

## Regional anaesthesia and immunology

A. Semmelmann<sup>1</sup> · T. Loop<sup>1</sup>

## Regionalanästhesie und Immunologie

► **Zitierweise:** Semmelmann A, Loop T: Regionalanästhesie und Immunologie. Anästh Intensivmed 2024;65:231–239. DOI: 10.19224/ai2024.231

## Zertifizierte Fortbildung

## CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain [www.cme-anesthesiologie.de](http://www.cme-anesthesiologie.de) anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

1 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Freiburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Bürkle)

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

## Schlüsselwörter

Regionalanästhesie – Immunologie – Perioperative Immunkompetenz – Onkologie

## Keywords

Regional Anaesthesia – Immunology – Perioperative Immune Function – Oncology

## Zusammenfassung

Zahlreiche biologische und physiologische Prozesse, wie die Induktion einer Inflammation, nehmen perioperativ Einfluss auf die Homöostase der Patientinnen und Patienten, sodass die Immunkompetenz beeinträchtigt ist und das postoperative Infektionsrisiko steigt. Neben den klassischen pharmakologischen Effekten der Regionalanästhesie, wie Analgesie und Sympathikolyse, existieren weitere, immunologisch potenziell bedeutsame Wirkungen der Regionalanästhesie und der eingesetzten Lokalanästhetika auf die Immunkompetenz. Zahlreiche positive experimentelle Belege existieren für eine bessere Immunkompetenz durch eine perioperative Regionalanästhesie. Die Effekte auf klinisch relevante Endpunkte sind nach wie vor unklar, was vor allem auf den Mangel an klinischen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zurückzuführen ist. Die aktuellen klinischen Untersuchungen geben zwar Hinweise, sind aber nicht evidenzbasiert, um die spezifischen immunologischen Wirkungen der Regionalanästhesie perioperativ zu klären und patienten- und krankheitsspezifische Strategien zur Optimierung der kurz- und langfristigen chirurgischen Ergebnisse zu entwickeln. Die Vorteile der zentralen und peripheren Regionalanästhesie, wie die Sicherstellung einer optimalen Analgesie und die potenzielle Reduktion von Komplikationen, lassen allerdings keinen Zweifel an ihrem klinischen Stellenwert aufkommen. Ob eine differenziertere Anwendung, z. B. bei einem hohen peri-

operativen Risiko oder in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS)-Konzepten, zur Reduktion immunologisch bedingter Komplikationen oder zu positiven Synergien bei onkologischen Kollektiven führt, bleibt abzuwarten.

## Summary

Numerous biological and physiological processes, such as the induction of inflammation, influence the patient's homeostasis perioperatively, impairing immune function and increasing the postoperative risk of infection. In addition to the classic pharmacological effects of regional anaesthesia, such as analgesia and sympatholysis, there are other potentially immunologically significant effects of regional anaesthesia and the local anaesthetics used on immune function. There is a great deal of positive experimental evidence for improved immunocompetence through perioperative regional anaesthesia. The effects on clinically relevant endpoints are still unclear, mainly due to the lack of clinical data from randomised controlled trials. Current clinical studies provide some clues, but they are not evidence-based and thus not applicable to clarify the specific immunological effects of regional anaesthesia perioperatively and develop patient- and disease-specific strategies needed to optimise short- and long-term surgical outcomes. However, the advantages of central and peripheral regional anaesthesia, such as ensuring optimal analgesia and the potential reduction of complications, leave no

doubt as to its clinical value. It remains to be seen whether a more differentiated application, e.g., in the case of a high perioperative risk or in ERAS- concepts, will lead to a reduction in immunologically induced complications or positive synergies in oncological collectives.

## Einführung

Perioperativ werden zahlreiche biologische und physiologische Prozesse induziert, die die **Stabilität der Homöostase** im Organismus beeinflussen [1]. Die perioperativ zu beobachtenden immunologischen Veränderungen sind mit kardiovaskulären, endokrinen, metabolischen und koagulatorischen Körperfunktionen sowie mit der neuroendokrinen Stressreaktion assoziiert, die durch die Aktivierung des autonomen Nervensystems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse entsteht [2–6].

