postoperativen Immunreaktivität der mit intraoperativer Periduralanalgesie behandelten Patienten.

Die Th1/Th2-Ratio in der Ropivacaingruppe war signifikant niedriger im Vergleich zu der von mit Remifentanyl i.v. (Remifentanylgruppe) bzw. Remifentanyl und Clonidin i.v. (Clonidgruppe) (Abb. 11) behandelten Patienten.

Laut Literaturlage sind bisher in der Thoraxchirurgie keine RCTs mit gleicher oder ähnlicher Fragestellung durchgeführt worden. Aus diesem Grund kann nur der Vergleich mit nicht-lungenchirurgischen Studien diskutiert werden.

#### 4.1.1 Übereinstimmungen mit Ergebnissen anderer Autoren

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, beschreiben Hong et al.<sup>114</sup> in einer RCT eine verminderte Proinflammation auf Zytokinebene nach laparoskopischer, radikaler Hysterektomie.

Beilin et al. berichten ebenfalls in zwei unverblindeten Studien von einer verminderten, postoperativen Zytokinantwort nach offener radikaler Hysterektomie<sup>82</sup> und nach abdominalchirurgischen Eingriffen<sup>92</sup>.

#### 4.1.2 Unterschiede zu Ergebnissen anderer Autoren

Im Gegensatz zu unserer Studie beschreiben Le Cras et al.<sup>91</sup> einen Anstieg der Th1/Th2-Ratio bei Patienten mit Spinalanästhesie nach transurethraler Prostataresektion verglichen mit Patienten nach Allgemeinanästhesie. Diese Ergebnisunterschiede dürfen aber nicht ohne Berücksichtigung der Differenzen im Studienaufbau bzw. Studienablauf diskutiert werden.

Die Ergebnisse von Le Cras basieren auf die Daten einer unverblindeten Studie mit nur 19 Patienten, die kleineren chirurgischen Eingriffen unterzogen wurden (Prostatektomie)<sup>91</sup>. Darüber hinaus wurden die Patienten von Le Cras mit einer Spinalanästhesie und nicht mit einem Periduralkatheter versorgt. Diese grundlegenden Unterschiede erschweren den direkten Vergleich mit unserer Studie.

Die Ergebnisse der Yokoyama-Arbeitsgruppe zeigen, dass die intraoperative Periduralanalgesie während Ösophagusreaktionen die postoperative Inflammation nicht unterdrücken kann<sup>115</sup>.

In der Studie von Yokoyama finden wir aber einen wesentlichen Unterschied: alle Patienten wurden bis zum ersten postoperativen Tag maschinell beatmet und nicht wie in unserer Studie unmittelbar postoperativ extubiert. Die Allgemeinanästhesie, wie wir aus anderen Untersuchungen wissen<sup>37</sup>, beeinflusst in erheblichem Masse das Immunsystem, so dass der Vergleich zwischen unserer und Yokoyamas Studie nur bedingt möglich ist.

In unserer Studie zeigen die Th1/Th2-Ratios in der Clonidingruppe keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Remifentanilgruppe (Abb. 3). Diese negativen Ergebnisse sind diskordant im Vergleich zur einzigen analogen Studie zu dieser Frage<sup>101</sup>.

Allerdings unterscheidet sich das kardiochirurgische Setting der Studie von von Dossow et al.<sup>101</sup> wesentlich von dem dieser Dissertation. Insbesondere ist es bekannt, dass der durch den Einsatz der Herzlungenmaschine bedingte Fremdoberflächenkontakt tiefgreifende Veränderungen der Immunreaktivität hervorruft<sup>61, 62, 116</sup>.

## 4.2 Klinische Endpunkte

Sekundäres Ziel dieser Dissertation war zu klären, ob die thorakale Periduralanalgesie, die systemische Clonidingabe und die systemische Gabe von Opioiden Einfluss auf die postoperative Inzidenz von Pneumonien nach lungenchirurgischen Eingriffen nehmen.

Der Endpunkt Pneumonie zeigte in dieser Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Obwohl die Inzidenz von Pneumonien nach Lungenresektion 2 bis 20% beträgt<sup>67-76</sup> und mehr als 60% der Pneumoniefälle sich in den ersten drei postoperativen Tagen ereignen („early onset“ Pneumonie)<sup>71, 77</sup>, erkrankte keiner der eingeschlossenen Patienten in den ersten drei postoperativen Tagen an Pneumonie.

