

1. Einleitung

Chirurgische Eingriffe gehen mit einer metabolischen posttraumatischen Stressreaktion einher, die als generalisierte inflammatorische Reaktion (SIRS) betrachtet werden kann. Diese systemische Ganzkörperentzündungsreaktion geht von Zellen der körpereigenen Abwehr aus (Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten) und wird von diesen unterhalten [1, 2].

In Abhängigkeit von der Dauer und Schwere des operativen Traumas [3-5] kommt es durch eine verstärkte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und die Aktivierung der sog. Kaskadenabwehrsysteme (Komplement-, Gerinnungs/Fibrinolyse-, Kallikrein-Kinin-System) zur Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen und lysosomalen Enzymen, zu einer Beeinträchtigung der zellvermittelten Immunität mit einer Reduktion der Zahl zirkulierender Lymphozyten, zu einer Abnahme der natürlichen Killerzell-Zytotoxizität sowie zu einer Hemmung der T-Zell-Proliferation [6, 7]. Die klinischen Konsequenzen sind Mikrozirkulationsstörungen, eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Ödembildung und postoperative Infektionen bis hin zu Organfunktionsstörungen und Organversagen [2, 3].

Um einer systemischen Entzündungsreaktion entgegenzuwirken, können Glucocorticoide eingesetzt werden. Glucocorticoide gehören zu den wirksamsten Modulatoren von Entzündungsprozessen. Hochdosierte Glucocorticoidgaben können in den oben erwähnten pathophysiologischen Prozess eingreifen und die überschießende Entzündungsreaktion herunterregulieren [8, 9]. Insbesondere nach Leber- und Pankreasteilresektionen ist die postoperative systemische inflammatorische Reaktion sehr ausgeprägt [10, 11]. Hier kann der präoperative Einsatz von hochdosierten Glucocorticoiden ein sinnvoller Ansatz im Sinne einer Modulation bzw. Hemmung der überschießenden Entzündungsreaktion sein. Bei herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen zeigte sich ein positiver Effekt einer präoperativen Hochdosis-Steroidtherapie auf die übermäßige Zytokinausschüttung. In der Arbeit von Kawamura et al. wurde in der aortocoronaren Bypasschirurgie postoperativ eine signifikant niedrigere IL-6-Plasmakonzentration in der Patientengruppe nachgewiesen, welche unmittelbar präoperativ mit 30 mg/kg KG Methylprednisolon behandelt wurde [9]. Komori et al. zeigten, dass bei Patienten, die vor elektiven Rekonstruktionen von Bauchaortenaneurysmen präoperativ 1 g Methylprednisolon erhielten, der postoperative IL-6-Plasmaspiegel signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe war [12]. In der Viszeralchirurgie existieren

dagegen nur wenige klinische Studien, die den Effekt einer präoperativen Hochdosis-Glucocorticoidtherapie untersucht haben. Takeda et al. verglichen die postoperative metabolische Stressreaktion und den postoperativen klinischen Verlauf nach Ösophagusresektionen mit und ohne perioperative Glucocorticoidgabe. Beide Gruppen bestanden aus jeweils 15 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom. Es konnten hier sowohl eine Reduktion der postoperativen metabolischen Stressreaktion als auch eine niedrigere postoperative Komplikationsrate bei den Patienten ermittelt werden, die perioperativ mit hochdosierten Glucocorticoiden (30 mg/kg KG) therapiert wurden [11]. Nagelschmidt et al. wiesen in ihrer randomisierten Studie mit jeweils 10 Patienten in der Steroid- und Kontrollgruppe bei unterschiedlichen abdominalchirurgischen Eingriffen einen günstigen Effekt der präoperativen Glucocorticoidgabe (30 mg/kg KG) hinsichtlich der klinischen Kriterien postoperative Rekonvaleszenz, Fatigue und Lungenfunktion nach [13]. In der Arbeit von Shimada et al. wurde die Zytokinausschüttung nach Leberteilresektionen mit und ohne perioperative Steroidgabe (30 mg/kg KG) verglichen. Die Steroidgruppe bestand aus 6 Patienten, der Kontrollgruppe wurden 11 Patienten zugeordnet. Der postoperative IL-6-Plasmaspiegel und die CRP-Konzentration in der Glucocorticoidgruppe waren signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe [14].

1.1 Hemihepatektomie und Leberregeneration

Hemihepatektomien (Leberteilresektionen) gelten als stärkster Stimulus für eine Regeneration der Leber, an deren Vorgang eine Vielzahl an Zytokinen, Hormonen und Wachstumsfaktoren beteiligt ist [15].