**Die klassische Verantwortung der Anästhesiologie ist, neben einer suffizienten Hypnose und Analgesie, die zugrundeliegenden Ursachen der Störung der Homöostase und die Folgen der schädigenden Prozesse mit ihren Auswirkungen auf die Organfunktionen zu behandeln.**

Im Zusammenhang mit der Immunologie gibt es mehrere Aspekte, die im Kontext der Regionalanästhesie relevant sein können (Abb. 1):

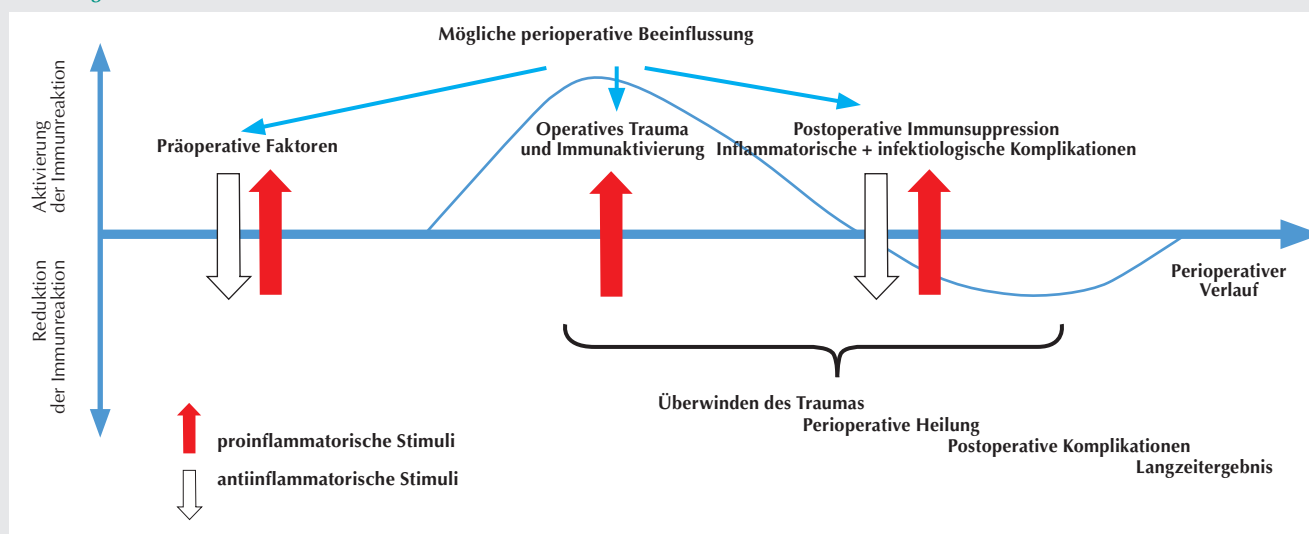
- **Inflamationsreaktion:** Eine Körperregion, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wird, kann eine lokale Inflamationsreaktion hervorrufen. Eine Regionalanästhesie kann die systemische Reaktion auf die Inflammation aufgrund unterschiedlicher Mechanismen verringern.
- **Immunantwort und Lokalanästhetika:** Einige Lokalanästhetika haben einen Einfluss auf immunologische Reaktionen und zelluläre Funktionen. Es gilt zu verstehen, wie der Körper auf die Substanzen reagiert, insbesondere, wenn sie wiederholt oder in höheren Dosen verabreicht werden.
- **Auswirkungen auf die Immunfunktion:** Einige Forschungen deuten darauf hin, dass die Art der Anästhesie, einschließlich der Regionalanästhesie, Auswirkungen auf das Immunsystem haben kann. Zum Beispiel blockieren zentrale neuraxiale Regionalverfahren wie Epidural- und Spinalanästhesie die

hypothalamisch-hypophysäre Nebennierenachse, indem sie die afferente Aktivierung des Hypothalamus und die efferente Stimulierung von Leber, Nebennieren und Bauchspeicheldrüse blockieren. Die Sekretion von adrenocorticotropem Hormon (ACTH), Cortisol und Adrenalin wird damit moduliert und könnte die Art und Weise, wie der Körper auf Stress während der Operation reagiert, und damit die postoperative Immunantwort beeinflussen.

- **Infektionsrisiko:** Eine angemessene Schmerzkontrolle durch Regionalanästhesie kann dazu beitragen, dass Patientinnen und Patienten nach der Operation schneller mobilisiert werden. Dies könnte das Risiko von Komplikationen wie Infektionen (z. B. Pneumonien) reduzieren.

Für verschiedene anästhesiologische Interventionen sind spezielle immunologische Effekte beschrieben und wurden im Rahmen experimenteller präklinischer und klinischer Studien untersucht [7]. In dieser Übersichtsarbeit soll die Rolle der Regionalanästhesie und damit verbundene Interventionen im Kontext der perioperativen Immunologie und der klinischen Bedeutung dargestellt werden.