Die in unserer Klinik seit Jahren implementierten Standard Operating Procedures (SOP)<sup>112, 117</sup> und das am Campus Mitte der Charité etablierte Konzept der Fast-Track-Chirurgie<sup>118, 119</sup> zielen auf eine Reduktion von Morbidität und Mortalität und stellen eine Selektionsbias dar. Die Frage nach der Beeinflussung der Pneumonieinzidenz durch neurogene Blockaden in der Lungenchirurgie kann durch diese Untersuchung nicht beantwortet werden.

Weitere klinische Endpunkte wie Krankenhausverweildauer, Verweildauer auf ITS, Wiederaufnahme auf ITS, Bluttransfusionen, Pneumothorax, Anzahl der operativen Revisionen und Todesfälle (Tab. 5) zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus betrug 9 Tage für die Ropivacain- und die Remifentanylgruppe und 7 für die Clonidingruppe ( $p = 0,81$ ). Diese Ergebnisse sind mit denen von Memtsoudis<sup>79</sup> (10 Tage), Bach<sup>120</sup> (9 Tage) und Wright<sup>121</sup> (7 Tage) vergleichbar. Nur die Arbeitsgruppe von Boffa konnte eine kürzere Verweildauer erzielen (5 Tage)<sup>76</sup>.

### 4.3 Screening

Es wurden 113 konsekutive Patienten für den Einschluss in die Studie evaluiert. Eine lückenlose Evaluierung trägt zur Vermeidung von Bias bei. 70 der 113 Patienten wiesen keine Ausschlusskriterien auf, 10 davon konnten nicht bis zum Ende der Studie evaluiert werden. 60 Patienten wurden randomisiert und bis zum Ende der Studie verfolgt (Abb. 9).

Das ergibt eine durchschnittliche Drop-Out-Quote von ca. 14%. Ferner waren 4 der 10 Drop-Outs den üblichen technischen (Anlage frustran) und klinischen (schlechte Gerinnung) Schwierigkeiten bei der Katheterisierung des Periduralraums zuzuschreiben.

### 4.4 Parameterverteilung

Sowohl die klinisch-demographischen Ausgangsparameter (Tab. 3), als auch die im perioperativen Verlauf erhobenen klinischen Parameter (Tab. 4) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Es lässt sich schlussfolgern, dass die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der postoperativen Immunlage (Abb. 11) von den oben genannten Parametern nicht oder gleichermaßen beeinflusst wurden.

### 4.5 Limitationen

Eine Limitation dieser Untersuchung ist sicherlich im postoperativen Management zu suchen. Alle Patienten wurden in der postoperativen Phase laut unseren Klinikstandards<sup>112</sup> mit Ropivacain und Sufentanyl epidural behandelt. Das bedeutet, dass alle Patienten ab Ankunft auf

der ITS oder in der PACU gleichermaßen mit Ropivacain aber auch mit einem Opiat (Sufentanil) epidural behandelt wurden (Abb. 10). Diese Besonderheit könnte die gruppenspezifischen Unterschiede im Follow-Up gemindert haben. Da aber die PDA nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft als bestes Verfahren zur Beherrschung der postoperativen Schmerzen nach Thorakotomie anzusehen ist<sup>81, 82</sup> und die postoperative Morbidität und Mortalität<sup>83-87</sup> reduziert, mussten alle Patienten aus ethischen Gründen eine postoperative Schmerztherapie mittels Periduralkatheter erhalten.

Eine weitere Limitation dieser Untersuchung ist das Studiendesign. Diese Studie ist aufgrund der bisher unbekanntem Unterschiede hinsichtlich der Th1/Th2-Ratio (IFN $\gamma$ /IL4-Ratio) in diesem Setting als Pilotstudie geplant worden. Dennoch konnten wir mit nur 16 Patienten (Ropivacain- und Clonidingruppe) und 18 Patienten (Remifentanilgruppe) eine statistische Signifikanz erreichen (Abb. 11). Die daraus resultierende Power mit einem Alphaniveau von 5% (zweiseitig) erreicht 85% für den Vergleich Ropivacain/ Remifentanil bzw. 51% für den Vergleich Ropivacain/ Clonidin. Diese relativ kleine Fallzahl könnte aber trotz ausreichender Power dazu beigetragen haben, dass weitere Unterschiede zwischen den Gruppen nicht zum Vorschein kommen konnten.

#### **4.6 Perspektiven**

Die intraoperative thorakale PDA reduzierte die Th1/Th2-Ratio in der unmittelbaren postoperativen Phase nach lungenchirurgischen Eingriffen. Diese Ergebnisse könnten einen Hinweis darauf geben, dass eine geringere Proinflammation durch die thorakale PDA in der unmittelbar postoperativen Phase thoraxchirurgischer Patienten geringere Auswirkungen auf Organfunktionen und postoperative Infektionen nehmen könnte. Allerdings kann diese Aussage durch die weitere Behandlung aller Patienten mit dem PDA Katheter nicht final geklärt werden.

