

# Anästhesie und perioperative Immunfunktion

## Zusammenfassung

Das angeborene (unspezifische) und das erworbene (spezifische) Immunsystem sind unter den Defensiv- und Reparatursystemen des Körpers von zentraler Bedeutung. Schmerz, Streß, nekrotisches Gewebe und eindringende Mikroorganismen haben komplexe Einflüsse auf die Immunantwort des chirurgischen Patienten, die vielfach durch anästhesiologische Maßnahmen – bis weit in die postoperative Phase – moduliert wird. Beispiele hierfür sind die Transfusion von Blut- oder Blutprodukten, aber auch die perioperative Gabe von Dopamin oder Metoclopramid. Persistierender Schmerz geht im Tierexperiment mit Immuntoleranz, Infektanfälligkeit und Tumorprogression einher. Anästhetika beeinflussen dabei über eine Dämpfung der neurohumoralen Streßantwort, aber auch direkt durch Interaktion mit immunkompetenten Zellen die perioperative Funktion des Immunsystems. Eine adäquate Analgesie verbessert die Immunkompetenz des gestreßten Individuums, wobei insbesondere die peridurale und spinale Opioidanwendung günstige Effekte aufzuweisen scheinen. Einzelne Anästhetika wie Etomidat, Propofol oder Thiobarbiturate und auch die Opiode können darüber hinaus – zum Teil jedoch nur bei protrazierter Exposition oder in supraklinischen Konzentrationen – direkt verschiedene Funktionen immunkompetenter Effektorzellen wie Bakterizidie, Proliferation oder Zytokinantwort beeinflussen. Während klinische Studien auf eine Zunahme der Inzidenz nosokomialer Infektionen bei Barbituratsedierung neurochirurgischer Patienten hinweisen, liegen Befunde zum Einfluß des gewählten Anästhesieverfahrens auf die postoperative Inzidenz infektiöser Komplikationen oder eine Tumorprogression im Rahmen onkologischer Eingriffe derzeit nicht vor.

## Schlüsselwörter

Immunfunktion, perioperative Anästhesie, humorale Faktoren, zelluläre Systeme

Neben ausreichender Analgesie, Hypnose, Amnesie und Muskelerschlaffung gehört die Aufrechterhaltung der perioperativen Homöostase zu den wichtigsten Aufgaben der Anästhesiologie. Hierbei wurde bislang den Einflüssen des operativen Traumas und der Anästhetika auf verschiedene Organfunktionen, insbesondere die Hämodynamik und respiratorische Funktion, eine größere Aufmerksamkeit und Bedeutung zugemessen als perioperativen Veränderungen der Immunfunktion. Erst in den letzten Jahren sind die möglichen Einflüsse von Anästhetika und Anästhesieverfahren auf das Immunsystem und deren klinische Bedeutung zunehmend in das Blickfeld wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt.

Grundsätzlich können anästhesiologische und operative Maßnahmen auf vielen Ebenen das körpereigene Abwehrsystem beeinträchtigen. So sind Störungen der mechanischen und chemischen Schutzbarrieren der Körperoberfläche, gelegentlich auch unter dem Begriff des „primären Immunsystems“ zusammengefaßt, absehbare und unausweichliche Folgen des chirurgischen Eingriffs und anästhesiologischer Maßnahmen (Tabelle 1). Sehr viel schwerer einzuschätzen sind dagegen die perioperativen Einflüsse auf die humoralen und zellulären Komponenten des „sekundären Immunsystems“. Gerade dieses System kann aber, sei es durch Akti-

vierung oder Hemmung seiner Komponenten, bei (partieller) Aufhebung der äußeren Barriererefunktion zu postoperativen Komplikationen führen. Zahlreiche Pharmaka und bestimmte perioperative Maßnahmen können das Immunsystem nachhaltig beeinflussen.

## Organisation des Immunsystems

### Unspezifisches und spezifisches Immunsystem

Die Abwehr von Fremdmaterial und Mikroorganismen, die nach Überwindung der äußeren Schutzbarriere in die normalerweise sterilen Gewebe und die Blutbahn eingedrungen sind, erfolgt durch vielfältige humorale und zelluläre Faktoren. Diese Abwehrfaktoren können entweder dem angeborenen, unspezifischen Immunsystem oder dem erworbenen, adaptiven, spezifischen Immunsystem zugeordnet werden (Tabelle 2). Innerhalb der beiden Systeme, aber auch zwischen dem unspezifischen und spezifischen System bestehen vielfältige Vernetzungen und Überschneidungen, ebenso zwischen immunologischen und anderen homöostatischen Funktionen wie dem Endokriniem und der Blutgerinnung. Grundsätzlich führen eingedrungene Fremdkörper und Mikroorganismen zunächst sehr schnell zu einer Aktivierung des unspezifischen Immunsystems. Diese Aktivierung reicht jedoch für eine erfolgreiche Abwehr häufig

Dr. M. Bauer  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
der Universität des Saarlandes, Kirrberger Straße,  
D-66421 Homburg/Saar

M. Bauer · H. Rensing · T. Ziegenfuß

## Anaesthesia and perioperative immune function

### Abstract

Innate and acquired immunity plays a pivotal role in the host defense response. Pain, stress, necrotic tissue and invading microorganisms are known modulators of the complex immune response of patients undergoing major surgery. Anaesthesia itself or perioperative interventions of the anaesthesiologist may substantially alter the immune function with potential impact on the postoperative course. For instance, transfusion of allogenic blood and administration of dopamine or metoclopramide may interfere with immunity. Stress and pain are associated with immune tolerance, increased susceptibility to infection and tumor spreading in animal models. Thus, anaesthesia may – through modulation of the neurohumoral stress response – indirectly affect immunity of the surgical patient. In particular epidural anaesthesia and/or administration of epidural or spinal opioids seem to attenuate the stress response with beneficial effects on cellular and humoral immunity. In addition, anaesthetics, such as etomidate, propofol, or thiopentone and opioid analgesics may directly affect function of immune competent cells. However, these actions may only be apparent with high or supraclinical concentrations and/or long-term exposure. Regarding the latter, evidence suggests that long-term sedation using thiopentone in neurosurgical patients is paralleled by infectious complications in a dose-dependent manner. At present, no data are available regarding the significance of the observed alterations associated with various anaesthetic procedures of the incidence of postoperative complications associated with impaired immunity, such as infection or metastatic spreading in oncological surgery.

### Key words

immune function, perioperative, anaesthesia, humoral factors, cellular systems

nicht aus, so z.B. wenn die Beschaffenheit der bakteriellen Zelloberfläche das Komplementsystem (über den alternativen Weg) oder die Phagozyten nicht entsprechend aktiviert. In diesem Fall wird das angeborene Immunsystem durch das adaptive, antikörpervermittelte Immunsystem ergänzt. Antigen-spezifische Killerzellen und Antikörper, deren Aktivität bei wiederholtem Kontakt mit dem Antigen aufgrund der Ausbildung eines „immunologischen Gedächtnisses“ stark zunimmt, sind in der Lage, das Komplementsystem über den klassischen Weg zu aktivieren, Phagozyten zu stimulieren, bakterielle Toxine zu inaktivieren und Mikroorganismen, virusbefallene Zellen und Tumorzellen zu vernichten.

Die zentralen Zellen des adaptiven Immunsystems sind die Lymphozyten, insbesondere die T-Lymphozyten und die Immunglobulin-produzierenden B-Lymphozyten. Demgegenüber besteht die zelluläre Komponente des unspezifischen, angeborenen Immunsystems im wesentlichen aus den direkt zytotoxischen Natural Killer Cells (NKC) sowie den Monozyten/Makrophagen und Granulozyten als „professionellen“ Phagozyten. Diese können durch weitere zur Phagozytose befähigte Zellen wie Endothelzellen oder Hepatozyten unterstützt werden. Die Hepatozyten sind darüber hinaus die Produzenten der wichtigsten Komponenten des unspezifischen humoralen Abwehrsystems, insbesondere der meisten Faktoren des Komplementsystems sowie der Akutphaseproteine und des Fibronektins. Das wichtigste Bindeglied zwischen unspezifischem und spezifischem Im-

munsystem stellt die Antigenpräsentation durch Makrophagen dar.

### Monozyten/Makrophagen

Makrophagen nehmen im Rahmen der Immunantwort eine zentrale Stellung ein, da sie einerseits für das unspezifische zelluläre Immunsystem größte Bedeutung haben und andererseits die Schnittstelle zum spezifischen Immunsystem darstellen. Sie entstehen aus den myeloischen Stammzellen des Knochenmarks als den gemeinsamen Vorläuferzellen für Granulozyten und Makrophagen und gelangen zunächst als Monozyten in die Blutbahn, bis sie sich nach wenigen Tagen als ortsständige Makrophagen gewebetypisch ausdifferenzieren. Die Gesamtheit der Monozyten/Makrophagen (Mo/Ma) bildet das „mononukleäre phagozytierende System“ (MPS; ältere Bezeichnung: „retikuloendotheliales System“). Mo/Ma können durch bakterielle Toxine über Oberflächenrezeptoren aktiviert werden. Der am besten charakterisierte Rezeptor ist CD14 (CD=„cluster of differentiation“; internationale einheitliche Nomenklatur für Zelloberflächenmarker), der eine wesentliche Rolle in der Endotoxin-vermittelten Zytokinantwort spielt. Die wichtigsten Funktionen der Mo/Ma bestehen in der direkten (unspezifischen) Abtötung von Mikroorganismen und Tumorzellen sowie in der Unterstützung des spezifischen lymphozytären Immunsystems durch Antigenpräsentation und kostimulatorische Zytokinproduktion. Neben den Monozyten kommt den Granulozyten oder „Mikrophagen“ als

Tabelle 1

### Einflüsse perioperativer Maßnahmen auf die Barrierefunktionen des Patienten

Maßnahme	Auswirkung	Mögliche Folgen
Operative Inzision	Störung der Hautintegrität	Wundinfektion
Gefäßpunktion, Venen-, Arterienkatheter	Störung der Hautintegrität Intimaläsion	Kathetersepsis Thrombophlebitis
Blasenkatheterisierung	Störung der Schleimhautfunktion	Harnwegsinfektion Urosepsis
Endotracheale Intubation	Störung der mukoziliären Clearance Schleimhautläsion	Atemwegsinfektion Pneumonie
Magensonde	Funktionsstörung des unteren Ösophagussphinkters	Regurgitation (neben der Sonde) Aspiration

Tabelle 2  
Komponenten des Immunsystems (Auswahl und Überblick)

	Unspezifisches Immunsystem	Spezifisches Immunsystem
Humorale Komponenten	Komplement (alternativer Weg) Lysozym Akut-Phase-Proteine (CRP) Fibronektin	Komplement (klassischer Weg) Immunglobuline (Produkte der B-Lymphozyten)
Zelluläre Komponenten	Monozyten/Makrophagen (Mo/Ma) Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PMNL) Natural killer cells (NKC) Endothelzellen	T-Lymphozyten

professionellen Phagozyten eine wichtige Aufgabe im Rahmen der Entzündungsreaktion zu.

### Granulozyten

Granulozyten werden auch als polymorphkernige neutrophile Leukozyten (PMNL) bezeichnet. Sie wandern noch vor den Monozyten auf chemotaktische Reize hin ins entzündete Gewebe. Die Keimabtötung durch die PMNL erfolgt u.a. durch reaktive Metabolite der alkalischen Granulozytenphosphatase und Myeloperoxidase. Die PMNL gehen dabei zugrunde und können ihrerseits von Mo/Ma phagozytiert werden. Zudem setzen aktivierte PMNL eine Vielzahl inflammatorischer Mediatoren aus der Gruppe der Lipidmediatoren (Prostaglandine, Leukotriene) und Proteasen frei. Hierdurch können sie einerseits zum Gelingen der (lokalen) Immunantwort auf die exogene Noxe beitragen, andererseits aber durch eine übermäßige systemische Freisetzung inflammatorischer Mediatoren nach Stimulation im Rahmen einer Sepsis oder eines Ischämie-Reperfusionssyndroms bzw. grundsätzlich eines „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) zu Organschäden führen, vor allem zur Entwicklung eines ARDS [62]. Voraussetzung für die Extravasation der PMNL ist die vorherige Adhäsion am Endothel, vermittelt über Interaktionen zwischen spezifischen Oberflächenrezeptoren auf Leukozyten und Endothelzellen. Die Gefäßendothelzellen exprimieren nach Aktivierung (beispielsweise durch inflammatorische Zytokine im Rahmen einer Entzündungsreaktion)

P-Selektin und später E-Selektin, die mit L-Selektin auf der PMNL-Oberfläche interagieren und eine Verlangsamung der Leukozytenbewegung und ein sog. „slow rolling“ des PMNL auf dem Endothel bewirken. Die PMNL exprimieren daraufhin unter Abstreifen („shedding“) der Selektine sog. Integrine (z.B. CD11b/CD18), die mit dem endothelial exprimierten „Intercellular adhesion molecule“ (ICAM)-1 eine feste Adhäsion bilden, in deren Folge die Extravasation des Granulozyten erfolgen kann. Eine Hemmung der Leukozyten-Endothel-Interaktion wird auf verschiedenen Ebenen durch kolloidale Plasmaersatzmittel wie Dextran und HAES bewirkt, jedoch nicht durch Gelatine.

### Natural Killer Cells

Natural killer cells sind morphologisch den Lymphozyten ähnliche Zellen mit einer spontanen zytolytischen Aktivität. Die Zytolyse ist weder antigenspezifisch (wie bei den ebenfalls als „Killerzellen“ bezeichnete Tc-Zellen) noch antikörperabhängig (wie bei den ebenfalls als „Killerzellen“ bezeichneten Null-Zellen), sondern kann nach Kontakt mit der Zielzelle sofort erfolgen. NKC können durch  $\gamma$ -Interferon ( $\gamma$ -IFN) und Interleukin (IL)-2 aktiviert werden und selbst  $\gamma$ -IFN produzieren. NKC vermitteln somit eine unspezifische zelluläre Immunität und unterstützen die  $\gamma$ -IFN sensible Immunantwort. Klinisch scheinen NKC vor allem für die Tumorabwehr („tumor surveillance“) und die frühe Infektionsabwehr von Bedeutung zu sein.

### Phagozytose

Makrophagen und Granulozyten sind in der Lage, partikuläres Fremdmaterial und Mikroorganismen aufzunehmen, abzutöten und zu verdauen. Die Phagozytose (im weiteren Sinne) erfolgt in 4 Schritten:

1. Anlockung der Makrophagen an den Ort der Entzündung (*Chemotaxis*). Die Chemotaxis kann durch zahlreiche exogene oder endogene chemotaktische Stoffe erfolgen. Hierzu gehören u.a. bakterielle Bestandteile, Zytokine und Komplementkomponenten wie C5a.
2. Anheftung des zu phagozytierenden Materials an die Zelloberfläche (*Adhärenz*). Die unspezifische Adhärenz von Makrophagen an Mikroorganismen ist auch ohne Mitwirkung anderer Komponenten des Immunsystems möglich, wird durch eine relativ hydrophobe Bakterienoberfläche erleichtert und stellt eine wichtige Komponente der angeborenen Immunität dar. Die Adhärenz wird jedoch erheblich verstärkt, wenn die Bakterien bereits mit IgG-Antikörpern und Komplementfaktoren (C3b) beschichtet sind, die an korrespondierende Rezeptoren auf der Mo/Ma-Oberfläche binden (sog. „Immunadhärenz“).
3. Aufnahme in die Zelle (*Ingestion* oder *Phagozytose* im engeren Sinne). Nach der Ingestion befindet sich der Mikroorganismus in einer Vakuole, die als „Phagosom“ bezeichnet wird.
4. Intrazelluläre Zerstörung bzw. Abtötung (*Digestion*). Die intrazelluläre Keimabtötung und Verdauung erfolgt, nach Entstehung des sog. „Phagolysosoms“ aus der Verschmelzung der Phagosomen mit Lysosomen, schließlich durch sauerstoffunabhängige, enzymatische Mechanismen (u.a. Lysozym) und eine sauerstoffabhängige mikrobizide Aktivität. Diese entfaltet sich im Phagolysosom durch membrangebundene Reduktion des Sauerstoffs zu Superoxid, aus dem durch weitere Reaktionen zytotoxisch wirkende „aktivierte Sauerstoffspezies“ wie Hydroxylradikale und Wasserstoffperoxid entstehen.