Abbildung 1



Schema des perioperativen immunologischen und inflammatorischen Verlaufs mit immunologischer Aktivierung und Inflammation auf das operative Trauma und nachfolgender Immunsuppression in der postoperativen Phase. Die individuellen Einflussfaktoren sind im Text erläutert.

## Das Immunsystem im perioperativen Kontext

**Das Immunsystem stellt eine Interaktion zellulärer, nichtzellulärer und humoraler Faktoren dar, welche klassischerweise der angeborenen, nichtspezifischen und der erworbenen adaptierten Immunität zugeordnet werden.**

Das Immunsystem ist funktionell für den menschlichen Organismus überlebenswichtig, indem es vor potenziell tödlichen Krankheitserregern sowie vor Tumorzellen schützt. Perioperativ bedeutsame **zelluläre Komponenten** sind unter anderem

- neutrophile Granulozyten,
- „natural killer cells“ (NK-Zellen),
- Monozyten,
- Makrophagen sowie
- dendritische B- und T-Zellen

als Teil des angeborenen und des erworbenen Immunsystems [8]. Komplexe Interaktionen bestehen zwischen den einzelnen Komponenten auf intra- und extrazellulärer Ebene unter Mitwirkung von Chemo- und Zytokinen, reaktiven Sauerstoffspezies und anderen biologischen Molekülen.

Die **perioperative Inflammation** ist sowohl für die Abwehr von Infektionserregern und Tumorzellen als auch für die Regeneration des Gewebes nach chirurgischen Eingriffen unerlässlich. Eine gestörte (Hyper-/Hypo-)Inflammation kann die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen und zu postoperativen Komplikationen wie Wundheilungsstörungen führen, die zu Sepsis mit anschließendem Multiorganversagen und Tod führen können. Die perioperative Immunkompetenz kann somit kompromittiert sein.

Die anfänglich systemische Inflammation als Reaktion auf ein chirurgisches Trauma ist eine Reaktion des **angeborenen Immunsystems**. Im Rahmen des Zelluntergangs werden den so genannten **Alarminen**, auch als **DAMPs** (damage associated molecular patterns) bezeichnet, eine Schlüsselrolle bei der Initiierung der inflammatorisch-immunologischen Re-

aktion auf das Trauma zugeordnet: Sie werden durch **exogene Stimuli** wie dem chirurgischen Trauma initiiert und aktivieren inflammatorische und immunologische Prozesse. Eine Analogie besteht aufgrund der Strukturhomologie zu den **PAMPs** (pathogen associated molecular patterns) im Kontext systemischer, nicht-steriler Infektionen [9]. Die so genannten **pattern recognition receptors** (PRR) werden durch DAMPs aktiviert und führen in der Folge zur Induktion und Aktivierung komplexer immunologischer Prozesse, die durch eine Vielzahl von Zytokinen und Chemokinen vermittelt werden. Die Alarmine initiieren nicht nur die angeborene Immunantwort, sie stellen auch die **Verbindung zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem** dar, z. B. über die Rekrutierung von Antigen-präsentierenden Zellen oder die Interaktion mit T-Zellen. Zu alledem werden im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion **vaskuläre Strukturen** wie die Glykokalyx und das Endothel aktiviert [10]. Neben der initialen proinflammatorischen Komponente werden zeitgleich **inhibierende Faktoren** ausgeschüttet, die eine überschießende Reaktion vermeiden und die Homöostase wiederherstellen sollen.

## Einflussfaktoren der Immunreaktion

Neben dem **Gewebetrauma** initiieren **Ischämie-Reperfusion-Phänomene**, die aktivierte **Komplement- und Gerinnungskaskade** und die **neuroendokrine Stressantwort** weitere systemische immunologische Prozesse und beeinflussen die Immunantwort [8]. Darüber hinaus haben die **Schwere des chirurgischen Traumas**, präoperative Faktoren wie die individuelle **immunologische Kompetenz** der Patientinnen und Patienten und die **Modulation der Stressantwort** einen Effekt auf den Verlauf. Eine **vorbestehende Immunsuppression** im Rahmen chronischer Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, chronische und akute inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen), **onkologische Komorbiditäten**, **Organinsuffizienzen** und der **biologische Alterungsprozess** haben

einen Effekt auf die Immunkompetenz [11]. Das Gleichgewicht der immunologischen Reaktion auf initiale und folgende perioperative Stimuli ist mitentscheidend, ob es zu einer folgenlosen Wiederherstellung nach Trauma und Regeneration kommt oder ob eine Dysregulation mit überschießender Inflammation oder Immunparalyse die Folge ist (Abb. 1).