## 5 Zusammenfassung

### 5.1 Einleitung

Maligne Neoplasien der Lunge stellen mit 1,3 Millionen Tote pro Jahr weltweit die erste tumorassoziierte Todesursache dar. In der Bundesrepublik Deutschland ist das Lungenkarzinom die zweithäufigste Todesursache nach kardiovaskulären Erkrankungen. Die Indikation zu lungenchirurgischen Eingriffen wird in 75% der Fälle aufgrund eines Bronchialkarzinoms gestellt. Die Inzidenz von Pneumonien nach Lungenresektion beträgt 2 bis 20%. Die Mortalität der postoperativen Pneumonie nach lungenchirurgischen Eingriffen beträgt 14 bis 26%. Chirurgische Eingriffe und Allgemeinanästhesie sind mit einem Anstieg von proinflammatorischen Mediatoren vom Th1-Typ (IFN- $\gamma$ , IL-4 und TNF- $\alpha$ ) assoziiert. Diese inflammatorische Reaktion ist von einer kompensatorischen Antwort mit erhöhten Plasmaspiegeln von antiinflammatorischen Th2-Zytokinen (IL-4, IL-5 und IL-10) charakterisiert. Danach stellt sich der ursprüngliche Gleichgewicht wieder ein. Nach einer überschießenden Th1-Antwort (Hyperinflammation), kann es zu einer reaktiven, abnormen Ausschüttung von Th-2-Zytokinen kommen. Hohe Plasmaspiegel an Th2-Zytokinen korrelieren mit der Inzidenz von postoperativen Infektionen, Sepsis und Multiorganversagen. Es gibt Hinweise, dass die Periduralanalgesie diese postoperative Inflammation hemmen und das immunologische Ungleichgewicht mildern kann. Zentrale  $\alpha$ 2-Agonisten wie das Clonidin können ebenfalls die postoperative Immunreaktivität zugunsten der Th2-Zytokinausschüttung verschieben. Spezifische Opioidrezeptoren auf Immunzellen und im zentralen Nervensystem wirken modulierend auf die Zytokinausschüttung im Sinne einer Stressabschirmung.

Primäres Ziel dieser Arbeit war es, die perioperative T-Zell-Immunreaktivität bei thorakaler Periduralanalgesie, systemischer Clonidingabe und systemischer Gabe von Opioiden bei Patienten mit Lungenresektionen zu vergleichen. Die perioperative T-Zell-Immunreaktivität wurde mittels Th1/Th2-Ratios gemessen und das Verhältnis zwischen IFN- $\gamma$  und IL4 ermittelt. Sekundäres Ziel war der Vergleich der Pneumonieinzidenz in den 3 Gruppen.

## 5.2 Methoden

In dieser kontrollierten, prospektiven, doppelblinden, randomisierten Studie wurden nach Genehmigung der zuständigen Behörden 60 Patienten mit geplanter Lungen- oder Lungenteilresektion eingeschlossen. Die Patienten wurden in folgenden Gruppen randomisiert: Ropivacain epidural, Remifentanyl i.v., Remifentanyl/Clonidin i.v.. Die Intervention erfolgte ausschließlich intraoperativ. In der postoperativen Phase bekamen aus ethischen Gründen alle Patienten die Standardanalgesie mittels Periduralkatheter (Ropivacain/ Sufentanyl). Die Blutentnahmen und die Erfassung der klinischen Parameter erfolgten am Operationstag präoperativ, zum Zeitpunkt der Lungenresektion und am Ende der Operation, so wie am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag. Die IFN $\gamma$ - und IL4-Bestimmungen erfolgten mittels eines Cytometric Bead Array Assay.

Häufigkeiten wurden mit dem (exakt) Chi-quadrat-Test berechnet. Unterschiede in den klinisch relevanten Variablen mit Bezug auf die Zeitachse wurden mit der nichtparametrischen Multivariate Analyse von Kovarianz (MANCOVA) für Messwiederholungen berechnet. Nach Durchführung der Allgemeinanalysen führten wir eine baseline-korrigierte „post hoc“-Analyse durch. Wir verglichen dann paarweise die drei Behandlungsarme mit Bezug auf klinisch relevante Zeitpunkte mit dem Kruskal-Wallis-Test und mit dem Mann-Whitney-U test für signifikante Ergebnisse. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Für Pilotstudien ist keine Poweranalyse notwendig, nichtsdestotrotz wurde eine retrospektive Poweranalyse geplant.