Die intrazelluläre Abtötungsaktivität der Makrophagen lässt sich durch mikrobielle Produkte, antigenspezifische Stimulati-

on durch T-Zellen und Zytokine wie Interleukin (IL)-1, TNF- $\alpha$  und  $\gamma$ -IFN steigern. Ist aber die Produktion aktivierter Sauerstoffspezies beeinträchtigt, wie z.B. bei Patienten mit chronischen granulomatösen Erkrankungen, so besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen durch Bakterien (z.B. Staphylokokken). Weiterhin können Pharmaka, die die Produktion makrophagenaktivierender Zytokine hemmen (z.B. Pentoxiphyllin oder  $\beta$ -agonistische Katecholamine) die zytotoxische Aktivität beeinträchtigen. Ob die Speicherung kolloidaler Volumenersatzmittel wie Hydroxyethylstärke im MPS für die perioperative Immunfunktion von Bedeutung ist, kann derzeit nicht beurteilt werden [28].

### Opsonierung, Fibronektin und C-reaktives Protein

#### Opsonierung

Die Förderung der Phagozytose durch Faktoren, die selbst keinen direkten Einfluß auf die phagozytierten Partikel nehmen, wird als Opsonierung bezeichnet. Eine intakte Infektabwehr ist ganz wesentlich auf die Opsonierung angewiesen; von Bedeutung ist vor allem die Erleichterung der bakteriellen Phagozytose durch IgG und Komplementfaktor C3b. Neben diesen Faktoren sind weitere, unspezifische Opsonine bekannt, z.B. Fibronektin und das C-reaktive Protein (CRP).

#### Fibronektin

Die Substanz wird von zahlreichen Zelltypen synthetisiert, u.a. von Fibroblasten, Hepatozyten und Endothelzellen, und kommt zellgebunden oder löslich vor. Nach Trauma und Verbrennung wurden verminderte Fibronektinkonzentrationen beobachtet und mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit, Sepsis und Organversagen in ursächlichen Zusammenhang gebracht. Da Fibronektin weiterhin stark an Gelatine bindet, führt die Zufuhr von Plasmaersatzmitteln auf Gelatinebasis zu einer Abnahme der freien Fibronektin-Plasmakonzentration. Somit könnten durch Gelatineinfusionen die durch ein operatives Trauma möglicherweise ohnehin erniedrigten Fibronektinkonzentrationen noch weiter vermindert werden. Ob hierdurch eine klinisch rele-

vante Immunsuppression erfolgt, ist jedoch fraglich, zumal die therapeutische Fibronektinsubstitution bei Intensivpatienten keine signifikant positiven Ergebnisse erbrachte [17].

#### C-reaktives Protein

CRP ist das Markerprotein der Akutphasereaktion. Es wird, wie andere Akutphaseproteine, nach Stimulation durch proinflammatorische Zytokine, v.a. IL-6, in den Hepatozyten synthetisiert. Seine Plasmakonzentration steigt 18–24 h nach Beginn des entzündlichen Prozesses erheblich an (bis zum Faktor 1000). CRP wird u.a. an Strukturen der Bakterienoberfläche gebunden (es hat

seinen Namen aufgrund seiner Affinität zum C-Polysaccharid der Pneumokokken). CRP aktiviert, in Verbindung mit dem Bakterium, das Komplementsystem und führt zur Opsonierung durch C3b [34, 52].

#### Komplement

Komplement besteht aus mehr als 20 Einzelfaktoren und macht insgesamt etwa 4% der Plasmaproteine aus. Die vorwiegend in der Leber als inaktive Präkursoren synthetisierten Komplementkomponenten werden im Rahmen der Immunantwort kaskadenartig aktiviert. Ausgelöst wird die Aktivierung entweder durch Immunglobuline und

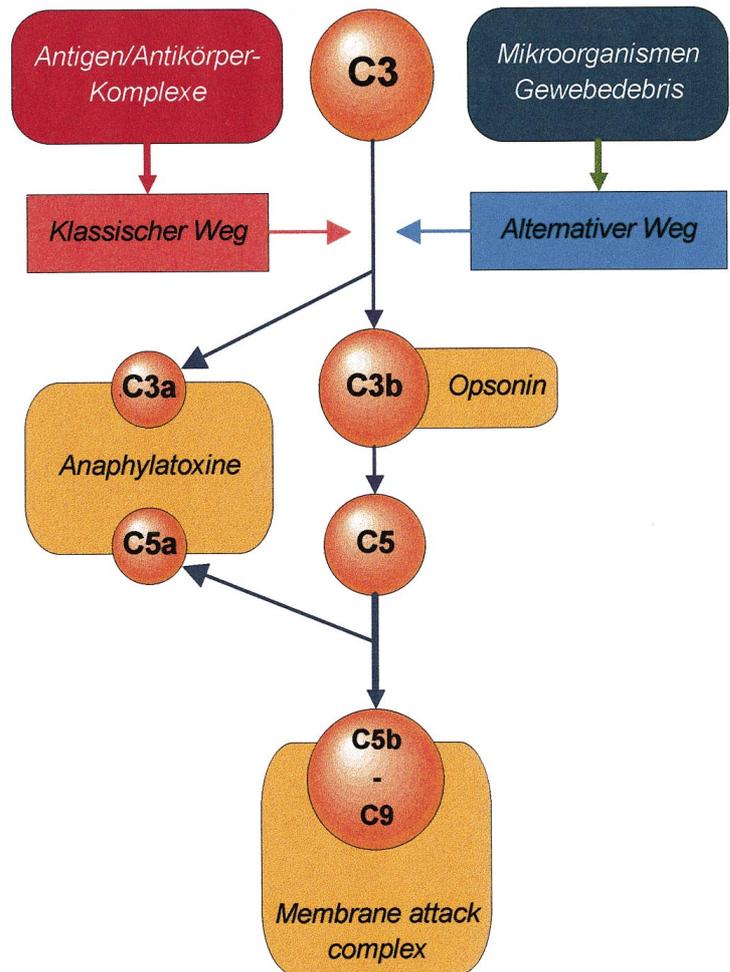


Abb. 1 ▲ Schematischer Überblick über das Komplement-System: Antigen-Antikörperkomplexe aktivieren die Komplementkaskade über den klassischen Weg ausgehend von C1. Die Aktivierung von C3 führt einerseits zur Abspaltung eines kleineren Fragmentes C3a, das zusammen mit C5a sog. Anaphylatoxine bildet, und andererseits zu C3b, das selbst als Opsonin wirkt und zudem die Aktivierung von C5 zur Bildung des sog. „membrane attack complex“ einleitet. Dieser besteht aus einem Komplex der Faktoren C5b, C6, C7, C8 und C9 und entfaltet an der Zielzelle lytische Aktivität. Alternativ kann die Komplementkaskade auch ohne Antigen-Antikörperkomplex auf der Ebene von C3 aktiviert werden

somit „spezifisch“ über den „klassischen“ Weg oder im Rahmen einer unspezifischen Immunantwort über den später entdeckten und deswegen als „alternativ“ bezeichneten Weg (Abb. 1). Die Terminologie des Komplementsystems ist historisch gewachsen und nach heutiger Kenntnis der Aktivierungsabläufe recht unlogisch, denn die klassische Reaktion läuft im Wesentlichen in folgender (vereinfachter) Reihenfolge ab:  $C1q \rightarrow C1r \rightarrow C1s \rightarrow C4 \rightarrow C2 \rightarrow C3 \rightarrow C5 \rightarrow C6 \rightarrow C7 \rightarrow C8 \rightarrow C9$ , und die alternative Reaktion in der Reihenfolge  $C3 \rightarrow B \rightarrow D \rightarrow P \rightarrow C3 \rightarrow C5 \rightarrow C6 \rightarrow C7 \rightarrow C8 \rightarrow C9$  (die Klammer soll eine positive *Feed-back*-Schleife zur Spaltung von  $C3$  andeuten). Die Spaltprodukte der Komplementproteine werden mit Kleinbuchstaben in alphabetischer Reihenfolge bezeichnet, wobei „a“ meist das kleinere und „b“ das größere Fragment bezeichnet; enzymatisch aktive Komplementfaktoren und -faktorenkomplexe werden durch Überstreichung von den inaktiven Formen unterschieden (z.B. bezeichnet  $C423b$  den phagozytosefördernden aktiven Komplex der Komplementfaktoren  $C4$ ,  $C2$  und  $C3b$ ).

Die wichtigsten physiologischen Aktivitäten des Komplementsystems bestehen in der direkten Aktivierung der Makrophagen und PMNL, in der Opsonierung von Bakterien (durch  $C3b$ ) sowie in der direkten Zytolyse durch den sog. „membrane attack complex“  $C5b-C9$ . Daneben kann die Komplementaktivierung zur Mastzelldegranulation und Histaminfreisetzung etwa im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion beitragen (v.a. durch die sog. Anaphylatoxine  $C3a-C5a$ ). Zudem kann sie über eine Erhöhung der mikrovaskulären Permeabilität eine lokale Entzündungsreaktion unterstützen oder aber systemisch die Entwicklung eines Organversagens durch interstitielle Ödembildung begünstigen. Das Komplementsystem ist darüber hinaus eng mit dem Kinin- und Blutgerinnungssystem vernetzt.

Die Aktivierungskaskade des Komplementsystems wird durch verschiedene Komplement-Regulatorproteine moduliert, von denen der  $C1$ -Esterase-Inhibitor ( $C1$ -Inh) klinisch am bedeutendsten ist. Angeborener  $C1$ -Inh-Mangel disponiert zum lebensbedrohlichen Quincke-Ödem. Durch Trauma und Sepsis kann es ebenfalls zur Abnahme

der  $C1$ -Inh-Konzentration kommen und somit zu einer überschießenden und möglicherweise letztlich direkt oder indirekt organschädigenden Wirkung. Ob eine Substitution mit  $C1$ -Inh dabei therapeutische Bedeutung hat, muß derzeit offen bleiben [19].

### Expression von Oberflächenmolekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes

Die Immunantwort ist eng mit der Expression von Oberflächenmolekülen verbunden, die vom sog. „Major Histocompatibility Complex“ (MHC) kodiert werden. Dieser Komplex umfaßt Genregionen, deren Produkte (MHC-Moleküle) eine wesentliche Bedeutung für die Unterscheidung körpereigener und fremder Antigene haben. Der MHC des Menschen ist der HLA-Gen-Komplex auf Chromosom 6 (HLA=human leukocyte locus A system), bestehend aus einer Vielzahl eng gekoppelter Chromosomenregionen („HLA-loci“, die Bezeichnungen MHC und HLA werden beim Menschen synonym verwendet). Mehrere MHC-Molekül-Klassen werden unterschieden.

- *MHC-Moleküle der Klasse I* bestehen aus einer in der Membran verankerten Proteinkette, die HLA-A, HLA-B und HLA-C Genloci repräsentieren. Sie befinden sich auf fast allen Körperzellen. Zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse I werden Antigene (insbesondere endogene, d.h. in der Zelle synthetisierte, zelleigene oder virale Antigene) präsentiert, die als MHC-Klasse-I-Antigen-Komplex von zytotoxischen T-Zellen ( $T_c$ ) erkannt werden können. MHC-Moleküle der Klasse I haben somit eine entscheidende Bedeutung in der Immunabwehr gegen virusbefallene Zellen und gegen Tumorzellen sowie für die Transplantatabstoßung; über eine Interaktion mit  $T_c$ -Zellen vermitteln sie die lytische Phase innerhalb der Immunantwort.
- *MHC-Klasse-II-Moleküle* bestehen demgegenüber aus 2 Proteinketten und repräsentieren die HLA-D Genloci (HLA-DQ, HLA-DP und HLA-DR). Sie werden nur von Zellen exprimiert, die zur Antigenpräsentation befähigt sind (v.a. Monozyten und dendritische Zellen). Zusammen

mit MHC-Molekülen der Klasse II werden Antigene (insbesondere exogene, d.h. phagozytierte und intrazellulär aufbereitete Antigene) präsentiert, die als MHC-Klasse-II-Antigen-Komplex von T-Helfer-Zellen ( $T_h$ ) erkannt werden können. Aufgrund der zentralen Stellung der  $T_h$ -Zellen für die Immunabwehr gegenüber Tumorzellen und fast allen Infektionen ist die MHC-Klasse II-Expression für die Immunkompetenz von entscheidender Bedeutung. Eine verminderte HLA-DR-Expression gilt als Marker für die Deaktivierung der Monozyten/Makrophagen [72].

- *MHC-Klasse III-Genloci* kodieren u.a. die  $C2$ -,  $C4$ - und B-Komponenten des Komplementsystems.

HLA-Moleküle zeichnen sich durch einen ausgesprochenen Polymorphismus aus und fungieren im Rahmen von Transplantationen als Histokompatibilitätsantigene, deren Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger wesentlich die Überlebensrate des Transplantats beeinflusst (insbesondere die MHC-Moleküle der HLA-B- und HLA-DR-Genloci). Man geht davon aus, daß auch die meisten febrilen, nicht-hämolytischen Reaktionen auf eine autologe Bluttransfusion (die als Sonderform einer Organtransplantation angesehen werden kann) auf einer HLA-Inkompatibilität zwischen Empfänger und Spenderblut beruhen.

### Antigenpräsentation

Neben der Abtötung phagozytierter Mikroorganismen sind Makrophagen wesentlich für die Initiierung der spezifischen Immunantwort verantwortlich. Antigene allein können hingegen die Lymphozyten nicht aktivieren. Sie müssen vielmehr den Lymphozyten zunächst auf der Oberfläche von Zellen angeboten werden. Hierzu sind vor allem  $Mo/Ma$  in der Lage, aber auch andere „Antigen-präsentierende Zellen“ (APC) wie die dendritischen Zellen der Haut sowie B-Lymphozyten. Auch Endothelzellen sind unter dem Einfluß stimulierender Zytokine wie TNF und  $\gamma$ -IFN zur Antigenpräsentation befähigt. Die Antigenerkennung durch die Lymphozyten ist dabei an die gleichzeitige Expression eines MHC-Klasse-II-Moleküls gebun-

den. Nach der Phagozytose wird das Antigen intrazellulär aufbereitet („antigen-processing“). Antigen oder (bei großen Antigenen) Teile des Antigens werden anschließend auf der Zelloberfläche zusammen mit einem MHC-Klasse-II-Molekül exprimiert. Naive T-Helferzellen, d.h. T-Zellen, die noch keinen Kontakt zu einer antigenpräsentierenden Zelle hatten), binden über Oberflächenrezeptoren an diesen Antigen-MHC-Klasse-II-Komplex. Dies führt, unter Regulation durch weitere Rezeptorligandenpaare, zur Proliferation und Aktivierung der T-Helferzellen. Die Aktivierung wiederum bewirkt über die Produktion verschiedener kostimulatorischer Zytokine bei B-Lymphozyten eine Antikörperbildung. Andere Effektorzellen wie die zytotoxischen T-Zellen (Tc), Makrophagen, Granulozyten und Endothelzellen werden moduliert.