Die Leber ist ein Organ mit der außerordentlichen Fähigkeit, sich zu regenerieren (Sage des Prometheus) [16]. Zahlreiche in vitro-Untersuchungen und in vivo-Studien am Rattenmodell zeigten, dass nach einer 70%-igen Leberteilresektion die verbliebenen Hepatozyten mindestens einmal einen Replikationszyklus durchlaufen [17] und die menschliche Leber in der Lage ist, nach einer Regenerationsphase von sechs Monaten die ursprüngliche Originalgröße wieder zu erlangen [15, 18]. Leberspezifische Funktionen bleiben dabei trotz der reduzierten Organmasse und der erhöhten proliferativen Aktivität der verbliebenen Leberzellen sicher erhalten. Es wird vermutet, dass nach einer Leberteilresektion sowohl die proliferative als auch die leberspezifische Genexpression in den Hepatozyten hochreguliert wird. Hinzu kommt, dass zusätzlich zur Hepatozytenproliferation auch nichtparenchymatöse Zel-

len wie Endothelzellen, Gallengangepithelzellen und Kupffer-Sternzellen zur Regeneration angeregt werden [17]. Die Regeneration der Leber lässt sich in die Phasen des Zellzyklus G_1 (Wachstumsphase), S (DNA-Synthesephase), G_2 (Reparaturphase) und M (Mitosephase) unterteilen. Unter physiologischen Bedingungen teilen sich adulte Hepatozyten sehr selten; sie befinden sich in der G_0 -Phase (Ruhephase) des Zellzyklus [15]. Nach einer Leberteilektomie wird durch ein höchst komplexes Zusammenspiel von Zytokinen, vorrangig IL-6 und TNF- α , und sog. Mitogenen wie TGF- α , EGF und HGF, der Übergang der in der G_0 -Phase ruhenden Hepatozyten in die G_1 -Phase des Zellzyklus initiiert und somit der Zellzyklus in Gang gesetzt. Nach Erreichen der ursprünglichen Leberzellmasse wird der Regenerationzyklus durch auf die Hepatozytenproliferation inhibitorisch wirkende Faktoren wie TGF- β und IL-1 β gehemmt [15, 19].

1.2 Einfluss der Chirurgie auf das Immunsystem

1.2.1 Chirurgie und inflammatorische Reaktion

Größere chirurgische Eingriffe induzieren eine frühe hyperinflammatorische Reaktion, welche u. a. gekennzeichnet ist durch die Freisetzung von proinflammatorisch wirkenden Zytokinen, die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, eine mikrozirkulatorische leukozytäre Reaktion sowie eine Stimulation der polymorphonukleären und makrophagozytären Zellaktivität [20]. Bei größeren abdominalchirurgischen Operationen lässt sich postoperativ eine erhöhte Zytokinkonzentration in der Peritonealflüssigkeit nachweisen. Diese lokale Zytokinantwort induziert wiederum eine Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten sowie eine weitere Synthese von Zytokinen und APP [21].

1.2.2 Chirurgie und Immunsuppression

Als Folge der durch chirurgische Eingriffe induzierten hyperinflammatorischen Reaktion kommt es zu einer generalisierten Immunsuppression. Diese ist charakterisiert durch ein Missverhältnis von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen sowie eine Suppression der zellulären Immunität, welche durch eine verminderte HLA-DR-Rezeptor-Expression auf Monozyten, daraus resultierend durch eine reduzierte Ausprägung der HLA-DR-Oberflächenantigene auf Monozyten und eine verminderte TNF- α -Synthese nach LPS-Stimulation zum Ausdruck kommt [20]. Ein weiteres Zeichen für eine Depression des zellulären Immunsystems ist die postoperativ signi-

fikant erniedrigte Konzentration sämtlicher Lymphozytensubpopulationen, mit Ausnahme der B-Lymphozyten [22]. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen lässt sich postoperativ eine erniedrigte Konzentration an T-Helfer-Zellen, bzw. eine Verschiebung des Verhältnisses von T-Helfer-Zellen und T-Suppressor-Zellen zugunsten der T-Suppressor-Zellen nachweisen. Nach größeren Operationen zeigt sich eine Suppression sowohl der T-Helfer- als auch der T-Suppressor-Zellen sowie eine Suppression der zirkulierenden NK-Zellen und ein postoperativer Anstieg der APP [20, 22].

1.2.3 Leberchirurgie und inflammatorische Reaktion

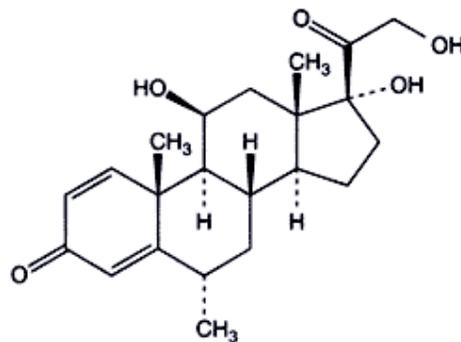
Die inflammatorische Reaktion bei chirurgischen Eingriffen ist assoziiert mit der Freisetzung von Zytokinen. Eine große Anzahl von Zytokinen wird von Makrophagen, wie den Kupffer-Sternzellen der Leber als größte konzentrierte Makrophagenpopulation, synthetisiert. Leberchirurgische Interventionen wie Leberteilresektionen induzieren in der frühen postoperativen Phase eine gesteigerte Freisetzung von IL-6 und IL-10, die Konzentration der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α bleibt jedoch nahezu unbeeinflusst [23]. Es wurde gezeigt, dass nach Leberteilresektionen IL-6, IL-8 und IL-10 signifikant erhöht waren und mit postoperativen Komplikationen wie Infektionen und Organdysfunktionen assoziiert waren. Nachgewiesen wurde außerdem eine positive Korrelation zwischen erhöhten IL-6- und IL-8-Plasmaspiegeln und der Operationsdauer sowie erhöhten IL-10-Konzentrationen und dem intraoperativen Blutverlust [24].