## 5.3 Ergebnisse

Die Th1/Th2-Ratios zeigten unmittelbar postoperativ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Mann-Whitney-U-Test für den Zeitpunkt „Operationsende“ ergab signifikant niedrigere Th1/Th2-Ratios in der Ropivacaingruppe sowohl im Vergleich mit der Remifentanylgruppe ( $p = 0,004$ ) als auch im Vergleich mit der Clonidingruppe ( $p = 0,019$ ).

Die erhobenen klinischen Parameter zeigten allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Insbesondere wurde in keiner der Gruppen eine postoperative Pneumonie beobachtet und die Krankenhausverweildauer war in allen Gruppen gleich.

## 5.4 Perspektiven

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass die intraoperative thorakale PDA die Th1/Th2-Ratio in der unmittelbaren postoperativen Phase nach lungenchirurgischen Eingriffen herabsetzt. Es bleibt offen, ob die PDA harte klinische Endpunkte wie Pneumonie, Krankenhausverweildauer und Tod beeinflussen kann.

## 6 Abkürzungsliste

**ASA** = American Society of Anesthesiologists

**BE** = Blutentnahme

**BfArM** = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

**BMI** = Body Mass Index

**CBA** = Cytometric Bead Array

**CDC** = Centers of Disease Control

**ConA** = Concanavalin-A

**CONSORT** = Consolidated Standards of Reporting Trials

**EDTA** = Ethylendiamintetraacetat

**ELV** = Einlungenventilation

**EudraCT** = European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

**FEV1** = Forciertes Expiratorisches Volumen in einer Sekunde

**GCP** = Good Clinical Practice

**HPA** = Hypothalamic-Pituitary-Adrenal

**IFN** = Interferon

**IL** = Interleukin

**ISRCTN** = International Standard Randomised Controlled Trial Number Register

**ITS** = Intensivstation

**KG** = Körpergewicht

**KKS** = Koordinierungszentrum Klinische Studien

**NSCLC** = Non Small Cell Lung Cancer

**NYHA** = New York Heart Association

**PACU** = Post Anesthesia Care Unit

**PDA** = Periduralanalgesie

**RCT** = Randomised Controlled Trial

**SCLC** = Small Cell Lung Cancer

**SOP** = Standard Operating Procedure

**TNF** = Tumornekrosefaktor

**VATS** = Video-Assisted Thoracoscopic Surgery

**WHO** = World Health Organization

## 7 Literaturverzeichnis

1. Gluck T. Nochmals die Lungenexstirpation. Von Dr. Th. Gluck, Assistenten am Kgl. Klinikum zu Berlin. DMW. 1881;7(49):659-674.
2. Ritzmann K. [Surgery in Zurich 100 years ago: the many-sided Zurich surgeon Rudolf Ulrich Krönlein]. Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1986 Dez 16;75(51):1554-1563.
3. Lilienthal H. The First Case of Thoracotomy in a Human Being under Anaesthesia by Intratracheal Insufflation. Ann. Surg. 1910 Juli;52(1):30-33.
4. Lilienthal H. Empyema of the Thorax: report of one hundred cases treated in the surgical service of the writer, at Mt. Sinai Hospital. Ann. Surg. 1917 Sep;66(3):290-294.1.
5. Lilienthal H. The prevention of permanent bronchial fistula following lung resection: a clinical note. Ann. Surg. 1918 Mai;67(5):538-539.
6. Lilienthal H. Thoracic fistula and chronic empyema: a non-deforming operation for its cure. Ann. Surg. 1919 Juli;70(1):43-48.
7. Lilienthal H. Resection of the lung for suppurative infections with a report based on 31 operative cases in which resection was done or intended. Ann. Surg. 1922 März;75(3):257-320.
8. Lilienthal H. Thoracic surgery as a specialty. Ann. Surg. 1925 Jan;81(1):191-197.
9. Elsberg CA. Anaesthesia by the Intratracheal Insufflation of Air and Ether: A Description of the Technic of the Method and of a Portable Apparatus for Use in Man. Ann. Surg. 1911 Feb;53(2):161-168.
10. Elsberg CA. Further Experiences with Anaesthesia by the Intratracheal Insufflation of Air and Ether. Ann. Surg. 1911 Juni;53(6):749-753.
11. Elsberg CA. Clinical Experiences with Intratracheal Insufflation (Meltzer), with Remarks upon the Value of the Method for Thoracic Surgery. Ann. Surg. 1910 Juli;52(1):23-29.
12. Elsberg CA. Experiences in Thoracic Surgery under Anaesthesia by the Intratracheal Insufflation of Air and Ether: With Remarks on the Value of the Method for General Anaesthesia. Ann. Surg. 1911 Dez;54(6):749-757.
13. Kölle, Kölle. Die perorale Intubation nach Kuhn in der Nasen- Rachen-und Mundchirurgie. Langenbeck's Archives of Surgery. 1911 März 31;109(1):98-112.
14. Thierbach A. Franz Kuhn, his contribution to anaesthesia and emergency medicine. Resuscitation. 2001 März;48(3):193-197.
15. Sauerbruch F, Robinson S. Investigations Concerning the Technic of Lung Resection with the Application of Both Forms of Differential Pressure. Ann. Surg. 1910 März;51(3):320-339.