## Perioperative Beeinflussung des Immunsystems durch Regionalanästhesie

**Der hypothalamisch-hypophysär induzierte Sympathikotonus liefert potenzielle Angriffspunkte, um mit anästhesiologischen Interventionen immunmodulierende Effekte zu erzielen.**

Exzitationsvermittelnde Rezeptoren in der Membran neuronaler Zellen des Sympathikus sowie entsprechende Neurotransmitter stellen dabei die Zielstrukturen für verschiedene Anästhetika im Rahmen zahlreicher experimenteller Untersuchungen dar [11,12]. Die **Immunmodulation durch Anästhetika** wurde zumeist in Grundlagenstudien untersucht (Tab. 1), da diese eine gezielte Beeinflussung spezieller Funktionen erlaubten [12,13].

Neben den klassischen pharmakologischen Effekten der Regionalanästhesie, wie Analgesie und Sympathikolyse, existieren weitere, potenziell bedeutsame immunologische Wirkungen dieser Anästhesieverfahren sowie der eingesetzten Lokalanästhetika (Tab. 2):

- direkte antiinflammatorische Effekte der Lokalanästhetika [14]
- Reduktion der neuroendokrinen Stressantwort über Modulation der hypothalamisch-hypophysären Achse [15–18]
- Reduktion des Schmerzniveaus und der damit assoziierten Sympathikusaktivierung [19]
- direkte Abschwächung der stressinduzierten Immunsuppression bei größeren chirurgischen Operationen

Tabelle 1

Übersicht über die Immunmodulation durch Anästhetika.

	Angeborene Immunität	Erworbene Immunität
<b>volatile Anästhetika</b>	Neutrophile (ROS, Phagozytose, Chemotaxie) Granulozyten Makrophagen (Phagozytose und proinflammatorische Aktivität) NK-Zellen: Reduktion der Zytotoxizität und Aktivität	Lymphozytenfunktion Induktion der Apoptose reduzierte TH1-/TH2-Ratio erhöhte CD8 <sup>+</sup> -Aktivität
<b>Propofol</b>	geringe Beeinflussung der NK-Zell-Aktivität reduzierte Aktivität neutrophiler Granulozyten und Monozyten (Chemotaxie und Phagozytoseaktivität)	erhaltene T-Zell-Proliferation erhaltene/erhöhte TH1-/TH2-Ratio
<b>Ketamin</b>	reduzierte Aktivität neutrophiler Granulozyten und von Makrophagen inhibierender Einfluss auf NK-Zellen	reduzierte Lymphozytenfunktion Induktion der Apoptose
<b>Opioide</b>	reduzierte Aktivität neutrophiler Granulozyten und von Makrophagen reduzierte NK-Zellzytotoxizität	reduzierte Lymphozytenfunktion Induktion der Apoptose reduzierte Lymphozytenfunktion
<b>Dexmedetomidin</b>	reduzierte Makrophagenfunktion reduzierte proinflammatorische Zytokinproduktion	erhöhte TH1-/TH2-Ratio
<b>NSAID</b>	reduzierte Makrophagenaktivität reduzierte Leukozytenaktivität	geringer Einfluss

NK: natural killer cells; NSAID: nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; TH1- bzw. TH2-Helferzellen vom Typ 1 bzw. 2.

Tabelle 2

Übersicht über Mechanismen der Immunmodulation von Lokalanästhetika.

<b>direkte Mechanismen</b>	rezeptorvermittelt zytotoxische Effekte antiinflammatorische Effekte
<b>indirekte Mechanismen</b>	Reduktion des schmerzinduzierten Sympathikotonus Modulation der neuroendokrin-humoralen Antwort der HPA Vermeidung immunsuppressiver Faktoren

HPA: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.

- durch eine thorakale Epiduralanästhesie (TEA) [20]
- indirekte Reduktion potenziell immunsupprimierender Einflüsse [13].