Eine Aktivierung der B-Zellen kann zwar, auch in Abwesenheit von T-Zellen, durch direkte Interaktion von B-Zell-Oberflächenrezeptoren mit dem Antigen-MHC-II-Komplex erfolgen; jedoch sind für die volle Entwicklung und optimale Funktion der B-Zellen immer T-Zellen erforderlich. Äußere medikamentöse oder nicht-medikamentöse Einflüsse, die auch nur einen der 3 Faktoren, und zwar das „antigen processing“, die MHC-II-Expression oder die Th-Zell-Funktion beeinträchtigen, können auf diese Weise zu einer erheblichen Schwächung der Immunkompetenz des Organismus beitragen.

## Zytokine

Die Kommunikation zwischen den verschiedenen Zellen des Immunsystems sowie die Dauer und Intensität einer Immunantwort wird entscheidend durch die Produktion, Ausschüttung und Wirkung einer Vielzahl von Zytokinen bestimmt. Die Zytokine sind pluripotente Polypeptide bzw. kleine Proteine, die von immunkompetenten Zellen auf bestimmte Reize hin produziert und sezerniert werden. Sie entfalten ihre Wirkung durch Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren. Einige Zytokine haben vorwiegend entzündungsverstärkende Eigenschaften (sog. proinflammatorische Zytokine wie TNF, IL-1 und IL-8), bei anderen überwiegen entzündungshemmende Wirkungen (sog. antiinflammatorische Zytokine wie IL-

10). Eine strenge Einteilung in pro- oder antiinflammatorische Zytokine ist allerdings nicht möglich [55]. In Tabelle 3 sind die wichtigsten derzeit bekannten Zytokine sowie ihre Produktionsorte und ihre Hauptwirkungen zusammengestellt.

Zytokine werden gewöhnlich nicht in nennenswertem Ausmaß intrazellulär gespeichert, sondern bei Bedarf neu synthetisiert. Dabei führt der extrazelluläre Stimulus über eine offenbar cAMP-abhängige intrazelluläre Signaltransduktion zur Aktivierung oder Hemmung transkriptionaler Regulationsfaktoren, die zur Transkription, Translation und schließlich Exkretion des Zytokins führen [1]. Der in diesem Zusammenhang am besten untersuchte Transkriptionsfaktor ist „Nuclear Factor- $\kappa$ B“ (NF $\kappa$ B), dessen Aktivierung im Makrophagen beispielsweise durch intrazelluläre reaktive Sauerstoffspezies ausgelöst wird und zur Produktion multipler Zytokine wie z.B. TNF, IL-6 und IL-8 führt. Die erhöhte intrazelluläre Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies kann dabei extrazellulären Ursprungs sein (z.B. im Rahmen eines Ischämie/Reperfusionssyndroms) oder intrazellulär nach Rezeptorstimulation der Zelle erfolgen. Letzteres ist beispielsweise der Fall nach Stimulation des CD14-Rezeptors durch den LPS/LBP-Komplex (LBP=lipopolysaccharid binding protein) oder nach Stimulation des Komplementrezeptors CR3 durch Komplementfaktoren.

### Beeinflussung der Zytokinproduktion

Eine – meist unbeabsichtigte – medikamentöse Beeinflussung der Zytokinproduktion und -freisetzung kann somit auf verschiedenen Ebenen erfolgen:

- **Blockade von Oberflächenrezeptoren.** Die Gabe LPS-bindender Substanzen kann beispielsweise im Rahmen einer Gram-negativen Sepsis die Bildung von LPS/LBP-Komplexen mit nachfolgender Makrophagenaktivierung über den CD14-Rezeptor vermindern. Ursprünglich bei Polymyxin beobachtet, besitzen auch Aminoglykoside Endotoxin-bindende Eigenschaften. Andere Antibiotika, z.B. einige Cephalosporine, erhöhen bei Gram-negativer Sepsis die Endotoxinfreisetzung im Rahmen der Bakterizidie deutlich und führen

somit indirekt zu einer verstärkten CD14-Stimulation und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF. Relativ inert (d.h. weder relevante Endotoxinbindung noch Freisetzung) verhält sich dagegen z.B. Imipenem [16].

- **Hemmung der Transkription.** Die intrazelluläre cAMP-Konzentration korreliert mit der transkriptionalen Regulation des TNF-Gens. Zur intrazellulären cAMP-Akkumulation kommt es durch Phosphodiesterase-Hemmer wie Pentoxifyllin und Enoximon sowie durch  $\beta$ -Rezeptoragonisten wie Dobutamin. Pentoxifyllin kann in hohen Dosen in vitro die TNF-Produktion in peripheren monozytären Blutzellen fast vollständig supprimieren [39, 77]; zugleich supprimiert es aber auch nahezu vollständig das antiinflammatorische IL-10, wohingegen der hemmende Einfluß auf IL-6 nur mäßig ausgeprägt ist. Sehr komplex ist der Einfluß von Zyklooxygenase-(COX)-Inhibitoren wie Ibuprofen oder Indomethacin. Prostaglandin (Pg) E<sub>2</sub>, ein Produkt der COX, ist eine der stärksten immunsuppressiv wirkenden endogenen Substanzen und hemmt die Akkumulation der TNF mRNA bei simultaner Inkubation mononukleärer Zellen mit LPS. Die indomethacinvermittelte Hemmung der PGE<sub>2</sub>-Biosynthese steigert bei zeitgleicher Gabe in vitro erwartungsgemäß die TNF-Antwort auf LPS. Wird Indomethacin jedoch vor LPS zugeführt, so tritt der gegenteilige Effekt ein: die TNF-Synthese wird gehemmt. Erschwert wird die klinische Interpretation dieser Wirkungen dadurch, daß Fieber offenbar selbst einen inhibitorischen Effekt auf die TNF-Freisetzung hat [70]. Möglicherweise wird daher der physiologische Regelmechanismus (TNF-Synthese $\uparrow$ ⇒Fieber $\uparrow$ ⇒TNF-Synthese $\downarrow$ ) durch fiebersenkende Analgetika ungünstig beeinflusst.
- **Hemmung der Translation.** Glukokortikoide haben eine ausgeprägte (primär translational lokalisierte) TNF-inhibierende Wirkung.

### Lymphozyten und Null-Zellen

Lymphozyten repräsentieren die Zellen der spezifischen Immunabwehr. Sie umfassen 20–50% der zirkulierenden Leu-

Tabelle 3  
Wirkungen und Syntheseorte der wichtigsten Zytokine

	Syntheseort	Wirkung
Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Monozyten Makrophagen B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, NK Zellen, Neutrophile Granulozyten, Mastzellen, Endothelzellen, Keratinozyten, Astrozyten, Mikrogliazellen, glatte Muskelzellen, Fibroblasten	Fieber, HZV $\uparrow$ , SVR $\downarrow$ , Tachykardie, Induktion von Adhäsionsmolekülen, Lymphozytopenie, Monozytopenie, Aktivierung und Erhöhung der zirkulierenden Zahl neutrophiler Granulozyten, Gerinnungsaktivierung, Schlafinduktion, Induktion der Akut-Phase-Reaktion, Induktion der endokrinen Streßantwort (CRH $\uparrow$ ), Glykogenolyse, Hemmung der Lipoproteinlipase, Apoptose, Induktion der distalen „Zytokinkaskade“
Interleukin-1 (IL-1)	Monozyten Makrophagen B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, NK Zellen, Neutrophile Granulozyten, Endothelzellen, Keratinozyten, Astrozyten, Mikrogliazellen, glatte Muskelzellen, Fibroblasten	Fieber, Granulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie Induktion der Akutphasenreaktion, CSF-Induktion, Gerinnungsaktivierung, Schlafinduktion Induktion von Adhäsionsmolekülen Induktion der distalen „Zytokinkaskade“
IL-2	T-Lymphozyten	Wachstum, Differenzierung und Aktivierung von T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, NK Zellen, LAK Zellen, Monozyten, Makrophagen, Oligodendrozyten
IL-4	T-Lymphozyten, Mastzellen	Aktivierung und Differenzierung von B-Lymphozyten, führt speziell zur Produktion von IgG1 und IgE. T-Lymphozyten, Wachstums- und Aktivierungsfaktor. Induktion der MHC-II-Expression und Hemmung der Cytokinproduktion von Makrophagen
IL-6	Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Hepatozyten, Fibroblasten, Keratinozyten	Induktion der Akutphasenreaktion, Hämatopoese, Differenzierung von B-Lymphozyten, Regulation der B- und T-Lymphozytenfunktion Synergistische Wirkung mit TNF- $\alpha$ , IL-1, Freisetzung von sTNFR und IL-1ra, Hemmung der TNF- $\alpha$ Genexpression
IL-8	Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, T-Lymphozyten, Hepatozyten, Fibroblasten, Chondrozyten	Chemotaxis und Neutrophilenaktivierung Angiogenese
Lösliche TNF Rezeptoren (sTNFR)	„Abstreifen“ von Oberflächenrezeptoren	Kompetitiver Inhibitor, TNF- $\alpha$ Antagonismus ubiquitär unter physiologischen Bedingungen nachweisbar
IL-1ra	Monozyten Makrophagen B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, NK Zellen, Neutrophile Granulozyten, Endothelzellen, Keratinozyten, Astrozyten, Mikrogliazellen, glatte Muskelzellen, Fibroblasten	Kompetitiver Inhibitor, IL-1 Antagonismus
IL-10	Monozyten, Makrophagen Keratinozyten, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten	HLA-DR Expression $\downarrow$ , TNF- $\alpha$ $\downarrow$ , IL-1 $\downarrow$ , IL-8 $\downarrow$ , PGE <sub>2</sub> $\downarrow$ , verminderte Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, Aktivierung des Wachstums und der Differenzierung von B-Lymphozyten
transformierender Wachstumsfaktor- $\beta$ (TGF- $\beta$ )	Monozyten, T-Lymphozyten Chondrozyten	Hemmung der Immun- und Hämatopoese-funktionen Stimulation des Bindegewebswachstums und der Kollagenformierung
$\gamma$ -Interferon ( $\gamma$ -IFN)	T <sub>H</sub> -Lymphozyten, NK Zellen	Regulation der Immunantwort und der Inflammation, z.B. Restitution der TNF- $\alpha$ Antwort, HLA-DR $\uparrow$ Antiproliferative und antivirale Wirkung
Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)	T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen Endothelzellen, Fibroblasten	Stimulation der Granulozytopoese, Immunkompetenz

kozyten. Ihre Entwicklung, Reifung und Prägung findet in den sog. „primären lymphatischen Organen“ (Knochenmark und Thymus, pränatal auch Leber) statt. Ein Teil der lymphoiden Vorläuferzellen des Knochenmarks differenziert zu B-Lymphozyten, ein anderer, Thymus-vermittelt, zu T-Lymphozyten. Reife Lymphozyten halten sich entweder in der Blutbahn oder in sog. „sekundären lymphatischen Organen“ (Lymphknoten, Milz oder in organassoziierten lymphatischen Geweben der Mukosa) auf. Nach Antigenkontakt und Kostimulation durch Zytokine differenzieren sich sowohl Zellen der T- als auch der B-Reihe einerseits in langlebige Gedächtniszellen („memory-cells“), verantwortlich für die erheblich beschleunigte spezifische Immunantwort nach repetitivem Antigenkontakt, andererseits in Effektorzellen der spezifischen zellulären Immunität (T-Reihe) bzw. in antikörperproduzierende Plasmazellen als Ursprungszellen der spezifischen humoralen Immunität (B-Reihe). Neben den T- und B-Lymphozyten gibt es eine weitere Lymphozytenpopulation, deren Zellen als „Null-Zellen“ oder „Non-T-, Non-B-Zellen“ bezeichnet werden und etwa 20% der zirkulierenden Lymphozyten ausmachen. Sie besitzen keine Oberflächenantigenrezeptoren, also weder den für die T-Zellen typischen T-Zell-Antigen-Rezeptor (TCR), noch die für B-Zellen typischen Immunglobuline. Hingegen exprimieren sie Fc-Rezeptoren, die sie zur Interaktion mit dem Fc-Anteil eines Immunglobulins und somit zur Abtötung einer IgG-beschichteten Zielzelle befähigt (sog. „antibody dependent cell-mediated cytotoxicity“; ADCC). Daher werden die Null-Zellen auch „Killer-Zellen“ genannt. Null-Zellen können durch IL-2 aktiviert werden und selbst inflammatorische Zytokine wie  $\gamma$ -IFN bilden. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Zytolyse tumor- oder virustragender Zellen.

### Lymphozyten

Die T-Zellen machen etwa 70% der zirkulierenden Lymphozyten aus. Die wesentlichen Funktionen der T-Zellen liegen, neben der Schaffung eines langdauernden immunologischen Gedächtnisses, in der direkten Abtötung von Zellen sowie in der Produktion kostimulatorischer Zytokine, durch die anderen Lymphozyten und sonstige Im-

munozyten aktiviert oder supprimiert werden. Die Identifizierung und Unterteilung der T-Zellen erfolgt derzeit über Oberflächenmarker und über die von den jeweiligen Zellen produzierten Zytokine (Abb. 2).

- Alle T-Zellen exprimieren den als entscheidenden T-Zell-Marker geltenden TCR zusammen mit CD3.
- T-Zellen mit zusätzlicher CD4-Expression werden als T-Helferzellen (Th) bzw. einfach als CD4+- oder T4-Zellen bezeichnet.
- T-Zellen mit zusätzlicher CD8-Expression werden als T-cytotoxic-Zellen (Tc) bzw. CD8+- oder T8-Zellen bezeichnet (früher wurden einige CD8+-Zellen als T-suppressor-Zellen

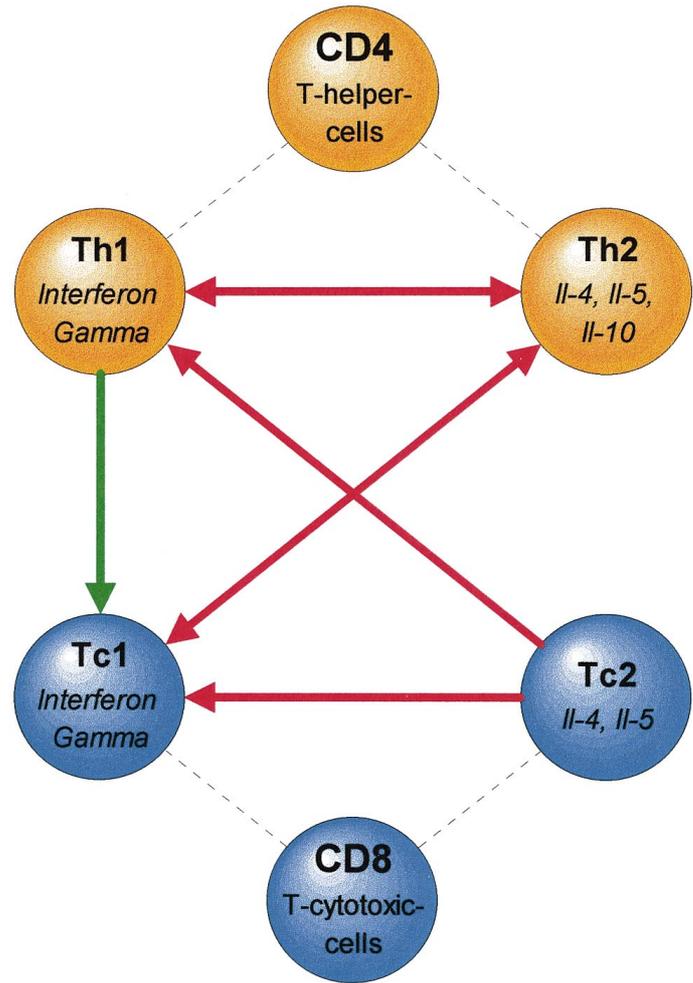


Abb. 2 ▲ T-Zell-Subpopulationen und ihre gegenseitige Beeinflussung: Rote Pfeile: Inhibition; Grüner Pfeil: Stimulation. T-Zellen mit dem CD4-Oberflächenrezeptor werden als T-Helfer-Zellen (Th) bezeichnet. Deren Th1-Subpopulation produziert u.a. das Interferon  $\gamma$ , die Th2-Subpopulation u.a. IL-4, -5 und -10. T-Zellen mit dem CD8-Oberflächenrezeptor werden zytotoxische T-Zellen (Tc) genannt. Tc1 produziert u.a. Interferon  $\gamma$ , Tc2 IL-4 und -5. Interferon  $\gamma$  wirkt stimulierend auf Tc1 und hemmend auf Th2; IL4 und IL-5 inhibieren Th1 und Tc1

(Ts) den Th-Zellen funktionell gegenübergestellt; nach gegenwärtiger Ansicht sollte auf diesen Begriff verzichtet werden).