Bei leberchirurgischen Eingriffen besteht zusätzlich zu den oben beschriebenen Komplikationen die Gefahr von Ischämie-Reperfusionsschäden, bedingt durch das intraoperative Abklemmen der lebersorgenden Gefäße im Ligamentum hepato-duodenale. Durch dieses als Pringle-Manöver bezeichnete Operationsverfahren kommt es zu einer Ischämie, welche ihrerseits die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen induziert [25]. Um das Risiko einer überschießenden inflammatorischen Reaktion zu minimieren, ist es bei Hemihepatektomien in den meisten Fällen möglich, auf die Anwendung des Pringle-Manövers zu verzichten [26].

1.3 Pharmakologische Modulation der chirurgischen Stressreaktion

Glucocorticoide gehören zu den wirksamsten Modulatoren von Entzündungsprozessen. Sie können, wenn sie frühzeitig z. B. bei elektiven Operationen vor dem Trauma und hochdosiert verabreicht werden, protektiv wirken, die überschießende Entzün-

dungsreaktion herunterregulieren und zur Vermeidung von posttraumatischen Organdysfunktionen beitragen [27]. Während man bei Indikationen zur längerfristigen Glucocorticoidtherapie bestrebt ist, die Dosis so weit wie möglich zu reduzieren, um Nebenwirkungen zu minimieren, hängt der Erfolg bei akuten Zuständen vom Erreichen sehr hoher Initialdosen ab [28]. Mit dieser Zielstellung werden hohe Dosen an Glucocorticoiden intravenös appliziert. Klinische Anwendung finden vor allem Prednisolon und Methylprednisolon. Das synthetische Glucocorticoid Methylprednisolon ist ein methyliertes Derivat des körpereigenen Cortisols (syn. Hydrocortison). Es entfaltet dessen gesamtes Wirkungsspektrum, weist aber eine 4-5 mal stärkere glucocorticoidale Potenz auf und hat keine mineralocorticoide Wirkung [29].



Figur 1.1 Strukturformel von Methylprednisolon

Es gilt als gesichert, dass Glucocorticoide neben spezifischen rezeptorvermittelten Effekten, die bei Konzentrationen in der Größenordnung von 10^{-8} M auftreten, auch direkte unspezifische Sofortwirkungen hervorrufen. Die Konzentration für die Initiierung der von Transkription und Translation unabhängigen Wirkung muss mindestens $5 \cdot 10^{-8}$ M betragen. Bei der Verabreichung hoher Glucocorticoiddosen werden beide Mechanismen, bei niedriger Dosierung dagegen nur rezeptorspezifische Wirkungen hervorgerufen [30].

1.3.1 Rezeptorvermittelte genomische Effekte

Primär über eine direkte zelluläre Wirkung und sekundär über eine Mediatormodulation beeinflussen Glucocorticoide das spezifische zelluläre und humorale Immunsystem. Über die Zellmembran gelangen Glucocorticoide nach intrazellulär und binden dort an zytosolische Rezeptoren. Nach Aktivierung des Steroidrezeptorkomplexes

bindet dieser an spezifische Stellen der DNA; hierdurch wird die Transkription von Genen eingeleitet, welcher die Synthese verschiedener Proteine folgt. Zu den wichtigsten Syntheseprodukten gehören Endonucleasen, das „angiotensin converting enzyme“ und das Lipocortin-1. Letzteres hemmt das Schlüsselenzym des Eikosanoidstoffwechsels, die Phospholipase A₂, und stellt damit einen besonders bedeutsamen Faktor für die antiinflammatorische Wirkung dar. Darüber hinaus bindet der Steroidrezeptorkomplex an das „negative glucocorticoid response element“ (nGRE) und hemmt dadurch die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , IL-2 und IL-6 [31-33]. Die wichtigsten Glucocorticoidwirkungen auf die zelluläre und humorale Immunität sind in Tabelle 1.1 aufgeführt [34].

Tabelle 1.1 Spezifische rezeptorvermittelte Glucocorticoidwirkungen

Hemmung der Zytokinsynthese:	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , Wachstumsfaktoren
Hemmung des Eikosanoidstoffwechsels:	Thromboxan A ₂ , Prostacyclin, Prostaglandin E ₂ , Leukotrien B ₄ , plättchenaktivierender Faktor (PAF)
Hemmung der freien Radikalbildung:	Sauerstoffradikale, Stickstoffmonoxid
Hemmung der Expression von Rezeptoren:	Selektine auf Endothelzellen, IL-2-Rezeptoren auf T-Zellen, MHC-Klasse II auf Monozyten
Modulation humoraler Kaskadensysteme:	Komplementsystem, Kallikrein-Kinin-System, Freisetzung proteolytischer Enzyme, Ausschüttung von APP, wie z. B. CRP