Die funktionelle Bedeutung einer adäquaten Analgesie, einer Sympathikolyse sowie einer Reduktion der Stressantwort auf die Immunantwort durch ein

rückenmarknahes Regionalverfahren ist durch eine Vielzahl an Studien belegt. Die **Reduktion der vegetativen Stressantwort** mit geringerem Anstieg des Serum-Cortisols und der Katecholaminspiegel lassen sich mit einer **reduzierten Immunsuppression** in Verbindung bringen und erweisen sich als potenzieller Vorteil, was in einzelnen klinischen Studien gezeigt werden konnte [17,21–23]. Inwieweit weitere Mechanismen der Immunmodulation im Rahmen regionalanästhesiologischer Verfahren von Bedeutung sind, soll im Folgenden erörtert werden.

Immunantwort und direkte Effekte der Lokalanästhetika

- Direkte antiinflammatorische Effekte sind vor allem für **Lokalanästhetika vom Amidtyp** in vitro gezeigt worden (Tab. 2):
- Reduktion der Aktivität von neutrophilen Granulozyten über verschiedene Signalwege in In-vitro- [24] und tierexperimentellen Modellen [25]

- Reduktion der proinflammatorischen Aktivität von Monozyten und Makrophagen
- Aufrechterhaltung der zytotoxischen Aktivität von NK-Zellen [26]
- Suppression der proinflammatorischen Zytokinexpression [27].

In präklinischen Untersuchungen wurde die **Integrität der Glykokalix und endothelialen Membran** sowohl dosis- als auch substanzabhängig durch Lokalanästhetika stabilisiert und erhalten [28]. In weiteren Untersuchungen konnten zahlreiche Interaktionen mit intra-, extra- und interzellulären Prozessen gezeigt werden, welche Mechanismen der Apoptose, der reduzierten Migration, der Invasion und Aktivität von Tumorzellen beeinflussen [29].

**Experimentelle Untersuchungen belegen eine direkte Wirkung von Lokalanästhetika auf inflammatorische Prozesse und immunologische Effekte in vitro, welche als protektiv für die Immunkompetenz interpretiert werden können.**

Da es sich bei den Daten meist um In-vitro-Ergebnisse handelt, kann eine direkte zytotoxische Wirkung der Lokalanästhetika nicht vollkommen ausgeschlossen werden, zumal in einigen Studien Dosierungen im supranormalen Bereich zur Anwendung kamen. Bei anderen Untersuchungen dagegen wurden Konzentrationen verwendet, die regulär im klinischen Alltag bei der Anwendung einer Regionalanästhesie erreicht werden [29]. So weiß man heute, dass in klinisch relevanten Konzentrationen sowohl Lidocain als auch Ropivacain die Invasion und Migration immunkompetenter Zellen blockieren. Dabei interagieren die Lokalanästhetika mit **Metalloproteinasen** (MMP) wie MMP-2 und MMP-9, die an den beschriebenen Prozessen beteiligt sind, indem sie antiinflammatorische Signalwege hemmen [30,31]. Eine weitere Limitation für die Übertragung experimenteller Ergebnisse in die klinische Praxis stellt die Tatsache dar, dass der Einfluss komplexer biologischer Vorgänge wie Metabolismus,



Protein-Eiweiß-Bindung und parallel ablaufende immunologische Prozesse in den In-vitro-Experimenten nur unvollständig abgebildet werden kann.

Das Wissen über direkte Effekte von Lokalanästhetika auf immunologische Vorgänge stammt zum größten Teil aus klinischen Untersuchungen zur **perioperativen systemischer Applikation von Lidocain**. Dieses so genannte **Drug Repurposing** (oder auch Neupositionierung von Arzneimitteln) ist als Off-Label-Use für Lidocain im klinischen Alltag etabliert. Es existieren zahlreiche Hinweise aus kleineren Kohortenstudien, die antiinflammatorische Effekte sowohl neuronal und pulmonal als auch systemisch zeigen, allerdings mit limitierten Wirkungen auf klinische Endpunkte [32]. Die Reduktion inflammatorischer Parameter durch die systemische Applikation von Lidocain und die Korrelation mit klinisch relevanten Funktionalitäten wurde schwerpunktmäßig im Rahmen von **allgemein- und viszeralkirurgischen Eingriffen** untersucht [33]. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass ein derartiges Vorgehen bei abdominalen und kolorektalen Operationen die Freisetzung von **proinflammatorischen Zytokinen** wie Interleukin (IL)-6 und IL-8 reduziert [34,35]. Die niedrigste Zytokinexpression war dabei z. B. mit einer rascheren postoperativen Erholung der Darmfunktion verbunden [36,37]. Das proinflammatorische Zytokin IL-6, dessen Konzentration proportional zum Ausmaß eines Gewebeschadens ansteigt, kann durch Sensibilisierung von neuronalen Strukturen des peripheren und zentralen Nervensystems eine **Hyperalgesie** hervorrufen [38]. In einer neueren Studie wurde die Wirkung verschiedener Lokalanästhetika (Bupivacain, Lidocain, Mepivacain und Procain) auf die Sekretion von Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) untersucht. TNF- $\alpha$  spielt normalerweise eine wichtige Rolle bei Entzündungen und der Karzinogenese. Bei >60 % der Probanden wurde die TNF- $\alpha$ -Produktion nach Aktivierung der Leukozyten mit Lipopolysaccharid durch Lidocain (0,5 mg/ml, eine Konzentration, die den lokalen Gewebekonzentrationen in vivo entspricht) um  $\geq 85$  % reduziert [39]. Trotz alledem erlaubt die aktuelle Studienlage keine end-