CD4 und CD8 werden nie auf der gleichen Zelle exprimiert. Der TCR kann ein Antigen nur dann erkennen, wenn es ihm zusammen mit einem MHC-Molekül auf der Zelloberfläche präsentiert wird. T-Zellen unterliegen somit einer MHC-Restriktion.

### Th-Zellen

Die wichtigsten Funktionen der Th-Zellen bestehen zum einen in der Unterstützung der B-Lymphozyten bei der Auslösung der Antikörperbildung, zum

anderen in der Modulation der Aktivität anderer T-Zellen. Th-Zellen werden durch Interaktion des TCR mit dem von Makrophagen oder anderen APC exprimierten Antigenen in Verbindung mit einem MHC-Klasse-II-Molekül aktiviert. Th-Zellen unterliegen somit einer MHC-Restriktion für Klasse-II-Moleküle. Aktivierte Makrophagen produzieren zudem IL-1, das die Th-Zell-Aktivierung unterstützt (daher die ältere Bezeichnung „Lymphozyten-aktivierender Faktor“ für IL-1). Aktivierte Th-Zellen beginnen nun einerseits mit der Produktion von IL-2 (ältere Bezeichnung: T-Zell-Wachstumsfaktor), andererseits mit der Expression von IL-2-Rezeptoren. Dadurch wird die Th-Zell-Proliferation im Sinne eines positiven *feed-back* unterstützt; daneben werden auch andere immunkompetente Zellen durch das sezernierte IL-2 stimuliert. Die unter dem Einfluß von IL-2 geförderte und durch andere Zytokine modulierte Proliferation führt entweder zur Entwicklung der Th-Zellen zu Th<sub>1</sub>- oder zu Th<sub>2</sub>-Zellen (Abb. 2).

- Th<sub>1</sub>-Zellen produzieren, neben dem IL-2, v.a. das proinflammatorische,  $\gamma$ -Interferon ( $\gamma$ -IFN).  $\gamma$ -IFN führt innerhalb der T-Zelllinie zur Hemmung der Th<sub>2</sub>-Zellen und Aktivierung der Tc<sub>1</sub>-Zellen. Somit fördert  $\gamma$ -IFN indirekt die Virus- und Tumoreradikation; darüber hinaus werden Makrophagen aktiviert und deren HLA-DR-Expression und somit die Fähigkeit zur Antigenpräsentation erhöht; dagegen wird die IgE-Synthese in B-Lymphozyten gehemmt. Insgesamt ist die Wirkung der Th<sub>1</sub>-Zellen also *entzündungsfördernd*, aber allergiehemmend; daher werden sie auch als inflammatorische T-Zellen bezeichnet.
- Th<sub>2</sub>-Zellen produzieren u.a. IL-4, IL-5 und IL-10 und entfalten dadurch innerhalb der T-Zelllinie einen inhibierenden Effekt auf Th<sub>1</sub>-Zellen. Die Th<sub>2</sub>-Zell-Proliferation selbst wird dagegen durch IL-4 zusammen mit IL-5 im Sinne eines positiven *feed-back* gefördert. Darüber hinaus hemmen IL-4, IL-10 und das ebenfalls von Th<sub>2</sub>-Zellen produzierte IL-13 die Makrophagenaktivierung und wirken somit *entzündungshemmend*. IL-13 stimuliert zudem die PMNL zur Produktion von IL-1- $\alpha$  und verstärkt somit indirekt die antiinflammatori-

sche Wirkung der Th<sub>2</sub>-Zellen. IL-5 stimuliert die Entwicklung der B-Lymphozyten zu Plasmazellen und fördert dadurch die Immunglobulinproduktion. Th<sub>2</sub>-Zellen sind zudem mit ihrer IL-4 und IL-5 Produktion wesentlich an allergischen und anaphylaktischen Reaktionen beteiligt: IL-4 und IL-13 sind starke Induktoren der IgE-Produktion durch B-Lymphozyten, und IL-4 und IL-5 haben chemotaktische Effekte auf eosinophile Granulozyten, so daß am Ort allergischer Reaktionen und u.U. auch im Blut allergischer Patienten erhöhte Konzentrationen von Th<sub>2</sub>-Zellen, eosinophilen Granulozyten, IL-4 und IL-5 gefunden werden. Th<sub>2</sub>-Zellen und IL-4 spielen andererseits eine wichtige Rolle in der körpereigenen Abwehr gegen Wurminfektionen.

Th<sub>1</sub>- und Th<sub>2</sub>-Zellen weisen also weitgehend antagonistische Eigenschaften auf. Wodurch die Differenzierung in Th<sub>1</sub>- oder Th<sub>2</sub>-Zellen ausgelöst wird ist zur Zeit nicht bekannt. Infektionen führen normalerweise zu einer verstärkten Th<sub>1</sub>-Antwort. Bei Patienten mit allergischen Erkrankungen hingegen wird eine Imbalance zugunsten Th<sub>2</sub> vermutet. Perioperativ wird die Th-Zell-Proliferation beispielsweise durch Kortikosteroide und Cyclosporin A gehemmt. Die Bedeutung der Th-Zellen für die gesamte Immunabwehr wird besonders bei Patienten mit AIDS deutlich, bei denen durch HIV vor allem die CD4<sup>+</sup>-Zellen befallen werden. Die Abnahme der Th-Zellzahl disponiert daraufhin zu Tumoren und opportunistischen Infektionen.

### Tc-Zellen

Die wichtigste Funktion der CD8<sup>+</sup>-Zellen ist die direkte Zytolyse virusinfizierter und Tumorzellen durch sog. Perforine (daher ihre Bezeichnung als „Killer-Zellen“). Tc-Zellen werden aktiviert durch Interaktion des TCR mit dem von antigenpräsentierenden Zellen exprimierten Antigen in Verbindung mit einem MHC-Klasse-I-Molekül. Tc-Zellen unterliegen somit einer MHC-Restriktion für Klasse-I-Moleküle. Die Tc-Zell-Aktivierung erfolgt nach Antigenkontakt durch IL-1: dabei werden Oberflächenrezeptoren für I<sub>1</sub>-2-exprimiert. Danach kann die weite-

re Zellproliferation antigenunabhängig rein zytokingesteuert durch das von den Th-Zellen produzierte IL-2, unterstützt durch  $\gamma$ -IFN, erfolgen. Neuerdings werden auch Tc-Zellen nach dem von ihnen produzierten Zytokinmuster in Subpopulationen (Tc<sub>1</sub> und Tc<sub>2</sub>) unterteilt (Abbildung 2). Tc<sub>1</sub>-Zellen sind effizientere Killer-Zellen als Tc<sub>2</sub>-Zellen. Tc<sub>2</sub>-Zellen wurden bei HIV-Infizierten gefunden und können aufgrund ihrer Tc<sub>1</sub>-inhibitorischen Wirkung ungünstige Auswirkungen auf die Immunität gegenüber Virusinfektionen und auf das Tumorwachstum haben: sie haben außerdem wegen des Th<sub>2</sub>-Zell-ähnlichen Zytokinmusters anaphylaktogene Wirkungen.

### B-Lymphozyten

B-Lymphozyten machen etwa 5–15% der zirkulierenden Lymphozyten aus. Sie werden nach Interaktion mit einem spezifischen Antigen aktiviert und entwickeln sich zu den Immunglobulin-(Ig)-produzierenden Plasmazellen. Die Antigenerkennung erfolgt durch Immunglobuline, die auf der Zelloberfläche des B-Lymphozyten exprimiert werden. Die B-Zell-Entwicklung wird durch verschiedene, insbesondere von Makrophagen und Th-Zellen produzierte Zytokine unterstützt: IL-1 und IL-2 (beide wirksam in der Frühphase der Aktivierung) sowie IL-4 (frühere Bezeichnung: B-Zell-stimulierender Faktor I) und IL-6 (frühere Bezeichnung: B-Zell-stimulierender Faktor II) stellen die wichtigsten Regulatoren dar. Zwar kann die B-Zelle auch in Abwesenheit von Th-Zellen durch Antigen-Immunglobulinrezeptor-Kontakt aktiviert werden, jedoch ist die volle Entwicklung der B-Zellen zu Plasmazellen an die Anwesenheit und Stimulation durch Th-Zellen gebunden. Die von der Plasmazelle produzierten Immunglobuline haben die gleiche Bindungsspezifität wie die auf ihrer Oberfläche exprimierten Immunglobuline.

### Immunglobuline

Die spezifischen humoralen Antikörper gehören der Gruppe der Immunglobuline an. Jedes Antikörpermolekül besteht aus einer oder mehreren Grundeinheiten, die vier Polypeptidketten enthalten: je 2 schwere (H für „heavy“)

und je zwei identische leichte (L für „light“). Diese vier Polypeptidketten sind symmetrisch so angeordnet und durch Disulfidbrücken verbunden, daß eine Y-förmige Grundstruktur entsteht. Die beiden Arme des Y bestehen aus den beiden L-Ketten und dem oberen Teil der 2 H-Ketten; sie werden als Fab-Anteil bezeichnet und sind, insbesondere mit ihrer oberen, variablen Region (V-Region), am N-terminalen Ende der Polypeptidketten für die Antigenerkennung und -bindung zuständig. Der untere Anteil des Y besteht aus den unteren Anteilen der H-Kette mit ihrem C-terminalen Ende und wird als Fc-Anteil bezeichnet. Dieser Teil ist zuständig für die Interaktion mit anderen humoralen und zellulären Komponenten des Immunsystems. Es werden 5 Klassen von Ig unterschieden, die im Wesentlichen folgende Funktionen aufweisen:

- IgM liegt als Pentamer vor (5 über den Fc-Anteil polymerisierte Immunglobulingrundeneinheiten) und vermittelt die „primäre Antikörperantwort“ gegen Mikroorganismen und andere komplexe Antigene, da es nach Antigenkontakt durch B-Zellen früher ausgeschüttet wird als IgG. IgM ist, ähnlich wie IgG, zur Aktivierung des klassischen Wegs der Komplementkaskade in der Lage.
- IgG zeigt die höchste Serumkonzentration und ist der wichtigste Antikörper der adaptiven Immunantwort. IgG wird später als IgM produziert („sekundäre Antikörperantwort“) und kann Toxine neutralisieren, Mikroorganismen opsonieren (also deren Phagozytose erleichtern) und das Komplementsystem aktivieren (klassischer Weg).
- IgE lagert sich an basophile Granulozyten und Mastzellen an. Es spielt eine besondere Rolle im Rahmen parasitärer Erkrankungen. Darüber hinaus ist es das für die Auslösung anaphylaktischer Reaktionen verantwortliche Immunglobulin. Der Allergen-IgE-Antikörperkomplex induziert dabei die Freisetzung großer Mengen von Mastzell-Mediatoren, v.a. Histamin und Leukotriene, die zu Vasodilatation, Kapillarleck, Gewebsödem und Bronchospasmus führen. Klinisch von einer „echten“ anaphylaktischen Reaktion nicht zu unterscheiden ist die sog. „anaphylaktoide“ Unverträglichkeits-

reaktion, die zur direkten Mastzelldegranulation (ohne IgE-Bindung) führt. Perioperative anaphylaktische oder anaphylaktoide Unverträglichkeitsreaktionen sind relativ häufig. Die wichtigsten Auslöser sind i.v. Anästhetika und Muskelrelaxanzien, aber auch Antibiotika (v.a. Penicilline), künstliche Kolloide und in zunehmendem Maße auch Latex [27].

- IgA ist das vorherrschende Immunglobulin in seromukösen Sekreten des Gastrointestinaltrakts und des Tracheobronchialsystems und kann durch Kofaktoren vor Proteolyse geschützt werden. Es unterstützt also die mechanische Barrierefunktion der Schleimhaut und so die Infektionsabwehr im bronchopulmonalen System und im Gastrointestinaltrakt bereits vor Eindringen der Erreger in das sterile Körperinnere. Als ungünstiger, wenngleich in seiner klinischen Relevanz schwer einzuschätzender Nebeneffekt der Sekretabsaugung aus dem Magen (via Magensonde) bzw. aus dem Tracheobronchialsystem kann die Entfernung des protektiven IgA gewertet werden.
- IgD spielt eine bislang nicht genau bekannte Rolle bei der antigeninduzierten Differenzierung der Lymphozyten.

Ob der Gabe IgG- oder IgM-haltiger Präparate bei der Therapie der Sepsis eine Bedeutung zukommt, ist derzeit nicht abschließend zu beurteilen [75].

### Perioperative Störungen der Immunkompetenz

Die Morbidität und Mortalität des chirurgischen Patienten wird ganz wesentlich durch nosokomiale Infektionen bestimmt. Dabei stellt die Entwicklung eines Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) als Folge septischer Komplikationen nach Operationen oder Trauma ein zentrales medizinisches und ökonomisches Problem der modernen Intensivtherapie dar [9]. Nach heutiger Auffassung kommt der Fehlregulation eigentlich protektiver Defensivsysteme, insbesondere einer inadäquaten Reaktion des Immunsystems für die Keimbeseidlung und für die Entwicklung einer Sepsis bis hin zur möglichen Progression zum (Multi-) Organversagen eine Schlüsselrolle zu („host defense failure disease“ [8, 10, 26, 30, 58]. Neben

der Entwicklung septischer Komplikationen könnte die perioperativ nachweisbare Beeinträchtigung der Funktion immunkompetenter Zellen, wie der NKC-Aktivität [63], infolge einer Beeinträchtigung der „Tumorsurveillance“ die Metastasierung verschleppter Tumorzellen im Rahmen onkologischer Eingriffe begünstigen [29].

### Bluttransfusion und Immunkompetenz

Fremdbluttransfusionen können mit einer klinisch faßbaren Immunsuppression einhergehen, die wiederum zu einer verminderten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation und einer günstigen Beeinflussung des postoperativen Verlaufs autoimmunologischer Erkrankungen wie M. Crohn beitragen soll. Andererseits wurde bei Patienten mit Bluttransfusion (gegenüber solchen ohne Transfusion) über eine höhere postoperative Tumorrezidivrate, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Neuerkrankung an malignen Tumoren innerhalb von 3–9 Jahren *post transfusionem* [12, 22, 60], ein erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko [23] und eine Verminderung der Langzeitüberlebensrate berichtet [11].