1.3.2 Unspezifische rezeptorunabhängige Sofortwirkungen

Auch höhere Glucocorticoiddosen verursachen die oben beschriebenen rezeptorvermittelten genomischen Wirkungen. Aus klinischen Erfahrungen ist bekannt, dass der Erfolg der Corticoidtherapie bei akuten Zuständen (z. B. akute Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen, allergische Reaktionen, Status asthmaticus) vom Erreichen sehr hoher Konzentrationen abhängt. Es wird davon ausgegangen, dass bei der i. v. Applikation von maximal 200-300 mg Prednisolonäquivalent alle Glucocorticoidrezeptoren besetzt werden. Eine weitere Dosissteigerung kann also nur über rezeptorunabhängige Mechanismen zum Erfolg führen. Hohe Glucocorticoiddosen führen zu einer verbesserten Integrität der Zellmembran; die optimierte Membranstabilität bietet einen wirkungsvollen Schutz gegen eine radikalinduzierte Lipidperoxida-

tion. Die wichtigsten nicht genomischen Wirkungen der hochdosierten Glucocorticoide sind in Tabelle 1.2 zusammengefasst [34].

Tabelle 1.2 Unspezifische rezeptorunabhängige Wirkungen

Änderung der physikochemischen Membraneigenschaften:	Wirkungen auf die Zellmembranen, Reduktion der Membranfluidität, Erhöhung der osmotischen Resistenz von Zellen
Wirkungen auf Membranlipide:	Hemmung der Freisetzung von Arachidonsäure, Schutz vor Lipidperoxidation, Hemmung der radikalinduzierten Hydrolyse von Membranlipiden
Reduktion der ATP-Bildung:	Hemmung der Atmungskette zwischen NADH-Dehydrogenase und Coenzym Q, Hemmung des Transportes von Succinat in die Mitochondrien
Wirkung auf ATP-verbrauchende Prozesse:	Hemmung der Aktivität von Na ⁺ /K ⁺ -ATPase, Hemmung der RNA/DNA-Synthese in aktivierten Lymphozyten

1.4 Laborchemische Parameter für Entzündungen, Lebererkrankungen und Nierenfunktionsstörungen

Insbesondere nach großen chirurgischen Eingriffen wie Leberteileresektionen kommt es zu einer generalisierten inflammatorischen Reaktion, welche zu postoperativen Organdysfunktionen führen kann. Hiervon sind v. a. Leber, Niere und Lunge betroffen. Um die Rekonvaleszenz des Patienten beurteilen und mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen zu können, werden postoperativ regelmäßig Laborwerte untersucht, die auf Entzündungen bzw. Infektionen, Nierenfunktionsstörungen sowie Leberzellschädigungen und Leberfunktionsstörungen hindeuten können.

1.4.1 Entzündungsparameter CRP und Leukozyten

Die Bestimmung des CRP und der Leukozytenzahl erlauben eine Aussage über mögliche Infektionen bzw. Entzündungen. CRP als typisches Akute-Phase-Protein, welches in der Leber synthetisiert wird, ist u. a. erhöht bei akuten, v. a. bakteriellen Entzündungen, Nekrosen, Tumorerkrankungen und postoperativ. Eine Erhöhung der

Leukozytenkonzentration wird u. a. bei bakteriellen Infektionen oder unter einer Steroidtherapie beobachtet.

1.4.2 Parameter für Leberzellschädigung: AST und ALT

Die Bestimmung von AST und ALT dient zur Diagnostik bzw. Differenzierung sowie zur Verlaufs- und Therapiebeurteilung von Leber- und Gallenwegerkrankungen. Eine AST-Erhöhung spiegelt eine Zellschädigung mit Austritt eines multilokulären, nicht organspezifischen Enzyms wider. Konzentrationserhöhungen beobachtet man u. a. bei Hepatitiden, Fettleber, Cholestasen, Leberzellkarzinomen, toxischen Leberparenchymschäden, aber auch bei Nekrosen der Herz- und Skelettmuskulatur. Trotzdem eignet sich AST zur Beurteilung des Schweregrades akuter und chronischer Lebererkrankungen. Eine Erhöhung des ALT-Spiegels spricht für eine Leberzellschädigung mit Austritt eines leberspezifischen zytoplasmatischen Enzyms der Hepatozyten und wird ebenfalls bei Hepatitiden, Fettleber, Cholestasen, Leberzellkarzinomen und toxischen Leberparenchymschäden nachgewiesen.

1.4.3 Cholestaseparameter t-Bilirubin, AP und γ -GT

Die t-Bilirubinkonzentration ist ein Maß für den Hämoglobinabbau und die Elimination über die Leber. Gesteigerte Gesamtbilirubinkonzentrationen sind ein Marker für eine Störung der Konjugation und Exkretion; sie werden u. a. bei Hepatitiden, Leberzirrhose, Cholangitiden sowie intra- und posthepatischen Cholestasen beobachtet.

AP stammt zu etwa gleichen Teilen aus der Leber und den Knochen. Eine AP-Konzentrationserhöhung wird bei intra- und extrahepatischen Gallenwegverschlüssen, aber auch bei primären und sekundären Osteopathien beobachtet.

γ -GT ist ein leber- und gallenwegspezifisches Enzym, dessen Bestimmung dem Nachweis von Leber- und Gallenwegerkrankungen dient. Erhöhte γ -GT-Werte findet man bei Hepatitiden, Leberzirrhose, Fettleber, primär biliärer Zirrhose, Cholestasen, Cholangitiden, Alkoholabusus und nach Einnahme von Medikamenten.

1.4.4 Parameter für Synthesestörungen der Leber: Albumin und TPZ-INR

Die Bestimmung der Albuminkonzentration dient der Erkennung von Synthesestörungen bei Lebererkrankungen, sie ist u. a. erniedrigt bei einer Leberzirrhose, akuten und chronischen Entzündungen und Mangelernährung.

TPZ-INR wird bestimmt bei Verdacht auf eine plasmatische Gerinnungsstörung eines oder mehrerer Faktoren des Prothrombinkomplexes (I, II, V, VII, X), zur Überwa-

chung der Antikoagulanzen-therapie sowie als präoperatives Screening hinsichtlich Hämostasestörungen. Eine TPZ-INR-Erniedrigung wird bei Faktorenmangel, Vitamin-K-Mangel, Verbrauchskoagulopathie, Antikoagulanzen-therapie und bei Leberfunktionsstörungen beobachtet; Penicilline und Barbiturate können eine Erhöhung verursachen.

1.4.5 Nierenfunktionsparameter Kreatinin

Die Messung der Kreatininkonzentration ermöglicht eine Beurteilung der Nierenfunktion mittels Berechnung der glomerulären Filtrationsrate; dabei handelt es sich zwar um ein relativ grobes Maß („kreatininblinder Bereich“), doch ist diese Form der Diagnostik für den klinischen Alltag ausreichend. Die Kreatininkonzentration ist u. a. bei Niereninsuffizienz, im höheren Alter und durch Medikamente (z. B. ACE-Hemmer) erhöht; ein höherer Referenzbereich ist bei sehr muskelkräftigen Männern zu berücksichtigen.

1.5 Entzündungsreaktionen

Als Zytokine bezeichnet man lösliche Polypeptide und Glykoproteine, die regulatorisch auf immunologische Prozesse einwirken. Sie vermitteln pleiotrope Effekte auf zahlreiche Zellen unterschiedlicher Organsysteme [35]. Cohen prägte 1974 den Begriff „Zytokine“ um zu verdeutlichen, dass diese Botenstoffe nicht nur von aktivierten Leukozyten, sondern in Abhängigkeit vom Stimulus offenbar von allen kernhaltigen Zellen synthetisiert werden können [36]. Bisher wurden mehr als 150 teils redundant wirksame Zytokine beschrieben, deren komplexes und adaptives Wechselspiel nur in Umrissen bekannt ist. Sie sind auto- und parakrin, jedoch nur selten systemisch wirksam [35]. Zytokine sind wichtige Mediatoren der inflammatorischen Reaktion, sie beeinflussen sowohl spezifisch als auch unspezifisch das zelluläre und humorale Immunsystem. Sezernierte Zytokine induzieren die Produktion weiterer Zytokine, es folgt die Aktivierung einer aus pro- und antiinflammatorischen Zytokinen bestehenden Kaskade [37].

Zytokine steuern die zelluläre Aktivierung, Genexpression, Differenzierung, Migration, Proliferation und Apoptose. Sie sind für den Beginn, den Verlauf und die Termination von Inflammationsreaktionen von Bedeutung und gelten als Garanten der Gewebehomöostase [35]. Im Rahmen einer übermäßigen oder chronischen Freisetzung wirken sie jedoch auch als Mediatoren pathologischer Prozesse [38].

Gemäß ihren funktionellen und strukturellen Eigenschaften, Syntheseorten und historischen Nomenklaturen werden Zytokine in Interleukine (IL), Chemokine, Interferone (IFN) sowie Wachstums- und Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) unterteilt.

Interleukine vermitteln per definitionem Effekte zwischen Leukozyten [39]. In der Reihenfolge ihrer Entdeckung wurden die Interleukine mit arabischen Zahlen versehen. Bisher sind 26 Interleukine bekannt [40]. Eine weitere Möglichkeit der Einteilung ergibt sich durch ihre Wirkung auf das Entzündungsgeschehen in proinflammatorische und antiinflammatorische Zytokine.

1.5.1 Proinflammatorische Zytokine

1.5.1.1 Interleukin-6

IL-6 besteht aus 183 Aminosäuren, hat ein Molekulargewicht von 26 kDa und bindet an einen transmembranären heterodimeren Rezeptor [41]. IL-6 wird von T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Mastzellen, Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten, Keratinozyten und Hepatozyten gebildet [42, 43]. Das pleiotrop wirkende Zytokin reguliert die Proliferation und Differenzierung von T- und B-Zellen, erhöht die phagozytotische Aktivität mononukleärer Zellen, stimuliert das hämatopoetische System und steigert die Freisetzung von Prostaglandinen und Akute-Phase-Proteinen [38, 44-46]. Darüber hinaus stimuliert es die Differenzierung von B-Lymphozyten zu immunglobulinproduzierenden Zellen [47].

IL-6 induziert ebenso wie IL-1 die ACTH-Synthese im Hypophysenvorderlappen. Die als Antwort hierauf gebildeten Glucocorticoide inhibieren wiederum in vivo die Produktion von IL-6, IL-1 und TNF- α , so dass zwischen dem Immunsystem und neuroendokrinen Funktionen eine Art negative Feedback-Schleife existiert [48].