16. Wawersik J. History of anesthesia in Germany. *J Clin Anesth.* 1991 Juni;3(3):235-244.
17. Thomas KB. Sir Ivan Whiteside Magill, KCVO, DSc, MB, BCh, BAO, FRCS, FFARCS (Hon), FFARCSI (Hon), DA. A review of his publications and other references to his life and work. *Anaesthesia.* 1978 Aug;33(7):628-634.
18. Croft TM. Professor Sir Robert Macintosh, 1897-1989. *Resuscitation.* 2002 Aug 1;54(2):111-113.
19. Magill I. Anaesthetics in thoracic surgery with special reference to lobectomy. *Br J Anaesth.* 1936;13(3):92 - 109.
20. Macintosh R, Leatherdale RA. Bronchus tube and bronchus blocker. *Br J Anaesth.* 1955 Nov;27(11):556-557.
21. Robertshaw FL. Low resistance double-lumen endobronchial tubes. *Br. J. Anaesth.* 1962 Aug 1;34(8):576-579.
22. Arndt GA, Buchika S, Kranner PW, DeLessio ST. Wire-guided endobronchial blockade in a patient with a limited mouth opening. *Can J Anaesth.* 1999 Jan;46(1):87-89.
23. Inoue H, Shohtsu A, Ogawa J, Koide S, Kawada S. Endotracheal tube with movable blocker to prevent aspiration of intratracheal bleeding. *Ann. Thorac. Surg.* 1984 Juni;37(6):497-499.
24. Inoue H. New-style Univent with a light source on the blocker. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1993 Juni;34(3):249-250.
25. Inoue H. Univent endotracheal tube: twelve-year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994 Apr;107(4):1171-1172.
26. Campos JH. Update on tracheobronchial anatomy and flexible fiberoptic bronchoscopy in thoracic anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2009 2;22(1):4-10.
27. Cohen E. The Cohen Flexitip Endobronchial Blocker: An Alternative to a Double Lumen Tube. *Anesth Analg.* 2005 Dez 1;101(6):1877-1879.
28. Memtsoudis SG, Besculides MC, Zellos L, Patil N, Rogers SO. Trends in Lung Surgery. *Chest.* 2006 Nov;130(5):1462-1470.
29. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009 Juli;136(1):260-271.
30. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol.* 2000;18(2):106-15.
31. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):324S-339S.

32. Deslauriers J. Current surgical treatment of nonsmall cell lung cancer 2001. *Eur Respir J.* 2002 Feb 1;19(35\_suppl):61S-70.
33. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg.* 2000;24(1):27-30; discussion 30-1.
34. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Juli 1;59(4):225-249.
35. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 1989;7:145-173.
36. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 1986 Apr 1;136(7):2348-2357.
37. von Dossow V, Sander M, MacGill M, Spies C. Perioperative cell-mediated immune response. *Front Biosci.* 2008;13:3676-84.
38. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-17.
39. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15(2):74-80.
40. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med.* 1997;25(11):1813-9.
41. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997;78(2):201-19.
42. Yamauchi J, Vollmar B, Wolf B, Menger MD. Role of TNF-alpha in local surgical trauma-induced microvascular dysfunction. *Dig Surg.* 1999;16(5):400-6.
43. Brune IB, Wilke W, Hensler T, Holzmann B, Siewert JR. 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.* 1999;177(1):55-60.
44. Decker D, Springer W, Decker P, Tolba R, Remig J, Strunk H, u. a. Changes in TH1/TH2 immunity after endovascular and conventional infrarenal aortic aneurysm repair: its relevance for clinical practice. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(3):254-61.
45. Di Vita G, Sciume C, Milano S, Patti R, Lauria GL, Di Bella G, u. a. Th1-like and Th2-like cytokines in patients undergoing open versus laparoscopic cholecystectomy. *Ann Ital Chir.* 2001;72(4):485-91; discussion 491-3.
46. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, u. a. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 1995;221(4):372-80.