Fremdblut führt über einen noch weitgehend spekulativen Mechanismus insbesondere zu einer Suppression der Natural-Killer-Cell-(NKC)-Aktivität und T-Zell-Entwicklung. Diesen beiden Zelllinien des unspezifischen und spezifischen zellulären Immunsystems kommt eine zentrale Bedeutung in der Tumorabwehr zu. Der immunsuppressive Effekt korreliert offenbar mit der Anzahl der transfundierten Konserven und läßt sich nicht ausreichend mit einer ausgeprägteren Erkrankungs-/Verletzungsschwere der transfundierten gegenüber den nicht-transfundierten Patienten erklären. Die Immunsuppression kann durch Transfusion *buffy coat* armen Vollbluts oder Erythrozytenkonzentrats reduziert, aber nicht vollständig verhindert werden [51]. Überraschenderweise soll die Transfusion autologen Bluts mit der gleichen ungünstigen Auswirkung auf die postoperative Tumorrezidivrate verbunden sein wie die Transfusion allogenen Bluts [11, 50], so daß auch die Eigenblutspende keine Lösung des Problems darstellen würde. Heutzutage wird davon ausgegangen, daß bereits die

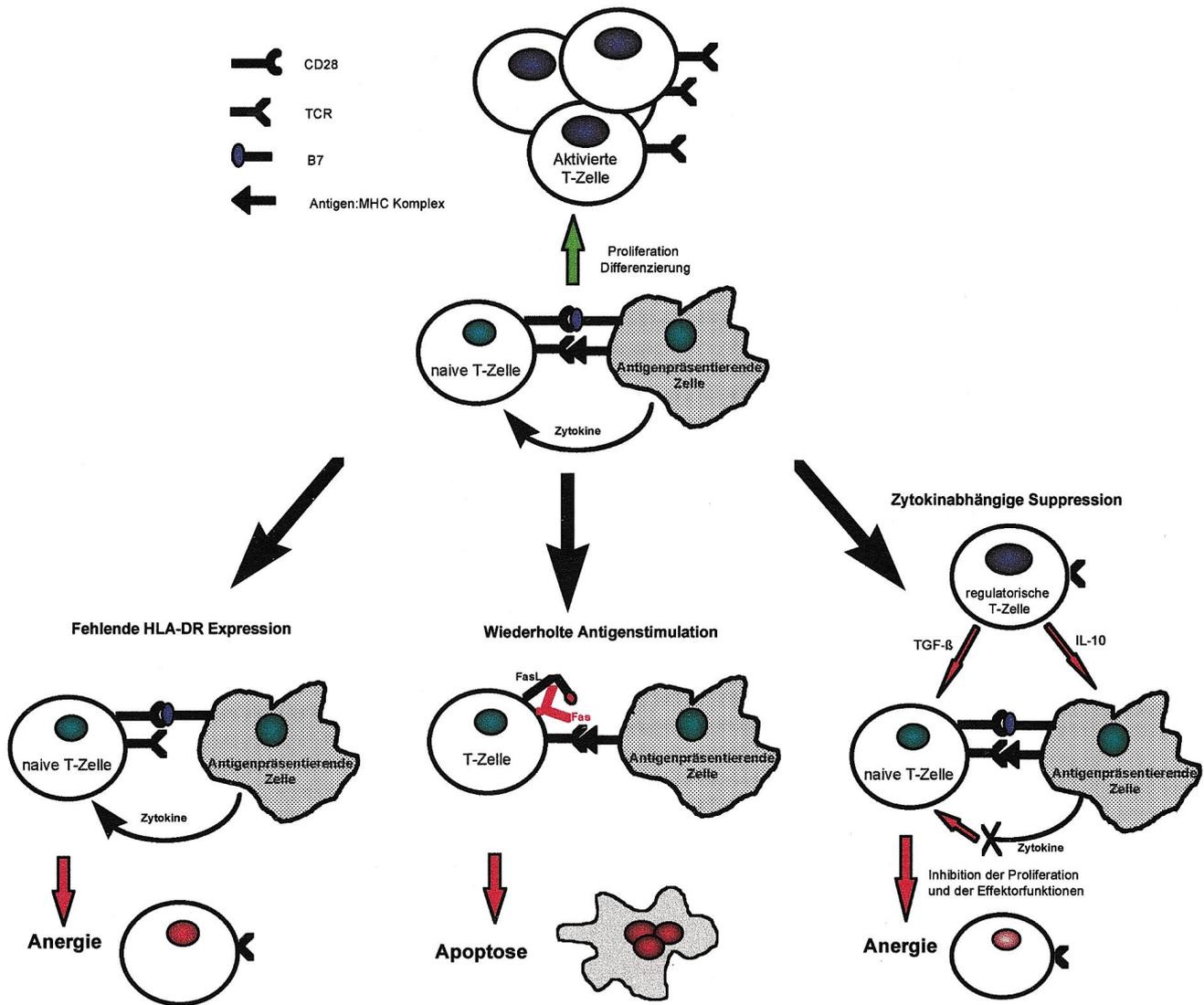


Abb. 3 ▲ Mögliche Mechanismen, die zu einer verminderten Reaktivität der zellvermittelten Immunität bzw. Immunsuppression führen können. Erkennen einer antigenpräsentierenden Zelle durch eine naive T-Zelle (über TCR und Antigen: MHC-II Komplex) führt über kostimulatorische Oberflächenmoleküle (B7) und über verschiedene Zytokine (z.B. IL-1) zur Aktivierung und Proliferation der T-Zellen zu „bewaffneten“ T-Effektorzellen (Priming). Eine fehlende oder verminderte HLA-Expression der antigenpräsentierenden Zelle kann zu einer Anergie der T-Zellen führen. Wiederholte Antigenstimulation einer T-Zelle kann eine Expressierung der Oberflächenmoleküle FAS und FAS Ligand induzieren. Deren Interaktion aktiviert das zelleigene genetische „Selbstmordprogramm“, das mit der Apoptose der T-Zelle endet. Sowohl fehlende oder inadäquate Freisetzung von Zytokinen aus Makrophagen nach Stimulation als auch eine Freisetzung von antiinflammatorischen Zytokinen aus regulatorischen T-Zellen können zu einer Anergie der T-Zellfunktion beitragen. Diese Mechanismen werden u.a. für eine inadäquate initiale Immunantwort nach Operation, Trauma oder Infektion und für die in der Spätphase der Sepsis zu beobachtende Immunparalyse diskutiert

hypophysären Achse wurde eine z.T. erhebliche Zunahme der zirkulierenden Katecholaminkonzentration und der Konzentration der Nebennierenrindenhormone nachgewiesen [2]. Neben Adrenalin [69], Noradrenalin [67] und Cortisol [43] können auch männliche Sexualhormone der Zona reticularis der Nebennierenrinde das spezifische und unspezifische Immunsystem in seiner Funktion beeinträchtigen [4, 5] und damit zur perioperativen Störung der Immunkompetenz des „gestreßten“ Individuums beitragen. Hierbei ist die Zeitachse des Kontakts immunkompetenter Zellen mit den Stresshormonen für deren Antwort auf einen Stimulus von entscheidender Bedeutung. So hemmt Cortisol akut die Zytokinantwort [43], während eine Stunden bis Tage vorausgehende Cortisolgabe bei Probanden in vivo die Zytokinantwort auf bakterielles Endotoxin steigert [7].

Transfusion von nur einer Konserve zu einer weit in die postoperative Phase reichenden Veränderung der Immunkompetenz des Empfängers führt.

### Neurohumorale Stressantwort und Immunsystem

Schmerz und Angst aber auch andere perioperative Stressfaktoren wie Hypo-

volämie, Hypoxie, Azidose und systemisch wirksame Mediatoren aus dem Wundgebiet sind Trigger der neurohumoralen Stressantwort. Teleologisch betrachtet ermöglicht die ausgelöste, phylogenetisch alte Stressantwort („fight or flight“-Reaktion) das Überleben eines mittelschweren Traumas ohne ärztliche Intervention. Unter dem Einfluß der Aktivierung der hypothalamisch-

## Prolaktin

Dieses Produkt des Hypophysenvorderlappens ist nicht nur ein wichtiges Hormon des Reproduktionssystems, sondern auch ein bedeutsamer Immunstimulator. Prolaktin induziert die T-Zellproliferation und steigert die Syntheseleistung der Monozyten für die Zytokine IL-2, IL-3 und IL-6 [48]. Viele immunkompetente Zellen besitzen Prolaktinrezeptoren. Eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration wird im Rahmen von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen beobachtet. Obwohl die Prolaktinkonzentration im Plasma unter Streßbedingungen typischerweise ansteigt, wird nach hämorrhagischem Schock und bei Intensivpatienten oft eine Hemmung der hypophysären Prolaktinausschüttung und eine Verminderung der Prolaktinkonzentration im Blut beobachtet. Endogener Inhibitor der Prolaktinausschüttung ist Dopamin („Prolactin Inhibiting Factor“) aus den Neuronen des tuberoinfundibulären Hypothalamus.

Exogen verabreichtes Dopamin, häufig in der perioperativen und Intensivbehandlungsphase zur „Nierenprotektion“ und Steigerung des Herzzeitvolumens zugeführt, bewirkt aufgrund der im Hypophysenbereich partiell durchlässigen Bluthirnschranke eine weitere Hemmung von Prolaktin sowie

aller durch den Hypophysenvorderlappen gesteuerten Hormone mit Ausnahme von Cortisol [64]. Die dadurch verstärkte Immunsuppression führt wahrscheinlich, insbesondere bei Langzeitanwendung und im Kindesalter, zu einer ungünstigen Verstärkung des immunologischen Ungleichgewichts. Andererseits ist es offenbar mit Metoclopramid, einem perioperativ häufig verwendeten Peristaltikum und Antiemetikum, möglich, die Prolaktinsekretion zu erhöhen und experimentell zumindest einige Mechanismen der Immunsuppression wie beeinträchtigte IL-1 und IL-6 Freisetzung nach hämorrhagischem Schock und Volumentherapie zu normalisieren [76].

### Perioperative Beeinträchtigung des unspezifischen Immunsystems

Wie eingangs dargestellt, aktiviert das operative Trauma Komponenten des unspezifischen Immunsystems. Neben der Aktivierung der Komplementkaskade kommt hierbei den „professionellen“ Phagozyten, also neutrophilen Granulozyten und Makrophagen eine Schlüsselrolle in der Initiierung der Immunantwort zu. Wahrscheinlich tragen multiple Faktoren, wie die Einschleppung von Bakterien und bakteriellen Produkten und die Präsenz nekrotischen Gewebes („antigenic load“)

überlappend zur Aktivierung der Phagozyten bei [8–10]. Die Aktivierung ortsständiger immunkompetenter Zellen fördert durch die Ausschüttung chemotaktischer Faktoren die weitere Rekrutierung zirkulierender Phagozyten und damit die positive „feed back“-Stimulation der lokalen Immunantwort. Die koordinierte Interaktion des unspezifischen Immunsystems trägt über die Demarkation, Opsonisation und Phagozytose von Zelldebris und eindringenden Erregern zur Wiederherstellung der lokalen Homöostase bei und ist integraler Bestandteil der beginnenden Wundheilung [21, 68]. Die Phagozytose antigener Noxen initiiert die monozytäre Zytokinantwort, die ihrerseits – zusammen mit der Expression der lysosomal verdauten und prozessierten Antigene auf der Oberfläche des Makrophagen – den komplexen Prozeß der „Antigenpräsentation“ einleitet. Durch die Koexpression von Markermolekülen, insbesondere dem MHC-Klasse-II-Komplex mit dem prozessierten Antigen auf der Oberfläche dieser Zellen, bei gleichzeitiger Produktion kostimulatorischer Zytokine, wird die juxtakrine Aktivierung zellulärer Komponenten des spezifischen Immunsystems erzielt. Störungen der vulnerablen Funktionen der antigen-präsentierenden Zellen an der Schnittstelle von unspezifischen und spezifischen Im-

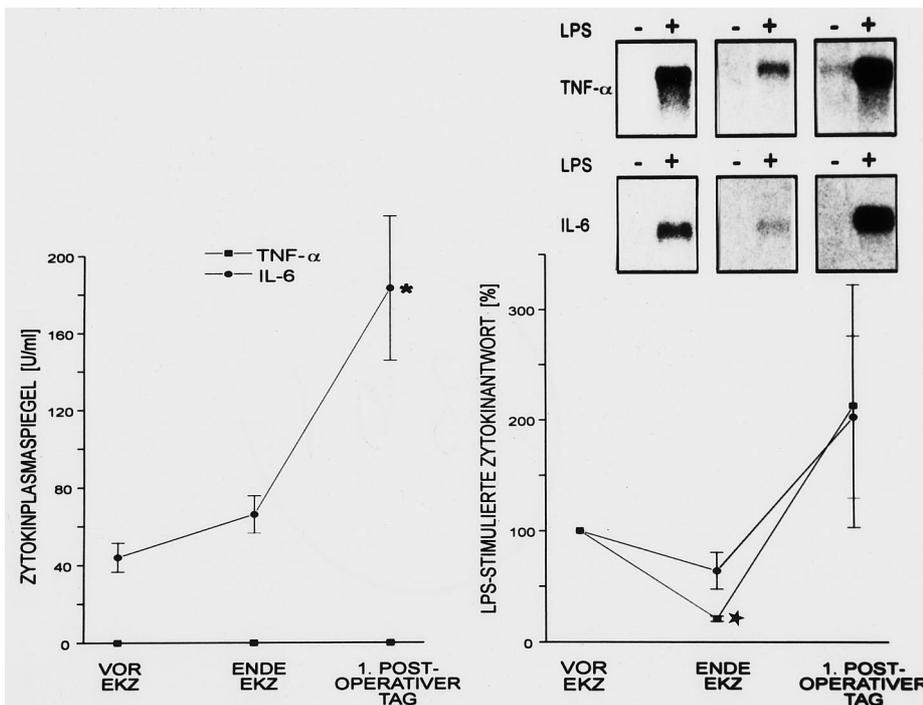


Abb. 4 ◀ Spontane und durch Endotoxin stimulierte Zytokinantwort während Koronarbypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation. Signifikante Hemmung der LPS-stimulierten TNF- $\alpha$  und IL-6 mRNA und Proteinbildung am Ende der extrakorporalen Zirkulation trotz Ausschüttung geringer Mengen von IL-6 als Folge des chirurgischen Traumas (modifiziert nach Kleinschmidt et al. 39)

munsystem wie Expression von MHC-Klasse-II Antigenen und Zytokinen gelten als zentrale Determinanten perioperativer Funktionsstörungen des Immunsystems [6, 72] (Abb. 3).

### Aktivierung der Makrophagen, proinflammatorische Zytokinantwort und systemische Entzündungsreaktion (SIRS)

Der koordinierten lokalen Freisetzung von Entzündungsmediatoren, insbesondere proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$ , kommt eine wichtige Funktion im Rahmen der Wundheilung zu [68]. Bei exzessiver lokaler Produktion der Zytokine können jedoch, neben parakrinreparativen, auch systemische Wirkungen („Zytokinämie“) beobachtet werden. Die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Mediatoren infolge der systemischen Aktivierung des Monozyten/Makrophagen-Systems trägt in diesem Zusammenhang zur Verstärkung der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) wesentlich bei [73]. Es entwickelt sich eine systemische Schädigung von Organen mit hoher Membranleistung; typischer Ausdruck hierfür ist das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS). Die proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ - und IL-1 unterhalten zusammen mit IL-6, einem Zytokin mit gemischt pro- und antiinflammatorischem Wirkprofil, die Akutphaseantwort der Hepatozyten sowie die katabole Stoffwechsellaage des kritisch Kranken („flow-Phase“ nach Cuthbertson [14].