IL-6 wird zu den proinflammatorischen Zytokinen gerechnet, jedoch ist der entzündungsfördernde Effekt weniger stark als der von TNF- α und IL-1. Hinzu kommen antiinflammatorische Wirkungen, die eine eindeutige Zuordnung zu pro- oder antiinflammatorischen Zytokinen erschweren. Beispielsweise supprimiert IL-6 in vitro die Synthese von IL-1 und TNF- α in mononukleären Zellen [49], während diese beiden Zytokine die Freisetzung von IL-6 induzieren [50].

IL-6 nimmt wichtige regulierende Funktionen im komplexen Prozess der Leberregeneration ein. Die während einer Leberteilresektion entstehende Ischämie induziert die Freisetzung dieses Zytokins [23]. Adulte Hepatozyten besitzen die Fähigkeit zur Replikation und werden z. B. nach einer Leberteilresektion zur Proliferation angeregt.

IL-6 hat hierbei sowohl antiapoptotische als auch mitogene Effekte auf Hepatozyten [51]. Somit moduliert IL-6 den Prozess der Leberregeneration und hat eine direkte Wirkung auf den Zellzyklus [25]. Weiterhin hat IL-6 eine protektive Wirkung auf Hepatozyten und schützt diese vor schädigenden Einflüssen der intraoperativ entstehenden Ischämie [52]. Die durch IL-6 und TNF- α induzierte „inducible nitric oxide synthase“ (iNOS) wirkt ebenfalls protektiv auf Hepatozyten im Rahmen der Leberregeneration [53].

Der Referenzbereich für IL-6, gemessen im Immulite[®], liegt bei <30 pg/ml. Lokale bakterielle Infektionen wie beispielsweise Pneumonien, Harnwegsinfektionen, Weichteilinfektionen oder Abszesse sind oft mit IL-6-Konzentrationen bis 100 pg/ml assoziiert. Werte über 100 pg/ml sind charakteristisch für schwere systemische Entzündungen wie z. B. SIRS; die IL-6-Werte korrelieren hier mit dem Ausmaß der Entzündung. Persistieren IL-6-Konzentrationen von mehr als 1000 pg/ml über einen Zeitraum von mehr als drei Tagen so besteht ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko.

1.5.1.2 Interleukin-8

IL-8 ist ein nicht glycosyliertes Protein mit einer Molmasse von 8 kDa und einer Länge von 72 Aminosäuren. Das Zytokin wird von stimulierten Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Melanozyten, Hepatozyten, Chondrozyten und einer Reihe von Tumorzelllinien produziert, nicht jedoch von gewebeständigen Makrophagen und T-Lymphozyten. Es besitzt eine chemotaktische Aktivität für alle derzeit identifizierten migratorischen Immunzellen [48]. IL-8 hat neben chemotaktischen auch Granulozyten-aktivierende Funktionen. So induziert es in neutrophilen Granulozyten die Freisetzung von lysosomalen Enzymen und in Kombination mit anderen chemotaktischen Faktoren auch die Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale [54]. Ein spezifischer Antagonist ist für IL-8 bisher nicht identifiziert. Glucocorticoide supprimieren die LPS-induzierte IL-8-mRNA-Expression [55].

1.5.1.3 TNF- α

TNF- α wurde 1975 erstmals beschrieben, besteht aus 157 Aminosäuren, ist 17,4 kDa schwer und liegt in seiner aktiven Form als Homotrimer vor [56, 57]. Es wird von Makrophagen, T- und B-Lymphozyten und NK-Zellen nach Stimulation mit LPS zusammen mit IL-1 und anderen Monokinen freigesetzt. Stimulierte periphere (polymorphkernige) Neutrophile, aber auch nicht stimulierte Zellen und eine Reihe transformierter Zelllinien sowie Astrozyten, glatte Muskel-Zellen und Fibroblasten sezernieren ebenfalls TNF- α [48]. TNF- α ist ein multifunktionales Zytokin, welches an zwei

spezifische Rezeptoren, TNFR-1 (p55) und TNFR-2 (p75) bindet. Es wird initial bei der Akuten-Phase-Reaktion freigesetzt, induziert die Freisetzung von APP und gilt als einer der potentesten Mediatoren einer Entzündungsreaktion. Durch Stimulation des hypothalamischen Prostaglandin E₂ induziert TNF- α zusammen mit IL-1 Fieber. Weiterhin stimuliert es die Synthese von IL-1, IL-6, IL-8 sowie anderen proinflammatorischen Mediatoren und initiiert zusammen mit IL-1 die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Leukozyten und Endothelzellen. Dieser Mechanismus aktiviert die Migration der Leukozyten zum Ort der Entzündung [49]. Erhöhte TNF- α -Plasmawerte korrelieren mit der Schwere und Mortalität bei einer Sepsis; dieses Zytokin zählt zu den Hauptmediatoren des septischen Schocks [58].