47. Hildebrandt U, Kessler K, Pistorius G, Lindemann W, Ecker KW, Feifel G, u. a. Granulocyte elastase and systemic cytokine response after laparoscopic-assisted and open resections in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(11):1480-6.
48. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc*. 2003;17(2):242-6.
49. Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg*. 2000;166(7):540-4.
50. Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condron C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg*. 1994;129(12):1240-6.
51. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Bohm B, Muller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - results of a prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2000;385(1):2-9.
52. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage. Interleukin-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid-induced interleukin-4 release. *Arch Surg*. 1994;129(11):1172-8.
53. Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine interleukin 10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest*. 1998;113(6):1625-31.
54. Keel M, Ungethum U, Steckholzer U, Niederer E, Hartung T, Trentz O, u. a. Interleukin-10 counterregulates proinflammatory cytokine-induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis. *Blood*. 1997;90(9):3356-63.
55. Mokart D, Capo C, Blache JL, Delperro JR, Houvenaeghel G, Martin C, u. a. 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(11):1450-6.
56. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethum U, Trentz O, u. a. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma*. 1997;42(5):863-70; discussion 870-1.
57. Guo Z, Kavanagh E, Zang Y, Dolan SM, Kriynovich SJ, Mannick JA, u. a. Burn injury promotes antigen-driven Th2-type responses in vivo. *J Immunol*. 2003;171(8):3983-90.
58. Steinhauser ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Standiford TJ. IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. *J Immunol*. 1999;162(1):392-9.
59. Spies CD, von Dossow V, Eggers V, Jetschmann G, El-Hilali R, Egert J, u. a. Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic

- patients. *Anesthesiology*. 2004;100(5):1088-100.
60. Spies C, Eggers V, Szabo G, Lau A, von Dossow V, Schoenfeld H, u. a. 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(4):408-14.
  61. Sander M, von Heymann C, Dossow VV, Spaethe C, Konertz WF, Jain U, u. a. Increased Interleukin-6 After Cardiac Surgery Predicts Infection. *Anesth Analg*. 2006 Juni 1;102(6):1623-1629.
  62. Sander M, Christian Heymann, Tim Neumann, Jan P. Braun, Marc Kastrup, Sven Beholz, u. a. Increased Interleukin-10 and Cortisol in Long-term Alcoholics after Cardiopulmonary Bypass: A Hint to the Increased Postoperative Infection Rate? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2005;29(9):1677-1684.
  63. Spies CD, Kern H, Schroder T, Sander M, Sepold H, Lang P, u. a. Myocardial Ischemia and Cytokine Response Are Associated with Subsequent Onset of Infections After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*. 2002 Juli 1;95(1):9-18.
  64. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, u. a. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery*. 1996;119(1):76-80.
  65. Marks JD, Marks CB, Luce JM, Montgomery AB, Turner J, Metz CA, u. a. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effects of methylprednisolone administration. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(1):94-7.
  66. Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, Nieuwenhuijzen GA, Sauerwein RW, Van der Meer JW, u. a. Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg*. 1993;218(6):769-76.
  67. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest*. 1994;106(6 Suppl):329S-330S.
  68. Imperatori A, Rovera F, Rotolo N, Nardecchia E, Conti V, Dominioni L. Prospective study of infection risk factors in 988 lung resections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 2:S57-60.
  69. Linden PA, Yeap BY, Chang MY, Henderson WG, Jaklitsch MT, Khuri S, u. a. Morbidity of lung resection after prior lobectomy: results from the Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):425-31; discussion 432.
  70. Nan DN, Fernandez-Ayala M, Farinas-Alvarez C, Mons R, Ortega FJ, Gonzalez-Macias J, u. a. Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. *Chest*. 2005;128(4):2647-52.
  71. Radu DM, Jaureguy F, Seguin A, Foulon C, Destable MD, Azorin J, u. a. Postoperative