### Antiinflammatorische Zytokinantwort („compensatory antiinflammatory response syndrome; CARS“)

Obwohl traditionell der proinflammatorischen Zytokinantwort eine maßgebliche Bedeutung in der Pathogenese des Multiorgandysfunktionssyndroms zugeschrieben wurde, mehrten sich die Hinweise für eine frühe, wahrscheinlich parallele Induktion *antiinflammatorischer* Zytokine wie IL-10 oder TGF- $\beta$  im Rahmen der Streßantwort auf das chirurgische Trauma. Sie kann im ungünstigen Fall in eine „Immunparalyse“ einmünden [15, 39, 72].

Letztlich resultiert eine komplexe Aktivierung beider efferenter Schenkel der Zytokinantwort („*mixed antagonistic response syndrome; MARS*“), wobei

je nach Phase der Erkrankung die pro- oder antiinflammatorische Antwort überwiegen kann [10]. Ausdruck der komplexen Modulation der monozytären Zytokinantwort ist dabei unter Umständen auch eine erhebliche Hemmung der durch bakterielle Toxine physiologisch-stimulierbaren Zytokinantwort des Monozyten trotz spontaner Zytokinausschüttung infolge des operativen Traumas [39] (Abb. 4). Eine perioperative Hemmung der TNF Antwort geht dabei offenbar mit einem ungünstigeren postoperativen Verlauf einher [78].

### Perioperative Beeinträchtigung des spezifischen Immunsystems

Perioperative Störungen der T-Zellfunktion nach Trauma und großen elektiv-chirurgischen Eingriffen können als pathogenetischer Faktor für die Beeinträchtigung des erworbenen Immunsystems angesehen werden [25, 26] (Abb. 3). Die Analyse der T-Zellsubpopulationen zeigt dabei charakteristischerweise eine drastische Abnahme der CD4+ Helferzellpopulation bei weitgehend normaler oder erhöhter Anzahl von CD8+ T-Zellen mit zytotoxischer Funktion. Daneben ist die lymphozytäre Proliferation unter dem Einfluß einer gesteigerten Bildung von Prostaglandin E<sub>2</sub> durch das Monozyten/Makrophagensystem nach chirurgischem Trauma eingeschränkt [24]. Innerhalb der T-Helferzellpopulation kommt es, ebenfalls unter dem modulierenden Einfluß aktivierter Monozyten, zu einer Verschiebung in Richtung auf den Th<sub>2</sub>-Subtyp, der primär immunsuppressive Wirkungen aufweist.

Mit den beschriebenen Veränderungen innerhalb der T-Zellsubpopulationen geht eine verminderte Synthese von  $\gamma$ -IFN einher. Exogenes  $\gamma$ -IFN ist in der Lage, die bei Sepsis zu beobachtende Abnahme der Expressionsdichte von HLA-DR auf Monozyten, die mit der prognostisch ungünstigen Immunparalyse korreliert, weitgehend zu normalisieren und die monozytäre Zytokinantwort in vitro wiederherzustellen [15, 72]. Die klinische Bedeutung einer Therapie mit  $\gamma$ -IFN zur Prophylaxe und Therapie der Sepsis oder perioperativer Infektionen ist möglicherweise erfolgversprechend [15, 18]. Derzeit bekannte Störungen der Interaktion von Mono-

zyten und T-Lymphozyten [66], die isoliert oder kombiniert zur perioperativen Störung der T-Zellfunktion beitragen können, sind schematisch in Abb. 3 gezeigt.

### Anästhetika, Anästhesieverfahren und perioperative Störung des Immunsystems

Bereits um die Jahrhundertwende wurde aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen ein möglicher ungünstiger Einfluß von Anästhetika auf die Abwehrfunktion postuliert [59]. Perioperative Beeinträchtigungen des unspezifischen und spezifischen Immunsystems können, wie dargestellt, durch das (operative) Trauma und die damit verbundene Aktivierung von Defensiv- und Reparatursystemen ausgelöst werden. Die Aktivierung der neurohumoralen Streßantwort wird wesentlich durch Schmerz und Angst und damit indirekt durch das gewählte Anästhesieverfahren beeinflusst. Persistieren der Streßantwort aufgrund ungenügender Analgesie führt in vivo zu einer ausgeprägten Hemmung der Immunantwort bzw. der Funktion der „natural killer cells“, die im Tierexperiment mit Infektanfälligkeit und Tumorprogression einhergeht [37, 46, 57, 71]. Darüber hinaus sind direkte – meist inhibitorische – Effekte verschiedener Anästhetika, teils in pharmakologischer Konzentration oder in artifiziellen Systemen, auf immunkompetente Zellen beschrieben worden. Diese können einen schwer einzuschätzenden Beitrag zur komplexen perioperativen Störung der Immunantwort leisten (Abb. 5). Eine Wertung der spezifischen Wirkung von Anästhesieverfahren und Anästhetika auf die Immunantwort im komplexen Kontext der perioperativen Streßantwort wird im Folgenden durch den Vergleich von in vitro mit in vivo Daten angestrebt.

### Blockade afferenter Impulse und Immunantwort

Spinal- und Periduralanästhesie führen, wie die Paraplegie, zu einer signifikanten Hemmung der hormonellen und metabolischen Streßantwort und so unmittelbar der Immunantwort [31]. Diese Wirkung ist bei Unterbauch und Extremitäteneingriffen ausgeprägter als bei Oberbaucheingriffen.

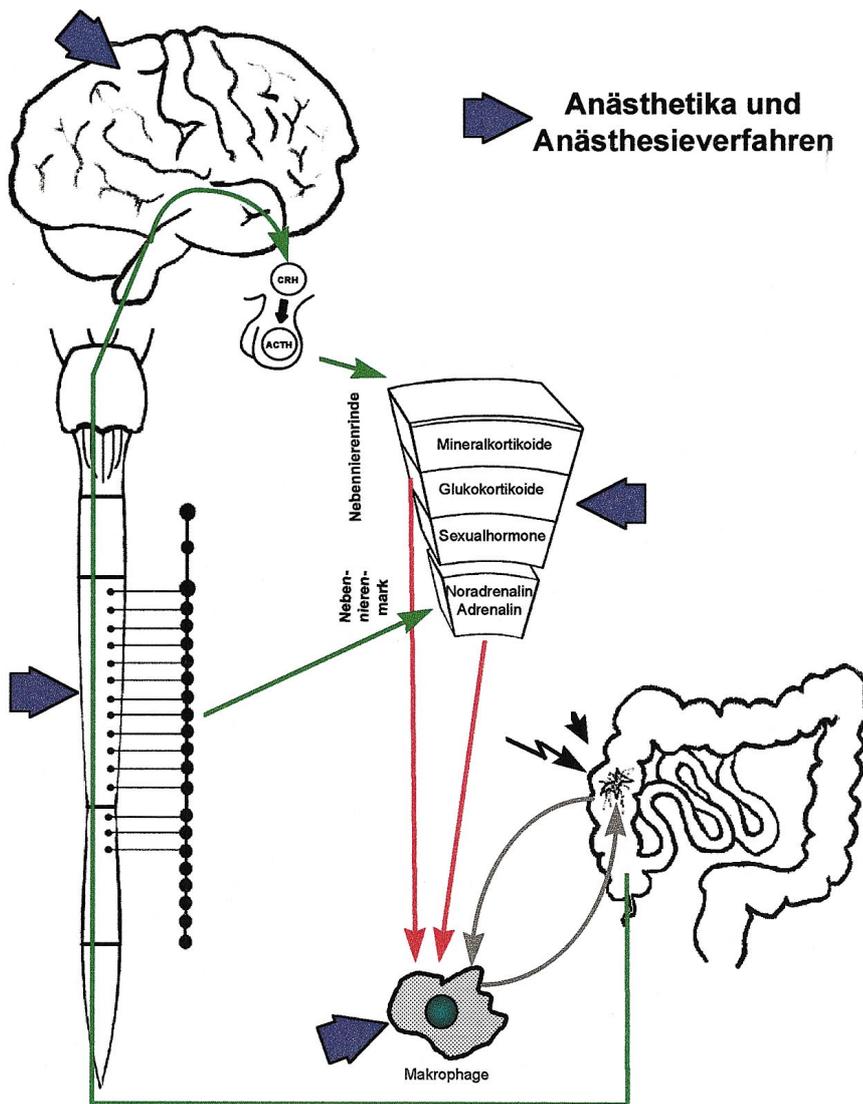


Abb. 5 ▲ Mögliche Einflüssebenen von Anästhetika und Anästhesieverfahren auf die neurohumorale Stressantwort und die perioperative Immunfunktion nach OP, Trauma oder Infektion

Tønnessen und Wahlgreen [63] fanden bei Hysterektomien in Neuroleptanästhesie postoperativ eine Hemmung der für die „Tumorsurveillance“ kritischen Funktion der „natural killer cells“. Diese Hemmung blieb unter Periduralanästhesie weitgehend aus und korrelierte mit signifikant niedrigeren Plasmatcortisol- und Noradrenalinkonzentrationen.

Während die subkutane Applikation von Morphin die mitogenstimulierte Lymphozytenproliferation und die Zusammensetzung der Lymphozyten-subpopulationen veränderte, wurde im Tierexperiment durch intraspinale Injektion äquianalgetischer Dosen eine gegenüber der Kontrollsituationen unveränderte Expression lymphozytärer

Oberflächenmarker und der Lymphozytenproliferation festgestellt [32].

#### Zentralnervöse immunmodulatorische Wirkungen der Allgemeinanästhesie

Zentralnervöse Wirkungen der Allgemeinanästhesie auf das Immunsystem können über die Modulation der neurohumoralen Stressantwort oder durch spezifische Effekte der pharmakologisch heterogenen Gruppe der Anästhetika vermittelt werden. Eine Aktivierung der hypothalamo-hypophysär-adrenalen Achse ist insbesondere in der Aufwachphase nach Allgemeinanästhesie zu beobachten, wobei unterschiedliche Anästhesieverfahren wie die totale intravenöse

se Anästhesie mit Propofol/Fentanyl oder die Inhalationsanästhesie mit Isofluran unter Umständen erhebliche Unterschiede in der „Stressabschirmung“ des Patienten zeigen [3, 49].

Spezifische Wirkungen der Allgemeinanästhesie auf zentralnervöser Ebene sind nicht zuletzt aufgrund der ungeklärten molekularen Wirkmechanismen vieler Anästhetika sowie der üblicherweise im Rahmen balancierter Techniken kombiniert eingesetzten, pharmakologisch heterogenen Gruppe der Anästhetika schwer zu bestimmen. Eine gewisse Ausnahme bilden die Opiode aufgrund der pharmakologisch gut definierten Rezeptor-Liganden-Interaktionen. Tierexperimentelle Untersuchungen legen eine wichtige Funktion zentraler, supraspinaler Opioidrezeptoren für die Modulation der Immunantwort durch endogene und exogene Opiode nahe. Obwohl immunkompetente Zellen Opiatrezeptoren exprimieren können [53], erfordern direkte Effekte der Opiode auf Lymphozyten oder NK-Zellen in vitro Konzentrationen, die im Rahmen der klinischen Anwendung nicht erreicht werden. Darüber hinaus bewirkt die Gabe von N-Methylmorphin, eines Liganden, der die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, in vivo keine Hemmung der NK-Zellfunktion, während die intrathekale Injektion von Morphin in den Seitenventrikel bzw. die Injektion von Morphin in das periaquäduktale Grau der Ratte zu einer ausgeprägten Hemmung der NK-Zellfunktion führt [56, 74]. Klinische Untersuchungen über den Einfluß der Opiode auf das Immunsystem sind bezüglich der beteiligten Wirkmechanismen schwer einzuordnen. Crozier et al. fanden bei total intravenöser Anästhesie mit Propofol und Alfentanil eine gegenüber Inhalationsanästhesie mit Isofluran und Lachgas signifikant verminderte IL-6 und Cortisolantwort im Rahmen abdominalen Hysterektomien [13], hingegen ergaben sich in Untersuchungen von Taylor et al. an einem vergleichbaren Patientenkollektiv keine Unterschiede der IL-6 und Cortisolantwort bei Supplementierung einer Inhalationsanästhesie mit 3 oder 15 µg·kg<sup>-1</sup> Fentanyl [61]. Während klinisch übliche Dosen von Fentanyl oder Alfentanil, wie sie im Rahmen kleinerer und mittlerer chirurgischer Eingriffe ange-

wendet werden, keinen [61] oder wahrscheinlich durch Blockade der Streßantwort einen hemmenden Einfluß [13] auf die perioperative Zytokinantwort ausüben, können hohe Dosen von Fentanyl, wie vor allem bei kardiochirurgischen Eingriffen gebräuchlich, ihrerseits eine im Plasma nachweisbare-TNF- $\alpha$ -Ausschüttung induzieren [44]. Hierfür scheinen zentrale Wirkungen der Opioide eine maßgebende Rolle zu spielen, da selbst supraklinische Konzentrationen von Fentanyl keine meßbare TNF- $\alpha$ -Antwort von in ihrem physiologischen Milieu kultivierten Leukozyten bewirkt [45] (Abb. 6).

**Direkte Anästhetikawirkungen auf die Nebennierenrindenfunktion**

Verschiedene Anästhetika wie Etomidat, Propofol oder Thiopental beeinflussen die Steroidhormonsynthese durch Hemmung adrener Schlüsselenzyme wie der Cholesterindesmolase (Propofol, Etomidat) oder der mikrosomalen 11 $\beta$ -Hydroxylase (Etomidat, Thiopental). Insbesondere die Hemmung der 11 $\beta$ -Hydroxylasereaktivität durch Etomidat gilt als bedeutsam. Bereits die einmalige Gabe von Etomidat zur Narkoseeinleitung hemmt die ACTH-stimulierte Kortisolantwort für mehrere Stunden [38]. Die klinische Relevanz dieser Hemmung der Streßantwort ist unbekannt und muß gegen das günstige kardiovaskuläre Wirkprofil der Substanz abgewogen werden. Eine repetitive oder kontinuierliche Anwendung von Etomidat wird jedoch aufgrund der Hemmung Steroidhormonbiosynthese nicht empfohlen.

**Anästhetikawirkungen auf Effektorzellen des Immunsystems**

Die initiale Abwehr pathogener Noxen, die die Schutzbarriere des „primären Immunsystems“ überwunden haben, erfordert zunächst eine intakte Phagozytenfunktion. Diese bewirkt eine direkte Keimelimination oder vermittelt im Prozeß der Antigenpräsentation die Aktivierung auch des spezifischen Immunsystems. Direkte Wirkungen von Anästhetika auf Schlüsselfunktionen der Effektorzellen des unspezifischen Immunsystems wie Chemotaxis, Adhärenz, Phagozytose und lysosomale Funktion sind einer direkten in vitro-Untersuchung zugänglich. Die gerichtete

Chemotaxis erfordert Membranleistungen und Funktionen der zellulären Mikrofilamente, die reversibel durch verschiedenste Anästhetika gehemmt werden [35, 47]. Neben unspezifischen Wirkungen, die mit der Lipidlöslichkeit der Anästhetika korrelieren, ist auch eine durch Naloxon antagonisierbare chemotaxisinhibierende Wirkung von Opioiden beschrieben worden [65].

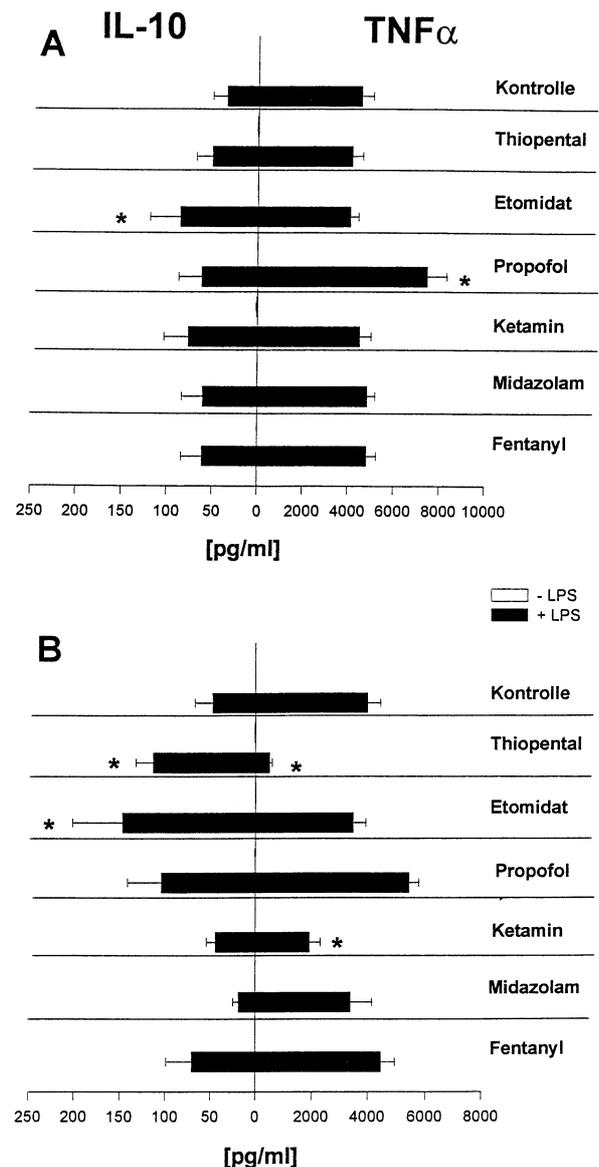
Der anschließende Abbau aufgenommener Fremdkörper im Phagozytensom ist wesentlich von der Fähigkeit der Phagozyten zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies abhängig. Wichtige Funktionen der PMNL wie die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale („respiratory burst“) werden insbesondere von Thiobarbituraten und Propofol gehemmt [40–42]. Vereinbar mit den in vi-

tro Daten zur Hemmung der Granulozytenfunktion wurde von Eberhardt et al. [20] bei neurochirurgischen Patienten eine dosisabhängige und verglichen mit Midazolam signifikante Zunahme der Kolonisierungs- und Pneumonierate bei Sedierung mit Thiopental beobachtet.

Auch die für die Immunkompetenz des chirurgischen Patienten wichtige und komplexe Funktion des Monozyten/Makrophagensystems an der Schnittstelle des unspezifischen und spezifischen Immunsystems, die eine simultane Antigenpräsentation, Expression kostimulatorischer Oberflächenmarker und humoraler Faktoren erfordert, kann direkt durch Anästhetika beeinflusst werden.

So legen Untersuchungen mit in vitro Assaysystemen eine Beeinflus-

Abb. 6 ► Synoptische Darstellung des Effekts gebräuchlicher intravenöser Anästhetika in Konzentrationen, die klinisch im Rahmen der Anästhesie erzielt werden (A) bzw. einer zehnfach höheren Konzentration (B) auf die Ausschüttung eines prototypischen proinflammatorischen Zytokins (TNF  $\alpha$ ) und eines antiinflammatorischen Zytokins (IL-10) durch kultiviertes Vollblut. Während die basale Ausschüttung der Zytokine nicht nennenswert durch die Anästhetika beeinflusst wird, interferieren die Anästhetika mit der durch bakterielle Toxine (LPS) stimulierten Zytokinantwort (mod. n. Larsen B et al. 1998 [45])



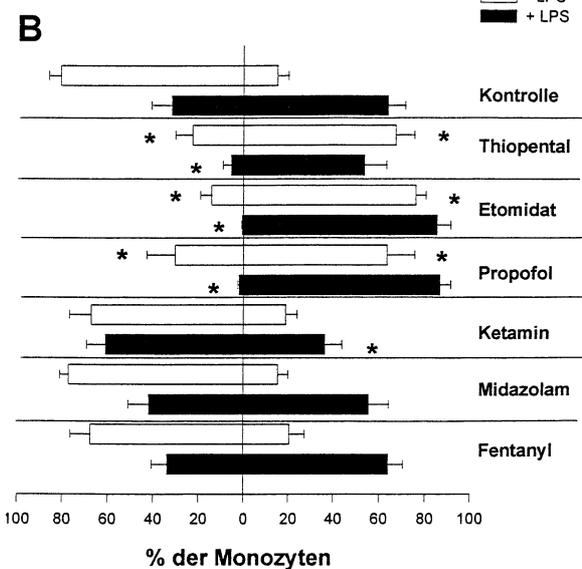
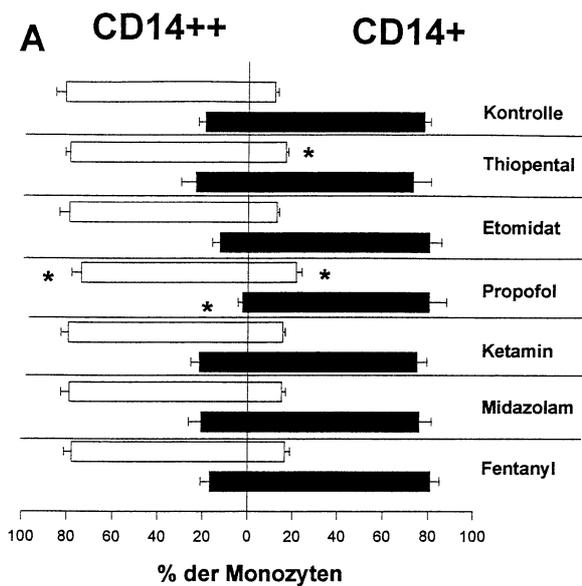


Abb.7 ◀ **Einfluß gebräuchlicher intravenöser Anästhetika auf die Expressionsdichte des LPS-Erkennungsmoleküls CD14 durch Monozyten. Die Expressionsdichte ist semi-quantitativ durch Klassifizierung in eine schwach positive Population (CD14+) und eine stark positive Population (CD14++) dargestellt. Die Bedingungen entsprechen Abb. 6 (mod. nach Larsen B et al. [45])**

sung der monozytären Zytokinproduktion durch Anästhetika nahe. Rosano et al. [54] fanden eine gesteigerte TNF- $\alpha$ -Synthese durch Zusatz von Propofol, Thiopental und Ketamin zum Kulturmedium, Propofol steigerte außerdem die Bildung von IL-1 $\alpha$ . Ketamin führte darüber hinaus zur Zunahme der IL-6 Konzentration in den Kulturüberständen. Ähnlich wie oben für die Funktion der „professionellen“ Phagozyten beschrieben, sind neben unspezifischen Wirkungen auch rezeptorvermittelte Wirkungen von Opioiden wie die Hemmung der Concanavalin-A- oder Herpes-zoster-stimulierten  $\gamma$ -IFN Antwort kultivierter mononukleärer Zellen des peripheren Bluts beschrieben [53].

Neben in vitro Kulturen isolierter Effektorzellen haben in den letzten Jahren „physiologischer“ Assaysysteme wie die Vollblutkultur zunehmend an Bedeutung gewonnen. In diesen Kokultursystemen bleiben viele der komplexen Interaktionen wie der „cross talk“ von Lymphozyten und Monozyten sowie das humorale „milieu interne“ der immunkompetenten Zellen erhalten. Im Gegensatz zur isolierten Monozytenkultur induzierten selbst pharmakologische Konzentrationen der intravenösen Anästhetika Thiopental, Etomidat, Propofol, Ketamin, Midazolam und Fentanyl in diesem Assay keine spontane Ausschüttung von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 oder IL-10, während Etomidat in pharmakologischen Konzentrationen

nen die basale IL-1 $\beta$ -Bildung sogar hemmte [45] (Abb. 6). Trotz weitgehend fehlender Wirkung der Anästhetika auf die basale Expression der genannten Zytokine wurden jedoch die Expression des LPS Erkennungskomplexes CD 14 und die Reaktivität des Systems auf einen bakteriellen Stimulus – Endotoxin gramnegativer Bakterien – beeinflusst (Abb. 6, 7). Dabei hatte jedoch lediglich Ketamin einen gerichteten entzündungshemmenden Effekt, während alle anderen untersuchten Anästhetika einzelne Zytokine in ihrer Bildung hemmte. Hiermit vereinbar hat Ketamin eine entzündungshemmende Wirkung im Modell der Glomerulonephritis [36].

Direkte Effekte der Anästhetika auf das Immunsystem sowie indirekte Effekte, die primär durch die Beeinflussung der neurohumoralen Stressantwort entstehen, werden zusätzlich durch unspezifische Wirkungen wie z.B. einen Blutdruckabfall beeinflusst [33]. Vor dem Hintergrund der möglicherweise erheblichen Auswirkungen einer Beeinträchtigung des Immunsystems durch Anästhetika und Anästhesieverfahren auf die Entwicklung septischer Komplikationen oder die Tumorprogression im Rahmen onkologischer Eingriffe, erscheint eine weitergehende Charakterisierung dieser Effekte in prospektiven klinischen Studien erforderlich.

Die zitierten Originalarbeiten der Autoren wurden durch die Else-Kröner-Fresenius Stiftung unterstützt.

## Fazit für die Praxis

### Unspezifisches Immunsystem

- Neutrophile Granulozyten wandern als erste Immunzellen auf chemotaktische Reize hin ins entzündliche Gewebe. Die Keimabtötung erfolgt nach Phagozytose vor allem durch reaktive Metabolite. Danach gehen die neutrophilen Granulozyten zugrunde und werden ihrerseits von den Monozyten/Makrophagen phagozytiert.
- Die Monozyten/Makrophagen nehmen im Rahmen der Immunantwort eine zentrale Stellung ein. Sie sind einerseits wichtige Effektorzellen des unspezifischen Immunsystems und andererseits stellen sie durch Antigenpräsentation

die Verbindung zum spezifischen Immunsystem her.

- Die Natürlichen Killerzellen (NKC) sind den T-Lymphozyten ähnliche Zellen mit einer spontanen zytolytischen Aktivität. Hierdurch sind sie vor allem für die frühe Infektabwehr und die Tumorabwehr von Bedeutung. Durch Bildung von Interferon unterstützen sie die Immunabwehr durch Monozyten/Makrophagen.

### Spezifisches Immunsystem

- Die T-Lymphozyten machen ca. 70% der zirkulierenden Lymphozyten aus. Man unterscheidet T-Helfer (CD4+) und zytotoxische T-Zellen (CD8+). T-Zellen werden durch Antigene aktiviert, wenn diese zusammen mit einem MHC (Major Histocompatibility Complex) Molekül coexprimiert werden. Bei den T-Helferzellen unterscheidet man proinflammatorische Th1-Zellen und antiinflammatorische Th2-Zellen.
- B-Lymphozyten machen ca. 5–15% der zirkulierenden Lymphozyten aus. Nach Interaktion mit einem spezifischen Antigen entwickeln sie sich zu den Immunglobulin-(Ig-)produzierenden Plasmazellen.

### Perioperative Beeinflussung des Immunsystems

- Insgesamt konnte perioperativ sowohl eine Beeinträchtigung des spezifischen als auch des unspezifischen Immunsystems beobachtet werden. Dies kann durch Faktoren verstärkt werden.
- Fremdbluttransfusionen können zu einer klinisch faßbaren Immunsuppression führen, die weit in die postoperative Phase hineinreicht. Eine ähnliche immunsuppressive Wirkung wird allerdings auch der Transfusion von Eigenblut zugeschrieben.
- Perioperativer Streß kann durch Erhöhung von z.B. Adrenalin, Noradrenalin oder Cortisol zu einer Beeinträchtigung des Immunsystems führen.
- Neben mittelbaren Wirkungen durch Beeinflussung der Streßantwort kann das Immunsystem durch verschiedene Anästhetika auch direkt beeinflusst werden.
- Durch die Blockade afferenter Impulse aus dem Wundgebiet bei rückenmarksnaher Anästhesie bleibt die postoperative Hemmung der NKC-Funktion weitgehend aus.

- Während eine direkte Immunzellbeeinflussung durch Opiode primär in supraklinischen Konzentrationen festgestellt werden kann, ist eine Modulation auf zentralvenöser Ebene wahrscheinlich.
- Etomidat führt zumindest bei repetitiver Anwendung zu einer klinisch bedeutsamen Hemmung der Kortisolproduktion mit ungünstigen hämodynamischen und immunologischen Konsequenzen.
- Thiopental und Propofol führen zu einer verminderten Bildung von Sauerstoffradikalen in neutrophilen Granulozyten.

## Literatur

1. Abraham E (1996) **Alterations in transcription regulation of proinflammatory and immunoregulatory cytokine expression by hemorrhage, injury, and critical illness.** *New Horizons* 4:184–193
2. Adams HA, Hempelmann G (1991) **Die endokrine Streßreaktion in Anästhesie und Chirurgie – Ursprung und Bedeutung.** *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 26:294–305
3. Adams HA, Schmitz CS, Baltés-Götz B (1994) **Endokrine Streßreaktion, Kreislauf- und Aufwacherhalten bei totaler intravenöser und Inhalationsanästhesie-Propofol versus Isofluran.** *Anaesthesist* 43:730–737
4. Angele MK, Ayala A, Monfils BA, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH (1998) **Testosterone and/or low estradiol: normally required but harmful immunologically for males after traumahemorrhage.** *J Trauma* 44:78–85
5. Angele MK, Wichmann MW, Ayala LA, Cioffi WG, Chaudry IH (1997) **Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Restoration of the depressed immune functions and improved survival following subsequent sepsis.** *Arch Surg* 132:1207–1214
6. Ayala A, Ertel W, Chaudry IH (1996) **Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes.** *Shock* 5:79–90
7. Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL, Lowry SF (1993) **Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man.** *J Immunol* 150:1999–2006
8. Bauer M (1996) **Pathophysiologie der Sepsis-Aktuelle Konzepte.** *Anaesthesist* 45:312–322
9. Beal AL, Cerra FB (1994) **Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction.** *JAMA* 271:226–233
10. Bone RC (1996) **Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS.** *Crit Care Med* 24:1125–1128
11. Busch ORC, Hop WCJ, Hoyneck van Papendrecht MAW, Marquet RL, Jeekel J (1993) **Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer.** *N Engl J Med* 328:1372–1376
12. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH (1993) **Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma.** *Br J Surg* 80:427–432
13. Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D (1994) **Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 72:280–285
14. Cuthbertson DP (1980) **Alterations in metabolism following injury: part I.** *Injury* 11:175–189
15. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W (1997) **Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by  $\gamma$ -IFN treatment.** *Nature Med* 6:678–681
16. Doffershoff ASM, Nijland JH, de Vries-Hospers HG, Mulder POM, Weits J, Bom VJJ (1991) **Effects of different types and combinations of antimicrobial agents on endotoxin release from gram-negative bacteria. An in vitro and in vivo study.** *Scand J Infect Dis* 23:745–754
17. Doran JE, Lundsgaard-Hansen, Rubli E (1986) **Plasma fibronectin: relevance for anesthesiology and intensive care.** *Intensive Care Med* 12:340–349
18. Dries DJ, Polk HC Jr (1994) **Interferon gamma on trauma related sepsis: results of two large multicenter studies.** *J Intensive Care Med* 20:123–126
19. Dries DJ (1996) **Activation of the clotting system and complement after trauma.** *New Horizons* 4:276–288
20. Eberhardt KEW, Thimm BM, Spring A, Maskos WR (1992) **Dose-dependent rate of nosocomial pulmonary infection in mechanically ventilated patients with brain oedema receiving barbiturate: a prospective case study.** *Infection* 20:12–18
21. Echtenacher B, Falk W, Mannel DN, Kramer PH (1990) **Requirement of endogenous tumor necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis.** *J Exp Immunol* 145:3762–3766
22. Edna TH, Vada K, Hesselberg F, Mjølnerød OK (1992) **Blood transfusion and survival following surgery for renal carcinoma.** *Br J Urol* 70:135–138
23. Edna TH, Bjerkeset T, Svinsas M, Drogset JO (1994) **Association between transfusion of stored blood and bacterial infective complications after biliary operations.** *Eur J Surg* 160:357–362
24. Ertel W, Morrison MH, Meldrum DR, Ayala A, Chaudry IH (1992) **Ibuprofen restores immunity and decreases susceptibility to sepsis following hemorrhage.** *J Surg Res* 53:55–61
25. Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE (1986) **Depression of cellular immunity after major surgery.** *Arch Surg* 121:1000–1005

26. Faist E, Markewitz A, Fuchs D, Lang S, Zarious S, Schildberg FW, Wachter H, Reichart B (1991) **Immunomodulatory therapy with thymopentin (TP-5) and indomethacin: successful restoration of interleukin-2 (IL-2) synthesis in patients undergoing major surgery.** *Ann Surg* 214:264–275
27. Fisher M, Baldo BA (1994) **Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention.** *Eur J Anaesthesiol* 11:263–284
28. Ginz HF, Gottschall V, Schwarzkopf G, Walter K (1998) **Excessive Gewebespeicherung von Kolloiden im retikuloendothelialen System.** *Anaesthesist* 47:330–334
29. Grzelak I, Olszewski WL, Engeset A (1983) **Suppressor cell activity in peripheral blood in cancer patients after surgery.** *Clin Exp Immunol* 51:149–156
30. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbire JS (1985) **Multiple organ failure. Generalized autodestructive inflammation?** *Arch Surg* 120:1109–1115
31. Hagen C, Brandt MR, Kehlet H (1980) **Prolactin, LH, FSH, GH, and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia.** *Acta Endocrinol* 94:151–154
32. Hamra JG, Yaksh TL (1996) **Equianalgesic doses of subcutaneous but not intrathecal morphine alter phenotypic expression of cell surface markers and mitogen-induced proliferation in rat lymphocytes.** *Anesthesiology* 85:355–365
33. Heesen M, Bachmann-Mennenga B, Zeiler D, Mahler M, Hempelmann G (1995) **Increase of Interleukin-6 plasma concentration and HLA-DR positive T-lymphocytes after hypotensive anaesthesia with sodium nitroprusside.** *Acta Anaesthesiol Scand* 39:965–969
34. Heinrich PC, Castell JV, Andus T (1990) **Interleukin-6 and the acute phase response.** *Biochem J* 265:621–636
35. Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C (1993) **Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils in vitro.** *Br J Anaesth* 70:99–100
36. Jimi N, Segawa K, Minami K, Sata T, Shigematsu A (1997) **Inhibitory effect of the intravenous anesthetic, ketamine, on rat mesangial cell proliferation.** *Anesth Analg* 84:190–195
37. Keller SE, Weiss JM, Schleifer SJ, Miller NE, Stein M (1981) **Suppression of immunity by stress: effect of a graded series of stressors on lymphocyte stimulation in the rat.** *Science* 213:1397–1400
38. Kenyon CJ, Young J, Gray CE, Fraser R (1984) **Inhibition by etomidate of steroidogenesis in isolated bovine adrenal cells.** *J Clin Endocrinol Metab* 58:947–949
39. Kleinschmidt S, Wanner GA, Bußmann D, Kremer JP, Ziegenfuß T, Menger MD, Bauer M (1998) **Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline.** *Shock* 9:12–20
40. Kress HG, Eberlein T, Hörber B, Weis KH (1989) **Suppression of neutrophil migration and chemiluminescence is due to the sulphur atom in the thiobarbiturate molecule.** *Acta Anaesthesiol Scand* 33:122–128
41. Krumholz W, Endrass J, Hempelmann G (1994) **Propofol inhibits phagocytosis of Staphylococcus aureus and Escherichia coli by polymorphonuclear leukocytes in vitro.** *Can J Anaesth* 41:446–449
42. Krumholz W, Demel C, Jung S, Menthen G, Knecht J, Hempelmann G (1995) **The effects of thiopentone, etomidate, ketamine and midazolam on several bactericidal functions of polymorphonuclear leukocytes in vitro.** *Eur J Anaesth* 12:141–146
43. Kutteh WH, Rainey WE, Carr BR (1991) **Glucocorticoids inhibit lipopolysaccharide-induced production of tumor necrosis factor-alpha by human fetal Kupffer cells.** *J Clin Endocrinol Metab* 73:296–301
44. Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, Merin G (1992) **Serum levels of IL-1, IL-6 and TNF in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy.** *Clin Exp Immunol* 89:255–260
45. Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M (1998) **Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood.** *Anesthesiology*, zur Publikation angenommen.
46. Laudenslager ML, Ryan SM, Drugan RC, Hyson RL, Maier SF (1983) **Coping and immunosuppression: inescapable but not escapable shock suppresses lymphocyte proliferation.** *Science* 221:568–570
47. Moudgil GC, Allan RB, Russel RJ, Wilkinson PC (1977) **Inhibition, by anaesthetic agents, of human leukocyte locomotion towards chemical attractants.** *Br J Anaesth* 49:97
48. Mukherjee P, Mastro AM, Hymer WC (1990) **Prolactin induction of interleukin-2 receptors on rat splenic lymphocytes.** *Endocrinology* 35:219–225
49. Naito Y, Tamaï S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y, Mori K (1992) **Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery.** *Anesthesiology* 77:426–431
50. Ness PM, Walsh PC, Zahurak M, Baldwin ML, Piantadosi S (1992) **Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving autologous or homologous blood.** *Transfusion* 32:31–36
51. Nielsen HJ (1995) **Detrimental effects of perioperative blood transfusion.** *Br J Surg* 82:582–587
52. Pannen BHJ, Robotam JL (1995) **The acute phase response.** *New Horizons* 3:183–197
53. Peterson PK, Sharp B, Gekker G, Brummit C, Keane WF (1987) **Opioid-mediated suppression of interferon-γ production by cultured peripheral blood mononuclear cells.** *J Clin Invest* 80:824–831
54. Rossano F, Tufano R, Cipollaro De L'Ero G, Servillo G, Baroni A, Tufano MA (1992) **Anaesthetic agents induce human mononuclear leukocytes to release cytokines.** *Immunopharm Immunotoxicol* 14:439–450
55. Sheeran P, Hall GM (1997) **Cytokines in anaesthesia.** *Br J Anaesth* 78:201–219
56. Shavit Y, Depaulis A, Martin FC, Terman GW, Pechnick RN, Zane CJ, Gale PG, Liebeskind JC (1986) **Involvement of brain opiate receptors in the immune-suppressive effect of morphine.** *Proc Natl Acad Sci USA* 83:7114–7117
57. Sklar LS, Anisman H (1979) **Stress and coping factors influence tumor growth.** *Science* 205:513–515
58. Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ (1975) **Immunodepression after major surgery in normal patients.** *Surgery* 78:363–372
59. Snell JJ (1903) **Immunität und Narkose.** *Berlin Klin Wochenschr* 40:212
60. Tartter PI (1992) **The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence.** *Ann Surg* 216:633–638
61. Taylor NM, Lacoumenta S, Hall GM (1997) **Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery.** *Anaesthesia* 52:112–115
62. Thiel M, Zourelidis C, Peter K (1996) **Die Rolle des polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten in der Pathogenese des akuten Lungenversagens (ARDS).** *Anaesthesist* 45:113–130
63. Tønnesen E, Wahlgreen C (1988) **Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulation in patients undergoing hysterectomy.** *Br J Anaesth* 60:500–507
64. Van den Berghe G, de Zegher F (1996) **Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment.** *Crit Care Med* 24:1580–1590
65. Van Epps DE, Saland L (1984) **β-Endorphine and met-enkephaline stimulate human peripheral blood mononuclear cell chemotaxis.** *J Immunol* 132:3046–3053
66. Van Parijs L, Abbas AK (1998) **Homeostasis and self-tolerance in the immune system: Turning lymphocytes off.** *Science* 280:243–248
67. Van der Poll T, Jansen J, Ender E, Sauerwein HP, van Deventer SJH (1994) **Noradrenaline inhibits lipopolysaccharide-induced Tumor Necrosis Factor and Interleukin 6 production in human whole blood.** *Infect Immun* 62:2046–2050
68. Van der Poll T, Lowry SF (1995) **Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense?** [editorial] *Shock* 3:1–12

69. Van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF (1996) **Epinephrine inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia.** J Clin Invest 97:713–719
70. Velasco S, Tarlo M, Olsen K et al. (1991) **Temperature dependent modulation of lipopolysaccharid induced interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  expression in cultured human astroglial cells by dexamethason and indomethacin.** J Clin Invest 87:1674–1680
71. Visintainer MA, Volpicelli JR, Seligman MEP (1982) **Tumor rejection in rats after inescapable or escapable shock.** Science 216:437–439
72. Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, Asadullah K, Müller JM, Döcke WD, Kox WJ (1996) **Monocyte deactivation – a rational for a new therapeutic strategy in sepsis.** Intensive Care Med 22:S474–S481
73. Wanner GA, Ertel W, Müller P, Hofer Y, Leiderer R, Menger MD, Messmer K (1996) **Liver ischemia and reperfusion induces a systemic inflammatory response through Kupffer cell activation.** Shock 5:34–40
74. Weber RJ, Pert A (1989) **The periaqueductal gray matter mediates opiate-induced immunosuppression.** Science 245:188–190
75. Werdan K (1993) **Neue Aspekte der Sepsisbehandlung – Additive Therapiemaßnahmen mit Antikörpern und Antagonisten gegen Bakterientoxine und Sepsismediatoren sowie mit Immunglobulinen.** Intensivmed 30:201–217
76. Zellweger R, Wichman MW, Ayala A, Chaudry IH (1998) **Metoclopramide: a novel and safe immunomodulating agent for restoring the depressed macrophage immune function after hemorrhage.** J Trauma 44:70–77
77. Ziegenfuß T (1997) **Differentielle Modulation der frühen perioperativen induzierbaren Zytokin-Genexpression durch Pentoxiphyllin (Ptx) nach Ischämie und Reperfusion (I/R).** Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32:S123
78. Ziegenfuß T, Wanner GA, Grass C, Bauer I, Schüder G, Kleinschmidt S, Menger MD, Bauer M (1998) **Mixed agonistic-antagonistic cytokine response in whole blood from patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair.** Intensive Care Med, zur Publikation angenommen.

*G.Schorn*

### Medizinprodukte – Recht

*Stuttgart: WVG, 1996. 1750 S., 20 Abb., (ISBN 3-8047-1472-2), 2 Ringbücher, DM 248,–*

Das Medizinprodukte-Recht, das mit dem Medizinproduktegesetz (MPG) 1994 eine umfassende Regelung gefunden hat, erscheint auf den ersten Blick als ein unübersichtliches Rechtsgebiet. Eine Vielzahl verschiedener Regelungen auf verschiedenen Regelungsebenen erschwert das Verständnis. Eine Masse gesetzlicher und untergesetzlicher Vorschriften tragen dazu bei, daß die Aufgabewahrnehmung im Bereich des Medizinprodukte-rechts einen erheblichen Zeitbedarf mit sich bringt. Als da sind:

- das Arzneimittelgesetz
- das Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-gesetz
- das Gerätesicherheitsgesetz
- das Chemikaliengesetz
- eich- und meßrechtliche sowie atomrechtliche Vorschriften
- Regelungen im Rahmen des internationalen Rechts, vornehmlich aus dem Bereich der EU
- ergänzende Ausführungsregelungen und schließlich
- eine Vielzahl von behördlichen Zuständigkeiten.

Das von Schorn verfaßte Werk „Medizinprodukte-Recht“ ist ein wesentliches, grundlegendes Hilfsmittel, um sowohl den schnellen Einstieg auf diesem Gebiet zu finden, als auch die praktische Arbeit im konkreten Fall zügig und sicher zu bewältigen.

Der im ganzen höchst durchdachte, gerade für die Praxis geschaffene, Aufbau führt den Leser zunächst in einen Allgemeinen Teil (A), der, neben einer Benutzereinführung nebst Abkürzungen und einem Verzeichnis weiterführender Literatur, vor allem die exakten Verzeichnisse sämtlicher maßgeblicher Behörden auf Bundes- und Länderebene, der Europäischen und der außereuropäischen Institutionen unter zusätzlicher Einbeziehung der nationalen und internationalen Verbände aufweist.

Die besondere Praktikabilität wird im „Speziellen Teil“ (B) vor allem daran deutlich, daß im Schorn zunächst (Teil B 1) die sachlichen Anwendungsbereiche der für das Medizinprodukte-recht einschlägigen Vorschriften – vom MPG bis zu den Regelungen aus dem EU-Bereich – systematisch durchdacht, „vor die Klammer gezogen“ sind, be-

vor sich die Darstellung den maßgeblichen Sachkomplexen umfassend zuwendet. Dies vereinfacht die Arbeit innerhalb der nachfolgenden speziellen, sachbezogenen Kapitel (B 2 ff.) in besonderem Maße (Teil C).

Der Abschnitt „Rechtstexte“ enthält u.a., neben dem MPG, die exakten Texte der für das Medizinprodukte-recht einschlägigen gesetzlichen und untergesetzlichen Vorschriften, insbesondere aus den Bereichen Arzneimittel-, Gerätesicherheits-, Chemikalien-, Eich- und Meßrecht oder Atomrecht. In den „Materialien“ (D) ist eine breite Palette solcher Informationen, die für den Vollzug von Aufgaben im Bereich des Medizinprodukte-rechts unentbehrlich sind, enthalten. So sind etwa behördliche Bekanntmachungen, Verwaltungsvorschriften, Verbandsempfehlungen, Richtlinien oder auch in Betracht kommende Musterbögen hier zu finden.

Teil E (Europäisches Recht) weist die breite Palette sämtlicher relevanter primär- und sekundärrechtlicher Vorschriften aus dem Bereich der EU auf.

Teil M ist schließlich dem MPG gewidmet, das, neben seinem Gesetzestext, einer englischsprachigen Übersetzung, den relevanten Verordnungen und Informationen über nach § 17 Abs. 4 MPG errichtete Ethikkommissionen, vor allem eine Kommentierung zum selben enthält.

Ein ausführliches Inhaltsverzeichnis, weiterführende Verzeichnisse in den Teilen C und D sowie ein genaues Sachverzeichnis ermöglichen den schnellen Zugriff auf die jeweilige Fragestellung.

Das Werk sucht seinesgleichen! Den Autoren, durchweg erfahrenen, in obersten Bundesbehörden tätigen Praktikern, ist es gelungen, ein Buch für die Praxis darzubieten. Ein Nachschlagewerk, das Medizinprodukte-recht gerade auch hinsichtlich der konkreten Arbeit „am Fall“ vollständig und vor allem systematisch erfasst.

Namentlich die Kommentierung des MPG stellt, soweit ersichtlich, die erste umfassende Erläuterung auf diesem Gebiet dar! Im ganzen ist das Werk sehr übersichtlich aufgebaut, durchweg in klarer Sprache gehalten und in seinen Schwerpunkten angemessen gestaltet. Mit ihrem Werk, das in 2. Auflage das Buch „Medizinische Hilfsmittel und Geräte“ ablöst, haben die Autoren Standards gesetzt. Es wird vor allem dem Praktiker, aber auch dem Juristen und Verwaltungsbeamten unentbehrlicher Helfer sein.

G. Schneider (Chemnitz)