Im Rahmen der Leberregeneration nach einer Leberteilektomie induziert TNF- α die Hepatozytenproliferation. Untersuchungen zeigten, dass TNF- α v. a. in der Frühphase der Regeneration die Proliferationsfähigkeit der Hepatozyten direkt über Mitogene stimuliert bzw. die Hepatozytensensitivität gegenüber Mitogenen steigert [59]. In einem komplexen Zusammenspiel moduliert TNF- α zusammen mit IL-6 die Transition der ruhenden Hepatozyten in den Zellzyklus, das sog. „Priming“ [25]. Es wurde nachgewiesen, dass nach Leberteilektomien TNF- α direkt mit Hepatozyten interagiert und die Aktivität spezifischer Protoonkogene induziert, die wiederum für die Hepatozytenproliferation mitverantwortlich sind [17]. Es wird vermutet, dass TNF- α zwar keine vollständigen mitogenen Fähigkeiten besitzt, doch zu Beginn der Leberregeneration als Priming-Faktor für Hepatozyten eine entscheidende Rolle spielt [19]. Weiterhin scheint TNF- α die Leberzellproliferation auch indirekt zu regulieren, indem es zusätzlich Faktoren wie IL-6 und IL-1 induziert, welche die Ausprägung des Hepatozyten-Phänotyps mitbeeinflussen. Aufgrund der Tatsache, dass IL-6 und IL-1 an der Gentranskription nichtparenchymatöser Leberzellen beteiligt sind, wird deutlich, dass TNF- α auch einen indirekten Einfluss auf die phänotypische Ausprägung dieser Zellen hat. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass die Transkription des „hepatocyte growth factor“ (HGF), welcher als mitogener Faktor für die Leberregeneration von erheblicher Bedeutung ist, ebenfalls durch IL-6 und IL-1 mitreguliert wird [17].

1.5.2 Antiinflammatorische Zytokine

1.5.2.1 Interleukin-10

IL-10 hat eine Länge von 160 Aminosäuren, wird u. a. von Monozyten, Makrophagen, B-Zellen und T_{H2}-Zellen sezerniert und führt in T_{H1}-Subpopulationen zur Inhibi-

tion der Synthese spezifischer Zytokine, u. a. IFN- γ und IL-2. Es initiiert die Proliferation von Mastzellen, ist ein Costimulator für das Wachstum reifer und unreifer Thymozyten und wirkt als B-Zell-stimulierender Faktor [48]. Induziert wird die IL-10-Produktion durch proinflammatorische Zytokine wie z. B. TNF- α sowie durch Stressmediatoren wie Katecholamine oder Steroide. IL-10 ist ein wichtiges antiinflammatorisches Zytokin, welches die inflammatorische Reaktion in der frühen postoperativen Phase durch Modulation der Aktivität von TNF- α , IL-6, IL1- α und IL-1 β herunterreguliert. Es stimuliert die Freisetzung von IL-1RA, einem weiteren antiinflammatorisch wirkenden Zytokin [23, 60]. Darüber hinaus hemmt es die Expression von MHC-II-Molekülen auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC) und verhindert damit die Induktion und Aufrechterhaltung einer Antigen-spezifischen Immunantwort durch T-Zellen. IL-10 kommt somit eine wichtige Rolle bei der Regulation einer Immunantwort zu.

Erhöhte IL-10-Konzentrationen sprechen für eine systemische antiinflammatorische Reaktion, die primär entzündungsbedingt auftreten kann, wie z. B. bei septischen Patienten oder auch primär stressbedingt, wie z. B. bei Herzinfarktpatienten oder als postoperative Reaktion. Hohe IL-10-Spiegel wurden im Serum von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gefunden, auch scheinen erhöhte Werte mit der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) assoziiert zu sein [61].

Ein Anstieg der IL-10-Konzentration allein erlaubt jedoch keine Aussage über die aktuelle Immunkompetenz des Patienten. Zur Beantwortung dieser Fragestellung müssen weitere Parameter wie die monozytäre HLA-DR-Expression und die LPS-induzierte TNF- α -Produktion erfasst werden.

Auf den Prozess der Leberregeneration scheint IL-10 eine limitierende Wirkung zu haben [62]. Nach einer Leberteileresektion wird in den Kupffer-Sternzellen der Leber IL-10 produziert, wodurch die TNF- α -Synthese in der Leber supprimiert und hierdurch der Vorgang der Regeneration inhibiert wird [63].

1.5.3 Parameter zur Messung der Immunkompetenz

1.5.3.1 HLA-DR-Expression auf Monozyten

Die MHC II-Expression auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC) ist essenziell für die Initiierung einer T-Helferzell-Antwort und somit für die gesamte spezifische Immunreaktion. Dementsprechend unterliegt die MHC II-Expression auf APC und damit auch auf den peripheren Blutmonozyten einer stringenten Regulation. Zytokine, die insbesondere die zelluläre Immunantwort stimulieren, induzieren direkt oder indirekt

die monozytäre MHC II-Expression. Inhibierende Mediatoren, wie z. B. IL-10 hemmen sie dagegen. Auch immunsuppressive Medikamente wie z. B. Glucocorticoide können direkt oder indirekt (Inhibition der IFN- γ -Synthese, Induktion von suppressiven Mediatoren wie IL-10 oder TGF- β 1) die MHC II-Expression auf Monozyten verringern. In ähnlicher Weise ist auch die proinflammatorische Funktion der Monozyten reguliert. Aufgrund dieser komplexen Regulation durch immunmodulierende Mediatoren spiegelt die MHC II-Expression auf Monozyten gut den aktuellen Status der zellulären Immunkompetenz wider. Die Expression von HLA-DR, dem am stärksten exprimierten humanen MHC II-Molekül, wird als Parameter der Immunkompetenz genutzt. Eine starke Verminderung der monozytären HLA-DR-Expression ist ein Zeichen für einen global eingeschränkten Immunstatus. Man findet sie u. a. nach schweren Operationen (so auch nach Leberteilresektionen), Traumata, hochdosierter immunsuppressiver Therapie (z. B. Glucocorticoide) und bei systemischen Infektionen. Mit der flowzytometrischen Bestimmung der HLA-DR-Expression auf Monozyten besteht die Möglichkeit, die durch klinische Parameter nicht erfassbare Immundepression (man sieht nur die Komplikationen) schnell zu erkennen. Der Normbereich der monozytären HLA-DR-Expression liegt bei 15.000 bis 50.000 gebundener Antikörper pro Zelle (AK/ Zelle).

1.5.3.2 TNF- α nach LPS-Vollblutstimulation

Lipopolysaccharid (LPS), ein Bestandteil der äußeren Zellwand gram-negativer Bakterien, stimuliert Monozyten über CD 14 und den „Toll-like-receptor 4“, Zytokine, insbesondere TNF- α , IL-1 β und IL-10 zu sezernieren. Nach Inkubation des Patienten-vollblutes mit LPS in einem Zellkulturmedium über vier Stunden kann die TNF- α -Sekretion nach Zentrifugation gemessen werden und gibt Aufschluss über die Aktivierbarkeit der Monozyten bzw. die monozytäre Immunkompetenz des Patienten.

Die TNF- α -Normwerte nach einer Stimulation mit 500 pg LPS/ml liegen bei 300 bis 2000 pg/ml und werden mittels Immulite[®] gemessen. Es lassen sich zwei immunologische Phasen einer postoperativen inflammatorischen Reaktion unterscheiden: in der frühen Phase findet man eine überschießende Immunreaktion (Hyperinflammation) mit sehr hohen inflammatorischen Zytokinspiegeln im Blut. In der späteren Phase kommt es zu einer Immunsuppression (Immunparalyse), die sich v. a. darin äußert, dass die Monozyten eine verminderte Expression von HLA-DR und eine verminderte TNF- α -Bildung auf einen LPS-Stimulus hin aufweisen.

1.5.4 Weitere lösliche Mediatoren zur Beurteilung einer Entzündung/Infektion

1.5.4.1 Procalcitonin (PCT)

PCT ist ein Protein mit einer relativen Molekülmasse von etwa 13000, es besteht aus 116 Aminosäuren und ist identisch mit dem Prohormon von Calcitonin. Im Plasma zirkulierendes PCT ist sehr stabil, die Halbwertszeit (HWZ) beträgt in vivo etwa 25 bis 30 Stunden, Calcitonin dagegen hat eine HWZ von nur wenigen Minuten [64]. PCT wurde erstmals 1993 als ein neuer Parameter zur Beurteilung der Aktivität und Ausprägung bakterieller Infektionen beim Menschen beschrieben [65]. Erhöhte PCT-Plasmakonzentrationen werden jedoch auch nach Traumata, Verbrennungen und größeren operativen Eingriffen gefunden, obwohl keine begleitende bakterielle Infektion vorliegt. Bakterielle Endo- und Exotoxine stellen den Hauptstimulus für die Sekretion von PCT dar, aber auch Entzündungsmediatoren wie Zytokine, beispielsweise TNF- α , induzieren eine PCT-Freisetzung. PCT-Plasmaspiegel bis zu 0,5 ng/ml werden als normal angesehen, Konzentrationen zwischen 0,5 und 2,0 ng/ml gelten als repräsentativ für ein „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) ohne begleitende Infektionen, Werte über 2,0 ng/ml sprechen hingegen für ein SIRS als Folge einer bakteriellen Infektion [66]. Während ein Anstieg der PCT-Konzentration auf eine Erhöhung der Entzündungsaktivität hinweist, deutet ein Konzentrationsabfall auf ein Abklingen der Entzündungsaktivität hin und spricht für einen prognostisch günstigeren Verlauf.

PCT eignet sich aufgrund seiner mit APP verglichenen kurzen und im Gegensatz zu Zytokinen langen HWZ sehr gut für die Infektionsdiagnostik chirurgischer Patienten. Ein weiterer Vorteil ist das abrupte Abbrechen der PCT-Synthese nach Wegfall des Stimulus [67]. CRP dagegen ist ein unspezifischer Entzündungsparameter, der sowohl im Rahmen eines operativen Traumas als auch bei leichten Infektionen, viralen und nichtbakteriellen entzündlichen Erkrankungen sowie SIRS erhöht gefunden wird. Im Gegensatz hierzu kommt es zu regelhaften PCT-Anstiegen erst bei schweren allgemeinen Infektionen; bei lokalen oder leichteren Infektionen treten sie i. d. R. nicht auf. Bei schweren Infektionen und Sepsis erreichen die CRP-Werte sehr schnell die obere Grenze, so dass ein weiteres Ansteigen bei zunehmender Infektion nicht mehr zu beobachten ist. Die PCT-Konzentration steigt hingegen auch bei hohen Ausgangswerten bei erneuter Infektion weiter an [64].