- pneumonia after major pulmonary resections: an unsolved problem in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1669-73.
72. Schussler O, Alifano M, Dermine H, Strano S, Casetta A, Sepulveda S, u. a. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(10):1161-9.
73. Brunelli A, Varela G, Van Schil P, Salati M, Novoa N, Hendriks JM, u. a. Multicentric analysis of performance after major lung resections by using the European Society Objective Score (ESOS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(2):284-8.
74. Harpole DH, DeCamp MM, Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG, u. a. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(5):969-79.
75. Treasure T, Utley M, Bailey A. Assessment of whether in-hospital mortality for lobectomy is a useful standard for the quality of lung cancer surgery: retrospective study. *BMJ.* 2003;327(7406):73.
76. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: The surgical management of primary lung tumors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008 Feb;135(2):247-254.
77. Montravers P, Veber B, Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Korinek AM, u. a. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. *Crit Care Med.* 2002;30(2):368-75.
78. Licker M, de Perrot M, Hohn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, u. a. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(3):314-9.
79. Memtsoudis SG, Besculides MC, Zellos L, Patil N, Rogers SO. Trends in lung surgery: United States 1988 to 2002. *Chest.* 2006;130(5):1462-70.
80. Dogliotti A. Segmental peridural spinal anesthesia: A new method of block anesthesia. *The American Journal of Surgery.* 1933 Apr;20(1):107-118.
81. Neustein SM, Kreitzer JM, Krellenstein D, Reich DL, Rapaport E, Cohen E. Preemptive epidural analgesia for thoracic surgery. *Mt Sinai J Med.* 2002;69(1-2):101-4.
82. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yardeni I, u. a. Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology.* 2003;98(1):151-5.
83. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, Hux JE, Laupacis A. Epidural anaesthesia and survival after intermediate-to-high risk non-cardiac surgery: a population-based cohort study. *Lancet.* 2008 Aug 16;372(9638):562-569.
84. von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M, Ruckert J, u. a. Thoracic Epidural Anesthesia Combined with General Anesthesia: The Preferred Anesthetic Technique for

- Thoracic Surgery. *Anesth Analg*. 2001 Apr 1;92(4):848-854.
85. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suárez T, Lau J, Chalmers TC, u. a. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth. Analg*. 1998 März;86(3):598-612.
  86. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008;143(10):990-999; discussion 1000.
  87. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, u. a. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ*. 2000;321(7275):1493.
  88. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362(9399):1921-8.
  89. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):606-17.
  90. Tonnesen E, Wahlgreen C. Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth*. 1988;60(5):500-7.
  91. Le Cras AE, Galley HF, Webster NR. Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesth Analg*. 1998;87(6):1421-5.
  92. Beilin B, Shavit Y, Trabekín E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, u. a. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003;97(3):822-7.
  93. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Okamoto K, Sata T. Effects of epidural anaesthesia on surgical stress-induced immunosuppression during upper abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2007;98(2):196-203.
  94. Volk T, Schenk M, Voigt K, Tohtz S, Putzier M, Kox WJ. Postoperative epidural anesthesia preserves lymphocyte, but not monocyte, immune function after major spine surgery. *Anesth Analg*. 2004;98(4):1086-92, table of contents.
  95. Akural EI, Salomaki TE, Bloigu AH, Ryhanen P, Tekay AH, Alahuhta SM, u. a. The effects of pre-emptive epidural sufentanil on human immune function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(6):750-5.
  96. Tank J, Jordan J, Diedrich A, Obst M, Plehm R, Luft FC, u. a. Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension*. 2004;43(5):1042-7.
  97. Dorman T, Clarkson K, Rosenfeld BA, Shanholtz C, Lipsett PA, Breslow MJ. Effects of clonidine on prolonged postoperative sympathetic response. *Crit Care Med*.

- 1997;25(7):1147-52.
98. Novak-Jankovic V, Paver E, rcirc, en V, Bovill JG, Ihan A, u. a. Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuro-endocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17(1):50-6.
  99. Wu CT, Jao SW, Borel CO, Yeh CC, Li CY, Lu CH, u. a. The effect of epidural clonidine on perioperative cytokine response, postoperative pain, and bowel function in patients undergoing colorectal surgery. *Anesth Analg.* 2004;99(2):502-9, table of contents.
  100. Inada T, Shirane A, Hamano N, Yamada M, Kambara T, Shingu K. Effect of subhypnotic doses of dexmedetomidine on antitumor immunity in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2005;27(3):357-69.
  101. von Dossow V, Baehr N, Moshirzadeh M, von Heymann C, Braun JP, Hein OV, u. a. Clonidine attenuated early proinflammatory response in T-cell subsets after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2006;103(4):809-14.
  102. 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(1-2):78-81.
  103. Wang J, Barke RA, Charboneau R, Roy S. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *J Immunol.* 2005;174(1):426-34.
  104. Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend.* 1998;51(1-2):23-47.
  105. Rogers TJ, Peterson PK. Opioid G protein-coupled receptors: signals at the crossroads of inflammation. *Trends Immunol.* 2003;24(3):116-21.
  106. Sacerdote P, Gaspani L, Rossoni G, Panerai AE, Bianchi M. Effect of the opioid remifentanyl on cellular immune response in the rat. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(4):713-9.
  107. Sharp BM, Roy S, Bidlack JM. Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system. *J Neuroimmunol.* 1998;83(1-2):45-56.
  108. 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(4):255-60.
  109. Rock EP, Molloy VJ, Humphrey JS. GCP Data Quality for Early Clinical Development. *Clinical Cancer Research.* 2010 März 15;16(6):1756-1763.
  110. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* 1988 Juni;16(3):128-140.
  111. Schulz K, Altman D, Moher D, the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement:

- updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*. 2010;11(1):32.
112. Kox WJ, Spies C. Check-up Anästhesiologie. Standards Anästhesie - Intensivmedizin - Schmerztherapie - Notfallmedizin. 1. Aufl. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K; 2005.
113. Brunner E. Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. Wiley & Sons, New York. 2002;
114. Hong JY, Lim KT. Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33(1):44-51.
115. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, u. a. The effects of continuous epidural anesthesia and analgesia on stress response and immune function in patients undergoing radical esophagectomy. *Anesth. Analg*. 2005 Nov;101(5):1521-1527.
116. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;9(6):365-70.
117. Nachtigall I, Tamarkin A, Tafelski S, Deja M, Halle E, Gastmeier P, u. a. Impact of adherence to standard operating procedures for pneumonia on outcome of intensive care unit patients\*. *Critical Care Medicine*. 2009 1;37(1):159-166.
118. Langelotz C, Spies C, Müller JM, Schwenk W. "Fast-track"-rehabilitation in surgery, a multimodal concept. *Acta Chir. Belg*. 2005 Dez;105(6):555-559.
119. Braumann C, Guenther N, Wendling P, Engemann R, Germer CT, Probst W, u. a. Multimodal Perioperative Rehabilitation in Elective Conventional Resection of Colonic Cancer: Results from the German Multicenter Quality Assurance Program "Fast-Track Colon II". *Dig Surg*. 2009;26(2):123-129.
120. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE, Begg CB. The Influence of Hospital Volume on Survival after Resection for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2001 Juli 19;345(3):181-188.
121. Wright CD, Wain JC, Grillo HC, Moncure AC, Macaluso SM, Mathisen DJ. Pulmonary lobectomy patient care pathway: A model to control cost and maintain quality. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997 Aug;64(2):299-302.

## 8 Danksagung

Frau Professor Dr. med. Claudia Spies gilt mein Dank für die Überlassung des Themas. Ganz besonders danke ich ihr dafür, dass sie für mich bei der Planung und Durchführung dieser klinischen Untersuchung jederzeit ansprechbar war. Für meine Rückfragen hatte sie über die Jahre immer ein offenes Ohr und war häufig Problemen und Schwierigkeiten einen Schritt voraus.

Ein besonders herzliches Dankeschön geht an Frau Dr. med. Angelika Bloch. Sie hat mir die Anästhesie bei Thoraxeingriffen gelehrt und ich habe gerne und viel von Ihr gelernt. Ihre Haltung Patienten und Kollegen gegenüber war für mich stets ein wertvolles Vorbild.

Meinem Kollegen Markus Renius kann ich nicht genug für seinen außerordentlichen Einsatz danken. Seine tatkräftige Unterstützung und seine Ideen, insbesondere in schwierigen Situationen haben sich stets als entscheidend erwiesen. Ebenso danke ich ihm für die anregenden Diskussionen, die bei der Zusammenarbeit häufig entstanden sind.

Herrn Professor Dr. med. Jens-Carsten Rückert und Dr. med. Jan Gregor gilt mein Dank für die besonders angenehme und professionelle Zusammenarbeit im Operationssaal und auf den chirurgischen Stationen.

Herrn Professor Dr. Klaus-Dieter Wernecke danke ich für die Hilfestellung in der statistischen Planung und Auswertung.

Anne Gössinger und Kathrin Scholtz danke ich für ihre besonders freundliche und unerlässliche Hilfe bei der Dokumentation und im Umgang mit den Behörden.

Ein Dankeschön vom ganzen Herzen geht an meine Ehefrau Ah Hyun Lee. Sie ist mir über die Jahre geduldig und sachlich zur Seite gestanden: Sie war für mich der wichtigste Halt.

Meinem Bruder Alessandro Viviano danke ich für die zahlreichen aufbauenden Gespräche, die mich während dieser Arbeit begleitet haben.

Undenkbar wäre diese Dissertation ohne die liebevolle Unterstützung meiner Mutter Stefania Carosi und den unerschütterlichen Glauben meines Vaters Giuseppe Viviano an meine Fähigkeiten. Ihnen bin ich in tiefster Dankbarkeit verbunden.

## **9 Lebenslauf**

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

## **10 Erklärung an Eides Statt**

Ich, Edoardo Viviano, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Einfluss selektiver neurogener Blockaden auf die perioperative T-Zell-Immunreaktivität in der Lungenchirurgie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift