

Das Immunsystem: Grundlagen und Modulation durch Anästhetika (CME 1/03)

The immune system: Basic principles and modulation by anaesthetics

T. Loop

Anästhesiologische Universitätsklinik Freiburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. Geiger)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

Zusammenfassung: Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, daß Anästhetika die Funktion immunkompetenter Zellen beeinflussen können. Diese Effekte sind überwiegend inhibitorischer Art und betreffen sowohl die unspezifische als auch die spezifische Immunantwort. So wurden hemmende Wirkungen durch Barbiturate und Opioide auf die Funktion von neutrophilen Granulozyten, monozytären Zellen, "Natural Killer Cells" sowie B- und T-Lymphozyten beschrieben. Dies kann eine Suppression der Adhäsion, der Chemotaxis, der Phagozytose, der "Oxidative Killing Capacity", der Antigenpräsentation, der Bildung von Antikörpern und Zytokinen sowie der Proliferation und Apoptose der Zellen zur Folge haben. Während zahlreiche Studien diese Phänomene charakterisiert haben, sind die molekularen Mechanismen der immunsuppressiven Wirkungen von Anästhetika bisher kaum untersucht worden. Als mögliche Angriffspunkte kommen neben Rezeptoren an der Zelloberfläche, wie z.B. dem Benzodiazepinrezeptorkomplex, vor allem Transkriptionsfaktoren in Betracht, die eine zentrale Rolle bei der Regulation der Immunantwort spielen. Dazu gehören u.a. die Mitglieder der Transkriptionsfaktorfamilien "Nuclear Factor- κ B" (NF- κ B), "Nuclear Factor of Activated T Cells" (NFAT) sowie "Activator Protein-1" (AP-1). Mechanistisch ist entweder eine direkte Hemmung der DNA-Bindungsaktivität oder eine Interferenz mit den zur Aktivierung dieser Faktoren führenden Signaltransduktionskaskaden denkbar. Potentielle molekulare Ziele für die Vermittlung der immunsuppressiven Wirkungen sind deshalb die an diesen Regulationsmechanismen beteiligten Kinasen wie Inhibitor- κ B-Kinasen, Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (MAP-Kinasen) oder Phosphatasen wie etwa Calcineurin.

Darüber hinaus sind auch Interferenzen mit der Expression abhängig regulierter Zielgene wie Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Wachstumsfaktoren mögliche Angriffspunkte der Anästhetika. Die Aufklärung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen könnte zum einen zur Vermeidung unerwünschter immunsuppressiver Wirkungen der Anästhetika beitragen, wie sie im Rahmen der Barbiturattherapie von Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma häufig vorkommen können. Andererseits könnten daraus neue pharmakologische Ansätze zur gezielten Immunsuppression, z.B. bei der Behandlung generalisierter Entzündungsreaktionen oder im Rahmen der Organtransplantation, resultieren.

Summary: Accumulating evidence suggests that anaesthetics can affect the function of immunologically active cells. Anaesthetics like barbiturates, opioids, and benzodiazepines interfere with the unspecific and specific immune response, for example by inhibiting the function of neutrophilic leukocytes, monocytes, "natural killer cells", B- and T-lymphocytes. This may lead to a suppression of cell adhesion, chemotaxis, phagocytosis, "oxidative killing capacity", antigen presentation, production of antibodies, release of cytokines, and proliferation and apoptosis of immunoreactive cells. In contrast to the well-documented association between anaesthetics and immunosuppressive effects in vitro, it is unclear whether these findings are also significant in-vivo. Moreover, the specific molecular mechanisms of the immunomodulating effects of anaesthetics still remain to be identified. Possible targets include accessory molecules like cellular surface receptors, e.g. the benzodiazepine receptor family, and transcription factors, which play a major role in the regu-

lation of the immune response. The transcription factor families that are mainly responsible for immune responses are the "Nuclear Factor- κ B" (NF- κ B), the "Nuclear Factor of Activated T Cells" (NFAT), and the "Activator Protein-1" (AP-1). Anaesthetics may either directly inhibit DNA binding activity or interfere with the signal transduction pathways leading to the activation of these transcription factors. Potential targets therefore include various kinases, e.g. Inhibitor- κ B-kinase, Mitogen-Activated Protein kinase (MAP-kinase), or phosphatases like calcineurin, for example. In addition, anaesthetics may also interfere with and modulate target gene expression, for instance of cytokines, adhesion molecules, or growth factors. Identification of the underlying molecular mechanisms

might help to explain and prevent undesirable anaesthetic-mediated immunosuppressive effects, for example the adverse effects of treatment with barbiturates in patients suffering from severe craniocerebral trauma. It may also contribute to the development of new pharmacological strategies for immunosuppressive treatment, e.g. in patients with a systemic inflammatory response syndrome or organ transplants.

Key words: Anaesthetics – Immune System – Cellular Immunity – Immunosuppression

Schlüsselwörter: Anästhetika – Immunsystem – Immunität, zellvermittelte – Immunsuppression.

Einleitung

Die perioperative Immunantwort ist Teil einer systemischen Stressreaktion, die durch das chirurgische Trauma auf der Basis hormoneller und metabolischer Veränderungen ausgelöst wird. Sie umfaßt neben neuroendokrin-vermittelten Effekten (Sympathikus- und Hypophysenaktivierung) eine Aktivierung sowohl der unspezifischen als auch der spezifischen Immunantwort. Dazu gehören beispielsweise eine gesteigerte Zytokinproduktion, eine Akut-Phase-Reaktion, eine neutrophile Leukozytose und eine lymphozytäre Proliferation und Differenzierung von Vorläufer-T-Lymphozyten (T_{h0}) in T-Helfer-Lymphozyten (T_{h1} und T_{h2}). Das Ausmaß der Reaktion ist sowohl von der lokalen Zytokin- und Antigenkonzentration als auch von der Art der Antigenpräsentation abhängig. Ursächlich verantwortlich für diese perioperative Immunantwort sind neben individuellen Faktoren die durch das chirurgische Trauma ausgelösten biologischen Reaktionen (Abb. 1) (55, 81).

Es ist schwierig, die zu diesem Phänomen beitragenden Faktoren, wie chirurgischen Streß und Trauma, anästhetisches und analgetisches Verfahren, in ihrer Einzelverantwortung zu untersuchen. Inwieweit die in der Anästhesie eingesetzten Analgetika, Anästhetika und Muskelrelaxantien die Funktion immunkompetenter Zellen modulierend beeinflussen, ist Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen. Diese Studien zeigen direkte Effekte auf spezifische Immunfunktionen in-vitro. Die molekularen Mechanismen und die Bedeutung dieser Ergebnisse für Patienten sind bisher weniger eindeutig, bei der zunehmenden Anzahl immunkompromittierter Patienten in der Anästhesie und der Intensivmedizin allerdings von großer Relevanz. Eine eingeschränkte perioperative Streß- und Immunantwort prädisponiert für systemische Inflammation, Infektionen, Sepsis, Organversagen und Metastasenwachstum bei Tumorpatienten (7, 57, 58).

Postoperative, diametrale Veränderungen der Immunantwort wie Leukozytose und Leukopenie sind schon im Zeitalter der Anästhesien auf Ätherbasis beschrie-

ben worden (13, 102). Sie waren Ausdruck direkter toxischer Wirkungen der verwendeten Anästhetika. Spätere Untersuchungen zeigten eine Lymphopenie und eine Abnahme der Migrationsfähigkeit von T-Lymphozyten in vitro bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen (73, 91). Weitere Untersuchungen, die sich mit Funktionen immunkompetenter Zellen in der perioperativen Phase beschäftigten, ergaben eine Abnahme der "Natural Killer Cell"-vermittelten Zytotoxizität, der Chemotaxis, der in vitro stimulierten Lymphozytenproliferation, der HLA-DR-Expression, der TNF- α -Freisetzung und dem Verlust der Antigenpräsentations-Fähigkeit. Molekularer Mechanismus dieser durch chirurgische Maßnahmen vermittelten immunsuppressiven Effekte könnte u.a. die Expression von Fas-Liganden-mRNA in mononukleären Zellen sein, die mit einer Lymphopenie bei diesen Patienten assoziiert ist (72). Fas-Liganden (FasL) sind zellmembrangebundene Proteine der "Tumor Necrosis Factor"-Rezeptor-Familie (TNF), deren Funktion die rezeptorabhängige (Fas-Rezeptor) Signalübertragung von der Zelloberfläche über zytoplasmatische Domänen ist, in deren Folge die Fas-Expression und die Apoptose initiiert wird.

Die zur Anästhesie verwendeten Hypnotika und Analgetika besitzen daher Einflüsse auf das menschliche Immunsystem, welche über die Modulation der endokrinen Stressantwort hinausgehen. Ziel dieser Zusammenfassung ist eine Darstellung der Grundlagen des Immunsystems und der bisher bekannten immunmodulatorischen Wirkungen durch Anästhetika.

Grundlagen des Immunsystems und Organisation der Immunantwort

Der Begriff Immunität leitet sich von *immunitas* (lateinisch) ab, welcher sich auf die Freistellung römischer Senatoren von verschiedenen zivilen und juristischen Verpflichtungen während ihrer Amtszeit bezog. Historisch gesehen bezeichnet Immunität den Schutz vor Krankheit und, spezifischer, den Schutz vor In-

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten Abwehrmechanismen.

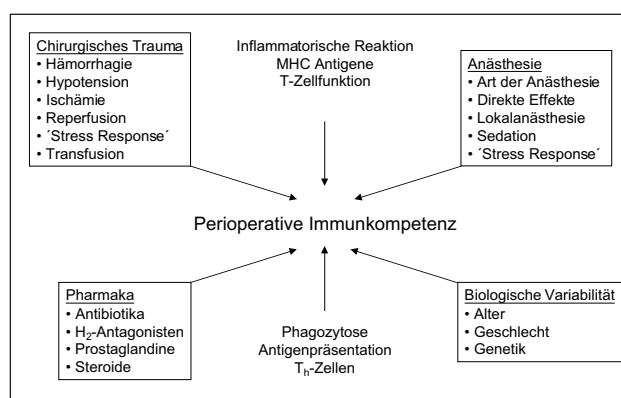
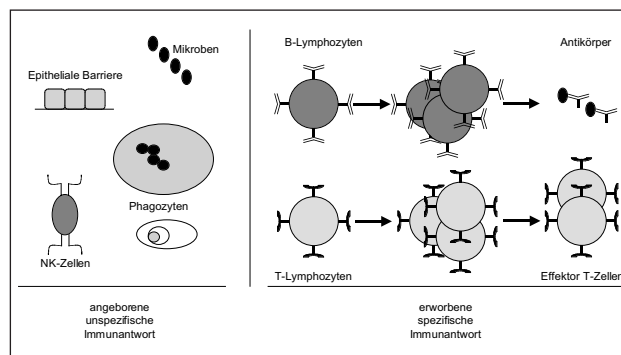
Teilsystem der Abwehr	Unspezifisch	Spezifisch
Humoral	Komplementsystem, Zytokine, Lysozym	Antikörper (produziert von Plasmazellen und B-Lymphozyten)
Zellulär	Makrophagen, Neutrophile, natürliche Killerzellen	T-Lymphozyten B-Lymphozyten

fektionskrankheiten. Die Zellen und Moleküle, welche dafür verantwortlich sind, bilden das Immunsystem. Die kollektive und koordinierte Reaktion auf das Eindringen von Fremdmaterial oder Mikroorganismen wird als Immunantwort bezeichnet. Die Immunantwort hat drei zentrale Charakteristika: Spezifität, Selbsterkennung und Gedächtnis. Für diese komplexe Reaktion unterscheidet man zellulär zwischen dem angeborenen, unspezifischen und dem erworbenen, spezifischen Immunsystem (Tab.1).

Unspezifisches Immunsystem

Das angeborene, native oder unspezifische System besteht aus physikalischen und chemischen Barrieren sowie aus phagozytär aktiven Zellen (neutrophile Leukozyten und Makrophagen) und "Natural Killer Cells (NK)". Es wird durch Bestandteile des Fremdmaterials und der Mikroorganismen aktiviert und stellt damit die erste Barriere dar. Typischerweise reagiert es gegen unterschiedliche Fremdstoffe mit gleicher Intensität und wirkt bereits beim ersten Kontakt. Die Pathogenität unterschiedlicher Bestandteile hängt von einer Resistenz gegen die Mechanismen der unspezifischen Immunabwehr ab (Abb. 2).

Physikalische und chemische Barrieren bestehen neben der Haut aus antimikrobiellen Substanzen wie Enzymen und Mucus, die an der Epitheloberfläche gebildet werden. Sie wirken selbst antimikrobiell oder verhindern Anhaften von pathogenen Erregern an der Oberfläche. Als Phagozytose bezeichnet man die Vernichtung der Fremdstoffe durch den chronologischen Ablauf von Chemotaxis, Adhäsion, Phagosombildung, Phagolysosombildung, Abbau und Exozytose. Weitere wichtige Bestandteile des unspezifischen, humoralen Immunsystems sind Plasmaproteine wie das Komplementsystem (Abb. 3), das "C-reactive protein (CRP)" und das "Mannose-binding protein Lectin (MBL)". Das CRP gehört zu der "Pentraxin"-Familie und wird in der Akut-Phase-Reaktion exprimiert. Es bindet sowohl an die Kapsel von Bakterien wie auch an Komponenten des Komplementsystems (C1q). Es ist dadurch in der Lage dieses System zu aktivieren oder als opsonierendes Protein mit phagozytären C1q-Rezeptoren zu interagieren. Das MBL setzt sich strukturell aus vier Serinproteasen zusammen (MASP-1, -2, -3 und Map-19), bindet an multiplen Glycoprotein-

**Abbildung 1:** Modulatoren der Immunantwort.**Abbildung 2:** Unspezifische und Spezifische Immunantwort.

Domänen (mit Mannose- und Fucoseketten) an der Oberfläche verschiedenster Mikroorganismen und ist in der Lage, das Komplementsystem C1- und Immunglobulin-unabhängig (MBL/MASP-2-Komplex) zu aktivieren. Das Komplementsystem selbst besteht aus einer Klasse von 20 hitzelabilen Blutproteinen, welche von Makrophagen synthetisiert werden und die Wirkung von Antikörpern komplementieren. Die Wirkungsweise ist vielfältig. Ziel ist die Opsonisierung und Lyse von Pathogenen sowie die Induktion einer Serie inflammatorischer Reaktionen. Die Komplementaktivierung unterliegt spezifischen Charakteristika (Abb. 3):

- Die Komplementproteine sind normalerweise inaktiv und werden in einer sequentiellen Proteolyse (vergleichbar mit dem Koagulationssystem) aktiviert. Ziel dieser enzymproteolytischen Kas-

Fort- und Weiterbildung

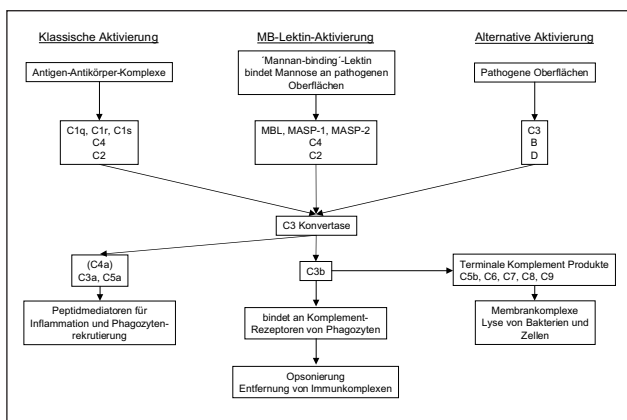


Abbildung 3: Komplementaktivierung.

kade ist die Amplifikation biologischer Wirkungen. Proteine, die eine enzymatische Proteolyse durch Proteasen benötigen, nennt man Zymogene.

- Die Produkte der Komplementaktivierung binden spezifisch, ausschließlich und kovalent an die Oberfläche von Mikroorganismen oder Antikörpern. Somit bleibt die biologische Wirkung auf diese Strukturen beschränkt.
- Die Komplementaktivierung wird durch spezifische regulatorische Proteine (z.B. die Serinproteasen C1-INH oder Faktor I) inhibiert, die normalerweise in Mikroorganismen nicht vorkommen.
- Die zwei charakteristischen Aktivierungswege des Komplementsystems unterscheiden sich zwar durch die auslösenden Strukturen, besitzen aber eine gemeinsame Endstrecke. Zentrales Element der "klassischen" Aktivierung (C1 - C4) durch Antigen-Antikörper-Komplexe ist die Generierung des Proteins C3. Im Rahmen der "alternativen" Kaskade (B, C3, D, P), aktiviert durch Krankheitserreger, wird ebenfalls C3 generiert und mündet in die gemeinsame Endstrecke (C5 - C9).
- Aktivierte Komplementproteine stimulieren immunkompetente Zellen. Ferner induzieren sie eine Kontaktvermittlung zur Einleitung der Phagozytose oder Zellkooperation, lysieren Zellen direkt und können Immunkomplexe auflösen.

Die Kommunikation zwischen immunkompetenten Zellen hängt im wesentlichen von einer Vielzahl niedermolekularer, glykosilierter Proteine ab, die unter dem Begriff Zytokine zusammengefasst werden (Abb. 4). Der Begriff Zytokine steht für eine heterogene Gruppe von kleinen Proteinen (ca. 5 - 30 kDa) mit einer großen Zahl biologischer Einzelwirkungen (Tab. 2). Eine charakteristische Wirkung, die die Einordnung eines Faktors als Zytokin erlauben würde, existiert nicht. Zytokine wirken u.a. als Zellaktivierungsfaktoren, Wachstumsfaktoren, -inhibitoren, Überlebens-, Differenzierungsfaktoren oder sind chemotaktisch wirksam. Je nach Umständen zeigen sie pleiotrope Aktivitäten in einer para- und autokrinen Weise. Sie sind außerordentlich potent (picomolare Konzentrationen) und beeinflussen sich in Wirkung und Synthese. Viele Zellen sind in der Lage, Zytokine

zu synthetisieren und zu sezernieren. Man unterscheidet verschiedene Klassen von Mediatoren, wie Chemokine, "Transforming Growth Factors" (TGF), "Tumor Necrosis Factors" (TNF), Interleukine (IL), Interferone (IFN) oder "Colony Stimulating Factors" (CSF), die das Ausmaß einer inflammatorischen Reaktion regulieren. Zytokine können sowohl proinflammatorische (TNF- α , IL-1), antiinflammatorische (IL-4, IL-10) als auch duale Effekte (IL-6, TGF- β) aufweisen. Funktionell beeinflussen Zytokine das Wachstum und die Differenzierung verschiedener Zellen in einer überlappenden und redundanten Weise. Ihre biologische Wirkung ist transient und wird über spezifische membrangebundene Rezeptoren reguliert. Es existieren auf der Basis von extrazellulären Domänen verschiedene Zytokin-Rezeptor-Superfamilien (A) und Subkompositionen (B):

(A)

1. Typ-I-Zytokinrezeptorfamilie bzw. Haemopoietin-Rezeptorfamilie (IL-2-, IL-6-, GM-CSF und G-CSF-Rezeptor, Wachstumshormone)
2. Typ-II-Zytokinrezeptorfamilie (IFN, IL-10)
3. Immunglobulin-Superfamilie (IL-1-Rezeptor, M-CSF)
4. TNF-Rezeptor-Familie (TNF- α -Rezeptor, Fas-Ligand)
5. Chemokin-Rezeptor-Familie (insgesamt 7 transmembrane, α -helikale Rezeptoren, die an GTP-gebundene Proteine gekoppelt sind).

(B)

1. IL-2-Rezeptorfamilie (gemeinsame γ -Kette)
2. GM-CSF-Rezeptorfamilie (gemeinsame β -Kette)
3. IL-6-Rezeptorfamilie (gemeinsame gp130 Unter-einheit).

Neben den membrangebundenen Rezeptoren konnten gelöste Zytokin-Rezeptoren bei einer Reihe von septischen und chronisch entzündlichen Erkrankungen (Rheuma) vermehrt nachgewiesen werden. Das Verhältnis dieser gelösten, zirkulierenden Rezeptoren zu den Zytokinkonzentrationen scheint für die Wirkung des Zytokin-Rezeptorkomplexes verantwortlich zu sein. Die biologischen Effekte einiger Zytokine können durch Rezeptorantagonisten, wie beispielsweise IL-1ra, welches IL-1 vom spezifischen Rezeptor verdrängt, reguliert werden. Die Zytokinexpression wird neben der rezeptorvermittelten Wirkung über deren Anzahl, Affinität, "second-messenger"-Induktion, Genexpression, mRNA-Stabilität und -Translation, Sekretion, Degradation und Metabolismus reguliert (Abb. 4).

Spezifisches Immunsystem

Neben der Aktivierung des nativen Immunsystems kommt es in der Folge der koordinierten Immunantwort zu einer Entwicklung einer adaptiven, spezifischen Immunität (Tab. 3). Eine Besonderheit ist die Spezifität gegen Makromoleküle und das immuno-

Tabelle 2: Klassifikation und Charakteristika einiger Zytokine.

Proinflammatorische Wirkung	Antiinflammatorische Wirkung	Duale Effekte
TNF- α	IL-4	IL-6
TNF- β	IL-10	TGF- β
IL-1	IL-11	
IL-2	IL-13	
IL-8		
IL-12		
IL-15		
IL-17		
IL-18		
IFN- γ		

logische Gedächtnis bei wiederkehrender Infektion mit gleichem Erreger. Morphologisches Substrat sind T- und B-Lymphozyten, die spezifisch durch sogenannte Antigene aktiviert werden. Funktionell lassen sich zwei Formen der erworbenen Immunantwort unterscheiden. Auf der einen Seite kann die humorale Antwort, welche durch spezifische Antikörper die von B-Lymphozyten gebildet werden, vermittelt wird, spezifische Antigene erkennen, neutralisieren und deren Elimination fördern (Abb. 5). Auf der anderen Seite können T-Lymphozyten, die in der Lage sind, ausschließlich Antigene mit Peptidcharakter als Oberflächenmoleküle des sogenannten "Major Histocompatibility Complex" (MHC) zu erkennen, eine spezifische Zell-vermittelte Immunantwort auslösen. CD4⁺ T-Lymphozyten aktivieren Makrophagen, um phagozytierte Mikroben zu zerstören. CD8⁺ T-Lymphozyten zerstören Zellen mit intrazellulär infizierten Mikroben (Abb. 6).

Spezifische humorale Immunabwehr

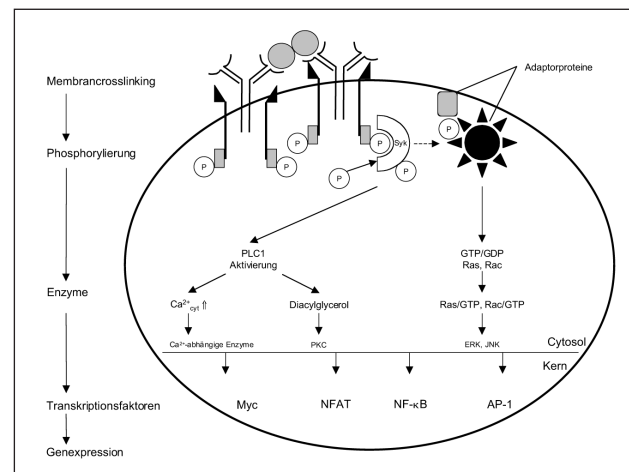
Antigene

Antigene sind Fremdstoffe, die spezifische Abwehrmechanismen anregen. Hierzu zählen insbesondere Erreger von Infektionskrankheiten (Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen), fremde Moleküle (Pollen, Hausstaub, tierische Eiweißstoffe, Chemikalien, Arzneimittel) und Tumorzellen. Natürlich vorkommende Antigene besitzen mehrere anregende Determinanten an ihrer Oberfläche, sogenannte Epitope. Kleinmolekulare Fremdstoffe (Haptene) benötigen makromolekulare Träger, um als Immunogen zu wirken.

Antikörper

Antikörper (= Immunglobuline) sind Proteine, welche in fünf Klassen unterteilt werden (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE). IgG ist die beim Menschen am häufigsten vorkommende Klasse und besteht aus zwei leichten langen Ketten ("L chains") und zwei schweren kurzen Ketten ("H chains"). L- und H-Ketten sind über Disulfidbrücken miteinander verbunden. Die Antigen-Bindungsstelle liegt in dem verbundenen Teil zwischen

Zytokine	
Substanzklasse	Proteine von > 5kDa - < 30 kDa
Produzenten	grundsätzlich alle Zellen
Synthese	komplexes Interaktionsnetzwerk keine Depots (induzierte Neusynthese) transiente Synthese
Wirkung	meist lokals, selten systemisch oft direkt mitogen autokrin, parakrin, juxtakrin, pleiotrop häufig überlappende biologische Aktivitäten keine Enzymaktivität
Rezeptoren	fast überall vorhanden entweder konstitutiv oder induziert exprimiert

Abbildung 4: Zytokine - Charakterisierung.**Abbildung 5:** Signaltransduktion in B-Lymphozyten.

der L- und der H-Kette ("antigen binding fragment = Fab"). Die freien Enden der H-Ketten neigen zur Kristallisierung ("crystallizable fragment = Fc"). Durch Disulfidbindung zwischen zwei freien Enden der H-Ketten entsteht die Y-förmige Struktur des IgG. Fc bindet Lymphozyten oder Komplement.

Fort- und Weiterbildung

Mechanismen der B-Lymphozyten-Aktivierung (Abb. 5)

Nach Kontakt mit einem Antigen kommt es, initiiert durch die Bindung von Antigen an membrangebundene Ig-Rezeptoren und Ausbildung eines B-Lymphozyten-Antigen-Rezeptorkomplexes, zur Proliferation von Antigen-spezifischen B-("bone marrow")-Lymphozyten. Diese Aktivierung biochemischer Signaltransduktionswege (durch Protein-Tyrosin-Kinasen) führt über verschiedene Phosphorylierungskaskaden zur Aktivierung der Proteinkinase C, des Ras-Proteins und in deren Folge des "Mitogen-Activated Protein Kinase"-Komplexes. Diese Signalkaskade mündet in die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, wie z.B. NF- κ B, NFAT, Myc und AP-1, welche ein Genexpression zur Folge hat, die dann für die funktionelle Aktivierung der B-Lymphozyten verantwortlich sind. Die Internalisierung des B-Lymphozyten-Antigen-Rezeptor-Komplexes in endosomale Vesikel hat bei einem Proteincharakter des Antigens eine Prozessierung in Peptide zur Folge, welche dann auf der Zelloberfläche dieser B-Zellen zur Aktivierung von T_h-Zellen präsentiert werden. Welche funktionellen Konsequenzen ergeben sich aus dem Antigen-vermittelten "cross-linking" des B-Zell-Rezeptor-Komplexes? Erstens kommt es zum Übertritt der Zellen aus der Ruhephase in das G₁-Stadium, welcher eine Zunahme an Zellgröße, -organellen und cytoplasmatischer RNA zur Folge hat. Weiterhin werden verschiedene Gene, wie das antiapoptotisch wirkende Bcl-X induziert oder Moleküle der MHC-Klasse II (CD80 und CD86), exprimiert. Des weiteren tritt eine Vermehrung verschiedener Zytokinrezeptoren (IL-2-, IL-4-Rezeptoren) auf der Lymphozytenoberfläche ein.

Spezifische zelluläre Immunabwehr

T-Lymphozyten (Abb. 6)

T-Lymphozyten entstehen aus Stammzellen im Knochenmark und werden im Thymus geprägt. Sie besitzen Oberflächenrezeptoren (T-Zell-Rezeptor), die den humoralen Antikörpern ähneln. Der T-Zell-Rezeptor muß sowohl das passende Antigen als auch die körpereigene Antigen-präsentierende Zellen (Makrophagen) über die MHC-Proteine erkennen. Die Aktivierung durch Interleukine oder Erkennung

spezifischer Antigene führt zur Vermehrung des T-Zell-Klons mit der Folge einer spezifischen T-Zell-vermittelten Immunantwort und der Bildung von Effektor- und Gedächtniszellen. Die primäre T-Zell-Antwort durch native T-Lymphozyten initiiert diese lymphozytäre Proliferation und Differenzierung, während die Effektor-T-Zellen eine Elimination des Antigens bewirken. Weitere Subtypen von T-Lymphozyten sind T-Killerzellen oder zytotoxische T-Zellen, deren Aufgabe die Zerstörung virusinfizierter Zellen oder die Tumoralabwehr ist und die für die Transplantatabstoßung verantwortlich sind. T-Helferzellen fördern die Reifung von antigenstimulierten B- und T-Lymphozyten und sind die Träger des CD4-Membranproteins, eines spezifischen Rezeptors für das AIDS-Virus. T-Suppressorzellen hemmen T-Helfer- und T-Gedächtniszellen und sind antigen-spezifische Lymphozyten, die für lange Zeit überleben können.

Immunmodulation durch Anästhetika

Die in der Anästhesie eingesetzten Hypnotika und Analgetika besitzen sehr unterschiedliche und zum Teil widersprüchliche Effekte auf die unspezifischen und spezifischen Funktionen immunkompetenter Zellen in vitro. Potentiell existieren auf mehreren Ebenen der Regulation zellulärer und humoraler Immunantwort Angriffspunkte für Anästhetika (Abb. 7).

Opiate und synthetische Opiode

Neuroimmunologische Untersuchungen lassen keinen Zweifel an funktionell bedeutsamen Wechselwirkungen zwischen Immunsystem, Schmerz, Entzündung, Nervensystem und endogenen analgetischen Mechanismen. Endogen werden Opiode aus Immunzellen durch Streßexposition oder durch "Corticotropin Releasing Factor (CRF)" gebildet. Immunzellen, die im entzündeten Gewebe nachgewiesen werden konnten, bilden mRNA sowohl für Proopiome-lanocortin und Proenkephalin als auch Endorphin und Enkephalin (60). Während in der initialen Entzündungsphase die meisten Opioidpeptide in neutrophilen Granulozyten gebildet werden, sind in der späteren Phase hauptsächlich Monozyten und Makrophagen beteiligt. Dies führt zu einer endogenen Schmerzhin-

Tabelle 3: Charakteristika unspezifischer und spezifischer Immunität.

	Unspezifisch	Spezifisch
Charakteristika		
Spezifität	Strukturen/Gruppen von Mikroorganismen	Antigene von Mikroorganismen oder Fremdmaterial
Verschiedenheit	limitiert	sehr groß
Gedächtnis	nein	Ja
Selbstdiskriminierung	nein	Ja

bition im Sinne einer Gegenregulation zur Streß-induktion, die sich mit zunehmender Inflammation verstärkt (60, 61). Diese Mechanismen unterstreichen die Bedeutung des Immunsystems in der endogenen Analgesie. Obwohl schon vor geraumer Zeit nachgewiesen wurde, daß das endogene Opioidsystem in die Streß-induzierte Immunsuppression involviert ist (67), ist der präzise zelluläre und molekulare Mechanismus dieses Opioid-vermittelten Effekts größtenteils unbekannt. Immunsuppressive Bedingungen wiederum, wie Depletion von Granulozyten bei Mäusen, führen zu einer signifikanten Verstärkung des Schmerzverhaltens (22). Es ist daher naheliegend und für Morphin nachgewiesen, daß exogen applizierte Opioide Einfluß auf die perioperative Immunantwort nehmen können (64). Die meisten Untersuchungen zeigten für Morphin eine dosisabhängige, über μ -Rezeptor-Antagonisten-vermittelte reversible Hemmung der Phagozytose, der in-vitro-induzierten lymphozytären Proliferation, der "NK Cell"-vermittelten Zytotoxizität und der Zytokinproduktion (IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ) (59, 70, 92). Bei Mäusen, die das Gen des μ -Opioidrezeptors nicht aufweisen, wurden bei chronischer Morphinapplikation in vivo bezüglich einer Reihe immunologischer Parameter keine immunsuppressiven Wirkungen im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet (20). Untersuchungen an Patienten mit intrathekaler Morphintherapie zur postoperativen Analgesie nach Hysterektomien zeigten eine reversible Hemmung der "NK Cell"-Aktivität bei einer Dosis von 0,5 mg intrathekal, während bei niedrigeren Dosierungen kein Effekt nachweisbar war (88). Weiterhin induzierte Morphin proapoptotische Phänomene in T-Lymphozyten und in Makrophagen in vitro über eine Aktivierung der Caspase-3, dem Schlüsselenzym des programmierten Zelltodes (69, 70). Ein weiterer potentieller molekularer Mechanismus dieser immunsuppressiven Wirkungen könnte die Hemmung der Transkriptionsfaktoren "Nukleärer Faktor κ B (NF- κ B)" und "Activator Protein-1 (AP-1)", der zentralen Mediatoren der Immunantwort, sein (8, 79, 108). Synthetische Opioide wie Sufentanil oder Remifentanil inhibierten die Chemotaxis und Migration neutrophiler Granulozyten zum Teil nur sehr gering (36, 38). Fentanyl in hohen Dosen hemmte wie Morphin die Zytotoxizität von "NK"-Zellen bei Patienten mit chirurgischem Trauma (4). In neueren Untersuchungen nach systemischer Applikation bei Freiwilligen ohne chirurgisches Trauma stieg die Zahl einzelner Lymphozytensubpopulationen (CD16+/CD56+) und die Zytotoxizität von "NK"-Zellen (44, 112). Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die transienten Wirkungen von Fentanyl auf "NK"-Zellen eher zentral über das neuronale System vermittelt werden als über einen direkten Effekt von Fentanyl auf diese Zellen.

Barbiturate

Die kontinuierliche Applikation von Barbituraten steht im Zusammenhang mit einer klinisch relevanten Immunsuppression. Insbesondere die Langzeitanwendung der Barbiturate bei Patienten mit einem schwe-

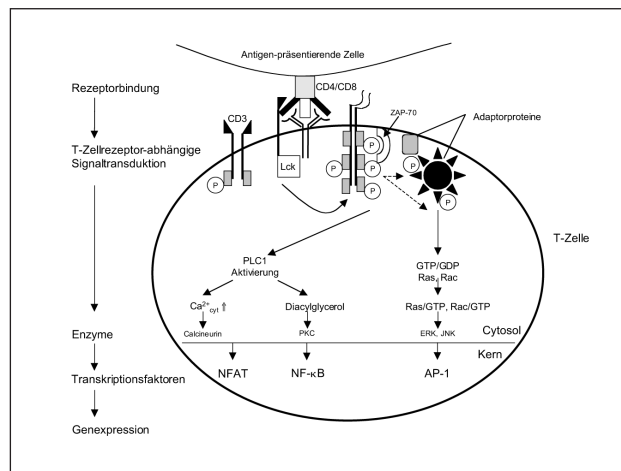


Abbildung 6: Signaltransduktion in T-Lymphozyten.

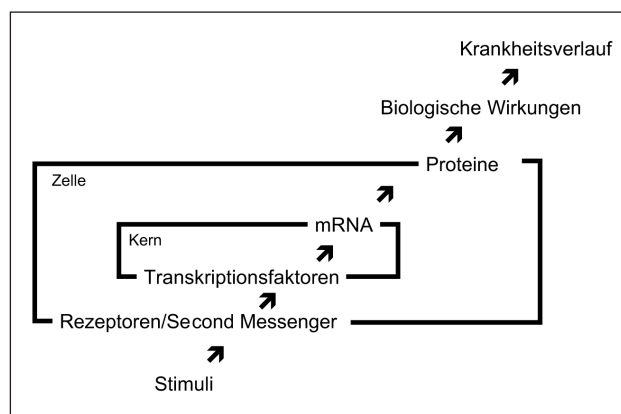


Abbildung 7: Mögliche Angriffspunkte und Mechanismen Anästhetika-vermittelter immunmodulatorischer Wirkungen.

ren Schädel-Hirn-Trauma geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz nosokomialer Infektionen einher, welche dann teilweise die Mortalität dieser Patienten beeinflusst (18, 84, 85, 86). In einer prospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, daß eine kontinuierliche Thiopentalapplikation zur Behandlung der intrakraniellen Hypertension bei schwerem Schädel-Hirn-Trauma zu einer reversiblen Knochenmarksdepression mit Leukopenie führt. Die Infektionsrate war bei diesen Patienten um mehr als das Doppelte erhöht (71). Nach bisherigem Kenntnisstand ist weder geklärt, ob diese Immunsuppression einen spezifischen Barbiturateffekt widerspiegelt, noch welcher molekulare Mechanismus dem zugrunde liegen könnte. Die Inkubation polymorphkerniger Leukozyten mit Thiopental in vitro hemmte sowohl die Produktion von Sauerstoffradikalen (32, 52) als auch die chemotaktischen und phagozytären Funktionen dieser Zellen (39, 68). Weiterhin hemmte Thiopental in vitro die mitogen-induzierte Transformation, Proliferation und Antikörperproduktion immunkompetenter Zellen und die Zytokinproduktion (TNF- α) und Rezeptorexpression (CD14) dieser Zellen (15, 17, 54, 67, 81, 82, 83). Ein großer Teil dieser Thiopental-vermittelten Effekte auf immunkompetente Zellen, ins-

Fort- und Weiterbildung

besondere auf T-Lymphozyten, könnten durch einen hemmenden Einfluß auf die intrazelluläre molekulare Regulation der komplexen Funktion dieser Zellen erklärt werden. Große Bedeutung haben in diesem Zusammenhang die verschiedenen Transkriptionsfaktorfamilien, wie z.B. Isoformen von NF- κ B und deren Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren wie AP-1 und der "Nukleäre Faktor aktivierter T-Lymphozyten (NFAT)". Diese Faktoren sind an der Kontrolle der Expression zahlreicher Gene beteiligt, die für die Aktivierung dieser Zellen essentiell sind (26, 72). Reduzierte Chemotaxis, Phagozytose, "Respiratory Burst" humaner neutrophiler Leukozyten (51, 52, 68, 83), die Hemmung der TNF- α -Produktion und CD14-Expression in mononukleären Zellen nach Endotoxinstimulation wie auch die verminderte Lymphozytenproliferation unter Thiopentalexposition in vitro wären vereinbar mit einer Hemmung der DNA-Bindungsaktivität dieser Transkriptionsfaktoren. Darüber hinaus könnte die Hemmung der "NK-Cell"-Kapazität und der Phagozytoseaktivität von Makrophagen nach Thiopental-Exposition in vivo mit dem gleichen Mechanismus erklärt werden (5, 80). NF- κ B kontrolliert die Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1 und ELAM-1 (3). Die Fähigkeit von Thiopental, die Migration und die Penetration humaner polymorphkerniger Leukozyten durch einen endothelialen Zelllayer in vitro zu hemmen, spiegelt ebenfalls eine mögliche Hemmung von NF- κ B durch Thiopental wieder (31). Eigene Untersuchungen haben ergeben, daß Thiopental die Aktivierung von NF- κ B und NFAT in humanen T-Lymphozyten spezifisch hemmt. Dieser inhibitorische Effekt persistiert nach Beendigung der Exposition über mehrere Stunden. Weiterhin konnten wir feststellen, daß eine Stabilisierung des für NF- κ B inhibitorischen Proteins I κ B α an der Thiopental-vermittelten Hemmung der Aktivierung von NF- κ B beteiligt ist und die Thiopental-vermittelte NF- κ B- und NFAT-Hemmung funktionell relevant ist, da sie sowohl mit einer Inhibition der Expression abhängig regulierter Zielgene als auch der T-Zell-Aktivierung einhergeht (34, 46).

Propofol

Propofol hemmt in vitro die Polarisierung, die Chemotaxis, den "Respiratory Burst" und die Phagozytose neutrophiler Granulozyten und Alveolarmakrophagen in klinisch relevanten Konzentrationen (30, 34, 45, 49, 63, 69). Diese Effekte sind durch die Lipidträgerlösung, die mittel- bzw. langkettige Triglyzeride enthalten können, vermittelt (26, 28, 78, 79). Während mittelkettige Fettsäurelösungen den "Respiratory Burst" und die Phagozytose steigern können, hemmen langkettige Fettsäuren als Lösungsmittel diese Funktionen. Ein anderer möglicher Mechanismus dieser Propofol-vermittelten Wirkung könnte die Hemmung von Elementen der "Mitogen-Activated Kinases (MAP)"-Familie sein. "MAP"-Kinasen sind sogenannte Serin-Threonin-Proteinkinasen, die für die Signaltransduktion von der Zelloberfläche in den Zellkern verantwortlich sind. Nagata et al. (51) zeigten eine

Hemmung der Phosphorylierung der "p42-MAP"-Kinase bei Konzentrationen von 10 - 20 μ M Propofol. Antioxidative Wirkungen, gemessen an einem verminderten alveolären und systemischen Malondialdehydanteil und einer gesteigerten Glutathion-Peroxidaseaktivität, unterstreichen die antiinflammatorische Wirkung und die Radikalfängerqualität von Propofol (2). Propofol hemmt sowohl in vitro als auch in vivo (im Tierversuch) die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale und chemotaktisch wirkender Zytokine wie IL-6, IL-8, IL-10, in neutrophilen Granulozyten in klinisch relevanten Konzentrationen (16, 17, 35).

Im Gegensatz dazu zeigen eine ganze Reihe von Untersuchungen, daß Propofol auf die Proliferation und Zytokinfreisetzung von Lymphozyten gesunder Freiwilliger unter bestimmten Bedingungen keine stimulierenden oder hemmenden Einflüsse hat (13, 32, 43, 57, 65), während in vitro die Proliferation von Lymphozyten von Patienten chirurgischer Intensivstationen gehemmt wird (57). Eigene Untersuchungen an T-Lymphozyten zeigten, daß NF- κ B als zentraler Transkriptionsfaktor der Immunantwort durch Propofol in plasmarelevanten Konzentrationen nicht gehemmt wird (46).

Im Gegensatz zu den gut charakterisierten In-vitro-Effekten von Propofol, existieren wenig Daten zu den Propofol-vermittelten immunmodulatorischen Wirkungen bei Patienten in vivo. Bei Patienten unter Propofolanästhesie wurde die Phagozytose von Makrophagen und deren mikrobizide Aktivität gehemmt, während bestimmte Zytokine (IL-8, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α) auf Transkriptionsebene induziert wurden (39, 40). Die Phagozytose und der "Respiratory Burst" neutrophiler Leukozyten nach Stimulation mit E.coli oder TNF- α von Patienten, die sich einer Kataraktoperation unterziehen mußten, wurde durch Propofol gehemmt (25). Ein Vergleich verschiedener Anästhesieverfahren (Isofluran vs. Propofol) zeigte vier Stunden postoperativ einen höheren IL-10-Plasmaspiegel in der Propofolgruppe als in der Isoflurangruppe (21).

In einer epidemiologischen Untersuchung konnte gezeigt werden, daß eine extrinsische Kontamination von Propofol während des anästhesiologischen Einsatzes zu einer Zunahme perioperativer Infektionen führen kann (5). Der Einsatz von Medikamenten auf Lipidbasis wie Propofol verlangt eine strikte aseptische Applikationstechnik.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Propofol-vermittelte immunmodulierende Wirkungen zu Dysfunktionen neutrophiler Leukozyten und Makrophagen führen können und somit überwiegend die Ebene der unspezifischen Immunabwehr suppressiv beeinflusst wird.

Benzodiazepine

Midazolam hemmt die Chemotaxis (41, 53, 54), den "Respiratory Burst" (27), die Phagozytose (53) und die Proliferation (11) immunkompetenter Zellen in vitro. Der Einfluß von Midazolam auf die Zytokinproteinexpression dieser Zellen scheint eher gering zu

sein (43), während die mRNA-Expression von IL-8 signifikant erhöht ist (16). Eine Benzodiazepin-modulierte Immunantwort wird möglicherweise über die Bindung an Benzodiazepinrezeptoren vermittelt, die auf der Oberfläche von neutrophilen Leukozyten und T-Lymphozyten nachgewiesen werden konnten (1, 10, 47). Sowohl für die Funktion neutrophiler Leukozyten als auch für "NK"-Zellen konnte dieser pharmakologische Zusammenhang nachgewiesen werden (6, 8, 9).

Ketamin

Ketamin besitzt antiinflammatorische Potenz, welche u.a. über die Inhibition leukozytärer Aktivierung (gemessen an der CD11b-Expression, einem für die Phagozytose von C3b-markiertem verantwortlichem Oberflächenprotein) vermittelt wird (90). Weitere neutrophil-leukozytäre Funktionen wie Chemotaxis, Migration, Phagozytose und "Respiratory Burst" werden zum Teil nur bei klinisch irrelevanten Konzentrationen gehemmt (30, 53). Szekely et al. (74) konnten stereoselektive Unterschiede in der Hemmung der Adhäsionsfähigkeit polymorphkerniger Leukozyten (S(+)-Ketamin > R(-)-Ketamin) in einem myokardialen Ischämiemodell zeigen. Ketamin-Isomere hemmen die Endotoxin-induzierte TNF- α , IL-1 β , IL-6- und IL-8-Expression im Vollblut gesunder Spender in vitro (36, 37, 43, 75), wobei in dieser Untersuchung kein stereospezifischer Unterschied nachgewiesen werden konnte. Ketamin hemmt ebenfalls dosisabhängig die N-Formyl-methionyl-leucocyt-phenylalanin- und Phorbol-myristat-acetat-induzierte Expression der Oberflächenrezeptoren CD18 (Integrinuntereinheit), CD62L (L-Selektin) und des Zytokins IL-6 in humanem Blut (80). Diese Ergebnisse zeigen, daß der inhibitorische Effekt der Ketaminisomere nicht über die stereoselektiven N-methyl-aspartat-Rezeptorkanäle vermittelt wird. Die Applikation höherer Dosen Ketamin (10 mg/kg/h) vermindert die Zytokinexpression (TNF- α und IL-6) in einem In-vivo-Endotoxinschockmodell der Ratte (76).

Volatile Anästhetika

Der Einfluß volatiler Anästhetika auf die Funktion immunkompetenter Zellen ist zell-, substanz-, dosis- und zeitabhängig und im wesentlichen inhibitorisch. Volatile Anästhetika supprimieren dosisabhängig die Freisetzung von Zytokinen aus immunkompetenten Zellen. Sevofluran hemmt in vitro signifikant deutlicher die Freisetzung von IL-1 β und TNF- α aus humanen mononukleären Zellen als Isofluran und Enfluran (50). Die Expression von IL-1 β , MIP-2, IFN- γ und TNF- α war nach Inhalation von Halothan, Enfluran, Isofluran oder Sevofluran in Rattenalveolarmakrophagen während mechanischer Beatmung induziert (40). Die IL-1 β - und IFN- γ -Plasmaspiegel bei Patienten während Halothan- und Isoflurananästhesie zeigten signifikant niedrigere Werte im Vergleich zum Ausgangswert, während die IL-2-Spiegel in der Halothangruppe im Vergleich zur Isoflurangruppe signifikant höher waren (29). Halothan, Enfluran, Isofluran und Lachgas verminderten in vitro konzen-

trationsabhängig die Produktion reaktiver Sauerstoffradikale neutrophiler Granulozyten (15, 52, 82, 83, 84). Weiterhin induzierten Sevofluran und Isofluran dosis- und zeitabhängig in vitro proapoptotische Vorgänge in peripheren Lymphozyten (48). Isofluran (1 MAC) beeinflusste die Aktivierung der Adhäsionsmoleküle CD11a/CD11b und L-Selectin neutrophiler Leukozyten (12). Während Isoflurananästhesie konnte in vivo eine signifikant stärkere Hemmung der Opsonisierung, der mikrobiziden und der phagozytotischen Aktivität von humanen Alveolarmakrophagen beobachtet werden als unter Propofolanästhesie (39). Die Erholung der Phagozytoseaktivität polymorphkerniger Leukozyten war im Vergleich mit einer Kaudalanästhesie nach Halothananästhesie bei Kindern deutlich verzögert (7). Während der Anteil an CD4⁺ (T_H) Lymphozyten unter Halothananästhesie prozentual größer war als unter Thiopental/Fentanyl/Lachgas/Sauerstoff-Narkose, wurde die lymphoproliferative Antwort auf einen mitogenen Stimulus signifikant gehemmt (49).

Lokalanästhetika

Verschiedene Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß eine Regionalanästhesie geringere immunsuppressive Wirkungen verursacht als eine Allgemeinanästhesie. Lokalanästhetika besitzen in millimolaren Konzentrationen antimikrobielle Wirkungen (59, 63). Der Mechanismus dieser Wirkung ist unklar. Möglicherweise beruht er auf direkten bakteriziden Eigenschaften der Lokalanästhetika bei höheren Konzentrationen. Weiterhin hemmten Lokalanästhetika die Leukotrien-, die IL-1-, die Histaminfreisetzung und die "NK-Cell"-Zytotoxizität in vitro (14, 68, 87). Lidocain inhibierte die Leukozyten-Endothel-Adhäsion während experimenteller Endotoxinämie bei Ratten (66). Ein möglicher molekularer Mechanismus für diese verminderte Adhäsionsfähigkeit der Leukozyten könnte eine herabgesetzte intrazelluläre Ca²⁺-Freisetzung mit konsekutiv supprimierter CD11b-Expression dieser Zellen sein (24, 56). Weiterhin wurde durch Lokalanästhetika die Migrationsfähigkeit (14) von Leukozyten und die Freisetzung von Radikalen (33, 68, 85) gehemmt. Die meisten dieser in vitro erhobenen Befunde sind für millimolare Konzentrationen beschrieben, die in der klinischen Anästhesie nicht erreicht werden. Vergleicht man in vivo den Effekt einer Allgemeinanästhesie mit einer lumbalen Epiduralanästhesie auf die humanen Immunfunktionen ohne chirurgische Einflüsse, so zeigt sich in bezug auf Antikörperproduktion, "NK-Cell"-Aktivität, neutrophile Zytotoxizität und Phagozytose kein Unterschied (58). Allerdings konnten bei In-vivo-Untersuchungen mit chirurgischem Trauma ähnliche Effekte wie bei den in vitro erhobenen Daten beobachtet werden. Lidocain beeinflusste die Chemotaxis neutrophiler Granulozyten von Neugeborenen nach Kaiserschnittentbindung unter Epiduralanästhesie stärker als unter Allgemeinanästhesie oder nach einer Spontangeburt ohne Anästhesie (19). Die phagozytäre Aktivität von "NK-Cells" blieb unter Epiduralanästhesie erhalten bzw. wurde aktiviert, während sie unter

Fort- und Weiterbildung

Neuroleptanästhesie signifikant gehemmt wurde (18, 38, 77). Die Freisetzung von Radikalen aus neutrophilen Leukozyten war während der Anästhesieeinleitung und endotrachealer Intubation vermindert. Nach intravenöser Lidocainapplikation (1.5 mg/kg) erholte sich die leukozytäre Funktion deutlich schneller als in der Placebogruppe (73). Hierfür kann ursächlich eine herabgesetzte sympathomimetische hämodynamische Reaktion auf den Intubationsreiz unter systemischer Lidocaingabe angenommen werden (86). In verschiedenen randomisierten Untersuchungen zeigten Patienten, die sich beispielsweise einer transurethralen Prostataresektion in Spinalanästhesie unterziehen mußten, ein erhöhtes T_{H1}/T_{H2} -Verhältnis bei konstanter T_H -Lymphozytenzahl (44). Das bedeutet, daß die spezifische, zelluläre Immunantwort zu einer protektiven, zellulär-vermittelten Antwort verlagert ist. Das Verhältnis der Lymphozytensubpopulationen und "NK-Cell"-Aktivität unter Epiduralanästhesie war unabhängig vom Schmerzniveau der Patienten (89). Die partielle Sympathikolyse mit herabgesetzter sympathischer Nervenaktivität spielt folglich eine bedeutende Rolle für diese zellulären Immunfunktionen. In eine, Metaanalyse zu der Frage, inwieweit das Anästhesieverfahren (regional vs. allgemein) einen substantiellen Einfluß auf die postoperative Morbidität und Mortalität hat, wurden 141 Untersuchungen mit 9.559 Patienten eingeschlossen (62). Der Anteil an postoperativen Wundinfektionen war in der Patientengruppe mit Regionalanästhesie ca. 20% niedriger als in der Gruppe mit Allgemeinanästhesie. Die Inzidenz postoperativer Pneumonien war sogar um 39% niedriger. Die Ursachen für diese Vorteile sind unter anderem eine veränderte Blutgerinnung, ein gesteigerter Blutfluß, eine Reduktion der chirurgisch induzierten Streßantwort, gemessen an niedrigen Katecholamin- und Cortisolspiegeln, und eine bessere Schmerzfreiheit in der postoperativen Phase (45). Diese multiplen Veränderungen sind prinzipiell mit regionalen Blockaden und nicht mit Allgemeinanästhesieverfahren zu realisieren. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß regionale Anästhesieverfahren wie Epidural- oder Spinalanästhesie das Risiko postoperativer Infektionen deutlich verringern.

Bewertung und Zusammenfassung

Die Ergebnisse der zahlreichen Untersuchungen zu immunmodulativen Wirkungen von Anästhetika lassen keine eindeutige Schlußfolgerung zu. Bei den aus In-vitro-Experimenten gewonnenen Daten hängen die Anästhetika-vermittelten Effekte auf immunkompetente Zellen im wesentlichen von dem verwendeten pro-inflammatorischen Stimulus, dem Zelltyp, der Substanzkonzentration, dem untersuchten immunologisch relevanten Endpunkt, der wissenschaftlichen Methode und dem experimentellen Design ab. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß unter bestimmten experimentellen Bedingungen alle Anästhetika in der Lage sind, bestimmte Immunfunktionen suppressiv zu beeinflussen. Die In-vivo-Relevanz bleibt dabei völlig offen und spiegelt die In-vitro-Datenlage keineswegs wider. Die in der klinischen anästhesiologischen Praxis

erreichten Plasmakonzentrationen der Anästhetika haben in der Regel keine bedeutsamen Wirkungen auf die Immunantwort. Dies kann allerdings nicht bedeuten, daß der Anteil an klinisch relevanter, perioperativer Immunmodulation durch Anästhetika keine Rolle spielt. Vielmehr bleibt festzuhalten, daß die bisher durchgeführten klinischen Untersuchungen Mängel in der Randomisierung, der Patientenzahl und in den erhobenen, immunologisch relevanten Endpunkten aufweisen. Die Bedeutung eines monofaktoriellen Zusammenhangs zwischen einer perioperativen Maßnahme und der Inzidenz chirurgischer Wundinfektionen konnte u.a. für die erhöhte Gabe von Sauerstoff (30% vs. 80%) und die Normothermie des Patienten gezeigt werden (23, 42). Klinische Untersuchungen, welche eine immunologisch relevante Morbidität erfassen, sind zwar schwierig in die Praxis umzusetzen, könnten aber die Vorteile einzelner Anästhetika oder Anästhesieverfahren evaluieren. Die vermehrte Konfrontation mit immunkompromittierten Patienten in der anästhesiologischen Praxis (z.B. Patienten mit Organtransplantationen oder generalisierten Infektionen) unterstreicht die Notwendigkeit, den Einfluß Anästhetika-vermittelter Immunmodulation gezielt zu untersuchen. Insbesondere intensivtherapiebedürftige Patienten, bei denen einerseits die kontinuierliche Applikation von Sedativa und Analgetika therapeutisch notwendig ist und andererseits immunsuppressive Wirkungen zu einer Verschlechterung des Krankheitsverlaufes führen können, würden von diesen Erkenntnissen profitieren. Weiterhin ist es von großer Bedeutung die molekularen Mechanismen der Anästhetika-vermittelten Immunmodulation durch In-vitro-Experimente zu untersuchen, um detaillierte Kenntnisse über die pharmakodynamischen Wirkungen der Substanzen auf bestimmte Komponenten der Immunantwort zu erarbeiten. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen könnte somit zur Vermeidung unerwünschter immunsuppressiver Wirkungen beitragen.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch die European Academy of Anaesthesiology (EAA Clinical Scholar Research Award (2001) für *Torsten Loop* und *Benedikt Pannen*, Heverlee, Belgien).

Literatur

1. Alexander BE, Roller E, Klotz U: Characterization of peripheral-type benzodiazepine binding sites on human lymphocytes and lymphoma cell lines and their role in cell growth. *Biochem Pharmacol* 44 (1992) 269-274
2. Allaouchiche B, Debon R, Goudable J, Chassard D, Dufflo F: Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 93 (2001) 981-985
3. Baeuerle PA, Henkel T: Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 12 (1994) 141-179
4. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H: Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 82 (1996) 492-497

5. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, Burwen DR, Welbel SF, Pegues DA, Stroud L: Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 333 (1995) 147-154
6. Bessler H, Caspi B, Gavish M, Rehavi M, Hart J, Weizman R: Peripheral-type benzodiazepine receptor ligands modulate human natural killer cell activity. *Int J Immunopharmacol* 19 (1997) 249-254
7. Busoni P, Sarti A, De Martino M, Graziani E, Santoro S: The effect of general and regional anesthesia on oxygen-dependent microbicidal mechanisms of polymorphonuclear leukocytes in children. *Anesth Analg* 67 (1988) 453-456
8. Caldiroli E, De Ponti F, Cosentino M, Marino F, Fietta AM, Taddei M, Tartara A, Zibetti A, Mazzone A, Lecchini S, Frigo GM: Carbamazepine affects neutrophil function through an action on peripheral benzodiazepine receptors. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 19 (1997) 367-382
9. Caldiroli E, Fietta AM, De Ponti F, Cosentino M, Marino F, Taddei M, Lecchini S, Frigo GM: Effects of carbamazepine on human PMN function: possible role of peripheral benzodiazepine receptors. *Ann N Y Acad Sci* 832 (1997) 130-134
10. Caldiroli E, Marino F, Cosentino M, De Ponti F, Fietta AM, Mazzone A, Zibetti A, Lecchini S, Frigo GM: Peripheral benzodiazepine receptor expression on leukocytes and neutrophil function during anticonvulsant monotherapy. *Pharmacology* 57 (1998) 215-221
11. Chanimov M, Berman S, Weissgarten J, Averbukh Z, Cohen M, Grinshpun Y, Bahar M: Substances used for local and general anaesthesia in major surgery suppress proliferative responsiveness of normal rat peripheral blood mononuclear cells in culture. *Eur J Anaesthesiol* 17 (2000) 248-255
12. De Rossi LW, Horn NA, Buhre W, Gass F, Hutschenreuter G, Rossaint R: The Effect of Isoflurane on Neutrophil Selectin and beta(2)-Integrin Activation in-vitro. *Anesth Analg* 95 (2002) 583-587
13. Devlin EG, Clarke RS, Mirakhur RK, McNeill TA: Effect of four i.v. induction agents on T-lymphocyte proliferations to PHA in-vitro. *Br J Anaesth* 73 (1994) 315-317
14. Eriksson AS, Sinclair R, Cassuto J, Thomsen P: Influence of lidocaine on leukocyte function in the surgical wound. *Anesthesiology* 77 (1992) 74-78
15. Frohlich D, Rothe G, Schwall B, Schmid P, Schmitz G, Taeger K, Hobbhahn J: Effects of volatile anaesthetics on human neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP. *Br J Anaesth* 78 (1997) 718-723
16. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR: The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 86 (1998) 1289-1293
17. Galley HF, Webster NR: Effects of propofol and thiopentone on the immune response. *Anaesthesia* 52 (1997) 921-923
18. Gasparoni A, Ciardelli L, De Amici D, Castellazzi AM, Autelli M, Bottino R, Polito E, Bartoli A, Rondini G, Chirico G: Effect of general and epidural anaesthesia on thyroid hormones and immunity in neonates. *Paediatr Anaesth* 12 (2002) 59-64
19. Gasparoni A, De Amici D, Ciardelli L, Autelli M, Regazzi-Bonora M, Bartoli A, Chirico G, Rondini G: Effect of lidocaine on neutrophil chemotaxis in newborn infants. *J Clin Immunol* 18 (1998) 210-213
20. Gaveriaux-Ruff C, Matthes HW, Peluso J, Kieffer BL: Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 (1998) 6326-6330
21. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ: The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 85 (1997) 1394-1398
22. Giorgi R, Pagano RL, Dias MA, Aguiar-Passeti T, Sorg C, Mariano M: Antinociceptive effect of the calcium-binding protein MRP-14 and the role played by neutrophils on the control of inflammatory pain. *J Leukoc Biol* 64 (1998) 214-220
23. Greif R, Akca O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI: Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med* 342 (2000) 161-167
24. Haines KA, Reibman J, Callegari PE, Abramson SB, Philips MR, Weissmann G: Cocaine and its derivatives blunt neutrophil functions without influencing phosphorylation of a 47-kilodalton component of the reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase. *J Immunol* 144 (1990) 4757-4764
25. Heine J, Jaeger K, Osthaus A, Weingaertner N, Munte S, Piepenbrock S, Leuwer M: Anaesthesia with propofol decreases FMLP-induced neutrophil respiratory burst but not phagocytosis compared with isoflurane. *Br J Anaesth* 85 (2000) 424-430
26. Heine J, Jaeger K, Weingaertner N, Scheinichen D, Marx G, Piepenbrock S: Effects of different preparations of propofol, diazepam, and etomidate on human neutrophils in-vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 45 (2001) 213-220
27. Heine J, Leuwer M, Scheinichen D, Arseniev L, Jaeger K, Piepenbrock S: Flow cytometry evaluation of the in-vitro influence of four i.v. anaesthetics on respiratory burst of neutrophils (see comments). *Br J Anaesth* 77 (1996) 387-392
28. Heine J, Scheinichen D, Jaeger K, Andre M, Leuwer M: in-vitro influence of parenteral lipid emulsions on the respiratory burst of neutrophils. *Nutrition* 15 (1999) 540-545
29. Helmy SA, Al-Attiyah RJ: The effect of halothane and isoflurane on plasma cytokine levels. *Anaesthesia* 55 (2000) 904-910
30. Hofbauer R, Moser D, Hammerschmidt V, Kapiotis S, Frass M: Ketamine significantly reduces the migration of leukocytes through endothelial cell monolayers. *Crit Care Med* 26 (1998) 1545-1549
31. Hofbauer R, Moser D, Salfinger H, Frass M, Kapiotis S: Thiopental inhibits migration of human leukocytes through human endothelial cell monolayers in-vitro. *Intensive Care Med* 24 (1998) 973-976
32. Hoff G, Bauer I, Larsen B, Bauer M: Modulation of endotoxin-stimulated TNF-alpha gene expression by ketamine and propofol in cultured human whole blood. *Anaesthesist* 50 (2001) 494-499
33. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME: Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology* 95 (2001) 113-122
34. Humar M, Pischke S, Loop T, Hoetzel A, Pohl H, Geiger K, Pannen B: Thiopental inhibits NFAT activation in human T lymphocytes. *Eur J Anaesth* 19; S 24 (2002) A-442
35. Inada T, Taniuchi S, Shingu K, Kobayashi Y, Fujisawa J, Nakao S: Propofol depressed neutrophil hydrogen peroxide production more than midazolam, whereas adhesion molecule expression was minimally affected by both anesthetics in rats with abdominal sepsis. *Anesth Analg* 92 (2001) 437-441
36. Kawasaki C, Kawasaki T, Ogata M, Nandate K, Shigematsu A: Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine production in human whole blood. *Can J Anaesth* 48 (2001) 819-823
37. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Ogata J, Inoue Y, Shigematsu A: Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood in-vitro. *Anesth Analg* 89 (1999) 665-669
38. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, Seaton JF, Ilahi O, Rung G, Gifford RM, Kauffman GLJ: Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell

Fort- und Weiterbildung

- cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg* 171 (1996) 68-72
39. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Kikuchi A, Suzuki A, Takahashi S, Muraoka M, Matsuki A: Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 89 (1998) 1125-1132
 40. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Yasuda T, Ebina T, Muraoka M, Matsuki A: Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 89 (1999) 1250-1256
 41. Krumholz W, Demel C, Jung S, Meuthen G, Knecht J, Hempelmann G: The effects of thiopentone, etomidate, ketamine and midazolam on several bactericidal functions of polymorphonuclear leucocytes in-vitro. *Eur J Anaesthesiol* 12 (1995) 141-146
 42. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 334 (1996) 1209-1215
 43. Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M: Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 89 (1998) 1218-1227
 44. Le Cras AE, Galley HF, Webster NR: Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesth Analg* 87 (1998) 1421-1425
 45. Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 82 (1995) 1474-1506
 46. Loop T, Liu Z, Humar M, Hoetzel A, Benzing A, Pahl HL, Geiger KK, BH JP: Thiopental inhibits the activation of nuclear factor kappaB. *Anesthesiology* 96 (2002) 1202-1213
 47. Maeda S, Miyawaki T, Nakanishi T, Takigawa M, Shimada M: Peripheral type benzodiazepine receptor in T lymphocyte rich preparation. *Life Sci* 63 (1998) 1423-1430
 48. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y: Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in-vitro. *Anesthesiology* 95 (2001) 1467-1472
 49. Mattila-Vuori A, Salo M, Iisalo E: Immune response in infants undergoing application of cast: comparison of halothane and balanced anesthesia. *Can J Anaesth* 46 (1999) 1036-1042
 50. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM: Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 17 (1995) 529-534
 51. Nagata T, Kansha M, Irita K, Takahashi S: Propofol inhibits FMLP-stimulated phosphorylation of p42 mitogen-activated protein kinase and chemotaxis in human neutrophils. *Br J Anaesth* 86 (2001) 853-858
 52. Nakagawara M, Takeshige K, Takamatsu J, Takahashi S, Yoshitake J, Minakami S: Inhibition of superoxide production and Ca²⁺ mobilization in human neutrophils by halothane, enflurane, and isoflurane. *Anesthesiology* 64 (1986) 4-12
 53. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, Niwa Y: The inhibitory effects of thiopental, midazolam, and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 86 (1998) 159-165
 54. O'Donnell NG, McSharry CP, Wilkinson PC, Asbury AJ: Comparison of the inhibitory effect of propofol, thiopentone and midazolam on neutrophil polarization in-vitro in the presence or absence of human serum albumin. *Br J Anaesth* 69 (1992) 70-74
 55. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, Naritake Y, Hosokawa T, Kajiwaru T: Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery* 127 (2000) 329-336
 56. Ohsaka A, Saionji K, Sato N, Igari J: Local anesthetic lidocaine inhibits the effect of granulocyte colony-stimulating factor on human neutrophil functions. *Exp Hematol* 22 (1994) 460-466
 57. Pirttikangas CO, Perttila J, Salo M: Propofol emulsion reduces proliferative responses of lymphocytes from intensive care patients. *Intensive Care Med* JID - 7704851 19 (1993) 299-302
 58. Procopio MA, Rassias AJ, DeLeo JA, Pahl J, Hildebrandt L, Yeager MP: The in-vivo effects of general and epidural anesthesia on human immune function. *Anesth Analg* 93 (2001) 460-465
 59. Ravin CE, Latimer JM, Matsen JM: in-vitro effects of lidocaine on anaerobic respiratory pathogens and strains of *Hemophilus influenzae*. *Chest* 72 (1977) 439-441
 60. Rittner HL, Brack A, Machelska H, Mousa SA, Bauer M, Schafer M, Stein C: Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology* 95 (2001) 500-508
 61. Rittner HL, Brack A, Stein C: Schmerz und Immunsystem: Freund oder Feind? *Anaesthesist* 51 (2002) 351-358
 62. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 321 (2000) 1-12
 63. Rosenberg PH, Renkonen OV: Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology* 62 (1985) 178-179
 64. Rouveix B: Opiates and immune function. Consequences on infectious diseases with special reference to AIDS. *Therapie* 47 (1992) 503-512
 65. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K: Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in-vitro. *Anaesthesia* 52 (1997) 341-344
 66. Schmidt W, Schmidt H, Bauer H, Gebhard MM, Martin E: Influence of lidocaine on endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in-vivo. *Anesthesiology* 87 (1997) 617-624
 67. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW, Gale RP, Liebeskind JC: Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* JID - 0404511 223 (1984) 188-190
 68. Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C, Cassuto J, Thomsen P: Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB₄ release and IL-1 secretion in-vitro. *Acta Anaesthesiol Scand* 37 (1993) 159-165
 69. Singhal PC, Kapasi AA, Franki N, Reddy K: Morphine-induced macrophage apoptosis: the role of transforming growth factor-beta. *Immunology* 100 (2000) 57-62
 70. Singhal PC, Kapasi AA, Reddy K, Franki N, Gibbons N, Ding G: Morphine promotes apoptosis in Jurkat cells. *J Leukoc Biol* 66 (1999) 650-658
 71. Stover JF, Stocker R: Barbiturate coma may promote reversible bone marrow suppression in patients with severe isolated traumatic brain injury. *Eur J Clin Pharmacol* 54 (1998) 529-534
 72. Sugimoto M, Shimaoka M, Hosotsubo K, Tanigami H, Taenaka N, Kiyono H, Yoshiya I: Up-regulation of Fas ligand (FasL) mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) after major surgery. *Clin Exp Immunol* 112 (1998) 120-125
 73. Swanton BJ, Iohom G, Wang JH, Redmond HP, Shorten GD: The effect of lidocaine on neutrophil respiratory burst during induction of general anaesthesia and tracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol* 18 (2001) 524-529
 74. Szekely A, Heindl B, Zahler S, Conzen PF, Becker BF:

S(+)-ketamine, but not R(-)-ketamine, reduces postischemic adherence of neutrophils in the coronary system of isolated guinea pig hearts. *Anesth Analg* 88 (1999) 1017-1024

75. *Takenaka I, Ogata M, Koga K, Matsumoto T, Shigematsu A*: Ketamine suppresses endotoxin-induced tumor necrosis factor alpha production in mice. *Anesthesiology* 80 (1994) 402-408

76. *Taniguchi T, Shibata K, Yamamoto K*: Ketamine inhibits endotoxin-induced shock in rats. *Anesthesiology* 95 (2001) 928-932

77. *Tonnesen E, Wahlgreen C*: Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth* 60 (1988) 500-507

78. *Waitzberg DL, Bellinati-Pires R, Salgado MM, Hypolito IP, Colletto GM, Yagi O, Yamamuro EM, Gama-Rodrigues J, Pinotti HW*: Effect of total parenteral nutrition with different lipid emulsions of human monocyte and neutrophil functions. *Nutrition* 13 (1997) 128-132

79. *Waitzberg DL, Lotierzo PH, Logullo AF, Torrinhas RS, Pereira CC, Meier R*: Parenteral lipid emulsions and phagocytic systems. *Br J Nutr* 87 Suppl 1 (2002) S49-S57

80. *Weigand MA, Schmidt H, Zhao Q, Plaschke K, Martin E, Bardenheuer HJ*: Ketamine modulates the stimulated adhesion molecule expression on human neutrophils in-vitro. *Anesth Analg* 90 (2000) 206-212

81. *Weissman C*: The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 73 (1990) 308-327

82. *Welch WD*: Effect of enflurane, isoflurane, and nitrous oxide on the microbicidal activity of human polymorphonuclear leukocytes. *Anesthesiology* 61 (1984) 188-192

83. *Welch WD*: Enflurane and isoflurane inhibit the oxidative activity of pulmonary alveolar macrophages. *Respiration* 47 (1985) 24-29

84. *Welch WD*: Inhibition of neutrophil cidal activity by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 64 (1986) 1-3

85. *Welters ID, Menzebach A, Langefeld TW, Menzebach M, Hempelmann G*: Inhibitory effects of S(-) and R(+) bupivacaine on neutrophil function. *Acta Anaesthesiol Scand* 45 (2001) 570-575

86. *Wilson IG, Meiklejohn BH, Smith G*: Intravenous lignocaine and sympathoadrenal responses to laryngoscopy and intubation. The effect of varying time of injection. *Anaesthesia* 46 (1991) 177-180

87. *Yanagi H, Sankawa H, Saito H, Iikura Y*: Effect of lidocaine on histamine release and Ca^{2+} mobilization from mast cells and basophils. *Acta Anaesthesiol Scand* 40 (1996) 1138-1144

88. *Yokota T, Uehara K, Nomoto Y*: Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery. *Can J Anaesth* 47 (2000) 303-308

89. *Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S, Nakatsuka H, Kaku R, Takashima T, Hirakawa M*: The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg* 92 (2001) 463-469

90. *Zahler S, Heindl B, Becker BF*: Ketamine does not inhibit inflammatory responses of cultured human endothelial cells but reduces chemotactic activation of neutrophils. *Acta Anaesthesiol Scand* 43 (1999) 1011-1016.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Torsten Loop*
Anaesthesiologische Universitätsklinik
Hugstetterstraße 55
D-79106 Freiburg.

Antworten CME 9/02 (Heft 9/2002)

Frage 1 : a	Frage 4 : d	Frage 7 : b	Frage 10 : c
Frage 2 : d	Frage 5 : d	Frage 8 : a	
Frage 3 : a	Frage 6 : c	Frage 9 : d	

Multiple-Choice-Fragen (CME 1/03)

1. Desoxyribonukleinsäure

- a) repliziert sich im Zellkern durch die "polymerase chain reaction"
- b) agiert nicht als eine Matrize für die Bildung von messengerRNA
- c) bildet sich durch die Aggregation von transferRNA
- d) ist verantwortlich für die Proteinbiosynthese
- e) besitzt eine Doppelhelixstruktur

2. T-Lymphozyten

- a) erkennen Antigene nicht über den MHC-Komplex
- b) erkennen keine Antigene in Form von Peptiden
- c) exprimieren den CD4- und den CD8-Rezeptor auf ihrer Oberfläche
- d) exprimieren keinen Liganden für den Fas-Rezeptor
- e) exprimieren keine Zytokine

3. Typische Auslöser einer T-Lymphozytenaktivierung sind

- a) TNF- α
- b) IL-1 β
- c) Endotoxin
- d) Chemische Stimuli
- e) Alle Aussagen a. bis d. sind richtig

4. Zwei typische, für die Immunantwort hauptsächlich relevante Transkriptionsfaktoren sind

- a) NF- κ B und NFAT
- b) NFAT und Oct-1
- c) SP-1 und Myc
- d) AP-1 und HSF
- e) HSF und HIF

5. Propofol (P) besitzt folgende nachgewiesene immunmodulative Wirkungen (in-vitro und in-vivo)

- a) P stimuliert die Phagozytose von Alveolarmakrophagen
- b) P hemmt den Transkriptionsfaktor NF- κ B
- c) P hemmt den Transkriptionsfaktor AP-1
- d) LPS-induzierte IL-8 mRNA-Expression wird durch P gesteigert
- e) P hemmt die Hämoxygenase

6. Der Transkriptionsfaktor NF- κ B reguliert u.a. die Transkription folgender Zytokine

- a) IL-8
- b) IL-6
- c) IFN- γ
- d) TNF- α
- e) Alle Aussagen sind richtig

7. Für Thiopental (T) gilt

- a) keine immunsuppressiven Effekte in-vitro
- b) keine immunsuppressiven Effekte in-vivo
- c) T kann eine reversible Knochenmarksdepression induzieren
- d) T beeinflusst die DNA-Bindungsfähigkeit von NF- κ B nicht
- e) T beeinflusst die DNA-Bindungsfähigkeit von NFAT nicht

8. Lokalanästhetika (LA) und Funktion neutrophiler Leukozyten

- a) Bupivacain besitzt stereospezifische Effekte
- b) Lidocain steigert die leukozytäre Akkumulation in der Lunge
- c) Lidocain hemmt die Leukotrienfreisetzung
- d) LA steigern die Adhäsionsfähigkeit
- e) LA induzieren Apoptose.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 1/03)

(aus Heft 1/2003)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:

<http://cme.anaesthesisten.de>

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **31.03.2003**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen
online (<http://cme.anaesthesisten.de>) oder
per Fax (09 11 / 3 93 81 95) zurück.

Antwortfeld

Fragen

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

MUSTER

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt
01/02	012345	000

Mitgliedsnummer