gültigen Aussagen zu einer potenziellen Verbesserung der Immunkompetenz durch Lidocain und andere Lokalanästhetika [40].

## Regionalverfahren

### Allgemeines

Tierexperimentelle Daten unterstützen die Hypothese einer positiven immunologischen Modulation durch Regionalverfahren [41–44]. Es zeigt sich hier eine reduzierte inflammatorische Reaktion unter Erhalt der Immunkompetenz. Die heterogenen Fragestellungen, Endpunkte, Modelle und Methoden lassen allerdings keinen direkten Transfer auf physiologische Bedingungen beim Menschen zu.

### Periphere Nervenblockaden

Nur wenige klinische Studien haben die immunologischen und potenziell entzündungsmodulierenden Effekte periphere Nervenblockaden untersucht. Exemplarisch war in einem orthopädisch-traumatologischen Kollektiv die Anwendung eines peripheren Regionalanästhesieverfahrens mit einer reduzierten Inflamationsreaktion im OP-Gebiet sowie mit einer schnelleren funktionellen Erholung assoziiert. Allerdings blieben sowohl die lokalen als auch die systemischen proinflammatorischen Zytokinspiegel unbeeinflusst [45]. Bei Patientinnen mit Mammarkarzinom, bei denen zusätzlich zur Allgemeinanästhesie ein so genannter PECS II-Block (Faszienschichtblockade des N. pectoralis medialis und lateralis, der Rami laterales der Interkostalnerven sowie des N. intercostobrachialis) durchgeführt wurde, konnten im Vergleich zur alleinigen Durchführung einer Allgemeinanästhesie eine höhere NK-Zellaktivität sowie geringere IL-2-Spiegel nachgewiesen werden, was von den Autoren als verbesserte Immunkompetenz interpretiert wurde [46].

### Zentrale Nervenblockaden

Die Aktivierung der neuroendokrinen und immunologischen Achse nach chirurgischen Eingriffen mit Stressinduktion (und hier vor allem der Sekretion von Glukokortikoiden), Gewebeschäden und

Infektionen stellt ein potenzielles Ziel für zentrale Nervenblockaden dar, da Spinal- und/oder Epiduralanästhesien die chirurgische Stressreaktion reduzieren können [47,48]. Epidural- und Spinalanästhesien blockieren die Reaktion der **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse**, indem sie die afferente Aktivierung des Hypothalamus und die efferente Stimulierung von Leber, Nebennieren und Bauchspeicheldrüse blockieren. Die Ausschüttung von ACTH, Cortisol, Adrenalin und des Wachstumshormons (GH) ist beeinträchtigt.

Die **TEA** in Kombination mit Allgemeinanästhesie zeigte bei ösophaguschirurgischen Eingriffen im Vergleich zur alleinigen Allgemeinanästhesie eine geringere Immunsuppression, messbar am Profil proinflammatorischer Zytokine, der Aktivität der NK-Zellen sowie einer schnelleren funktionellen Erholung [49]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der gastral, kolorektalen, gynäkologischen und orthopädischen Chirurgie gezeigt [50–52]. Bei thoraxchirurgischen Patientinnen und Patienten konnten sowohl eine geringere neuronale als auch eine geringere pulmonale Inflammation in der Gruppe mit einem neuroaxialen Verfahren gezeigt werden, was z. B. mit einer niedrigeren Inzidenz eines postoperativen Delirs und kognitiven Defizits bzw. einer geringeren Anzahl an Pneumonien und systemischen Infektionen korrelierte [52–54].

Die genannten Studien mit geringer Fallzahl in einem kontrollierten Design weisen also durchaus auf Effekte auf klinische Endpunkte hin und bestätigen die zugrundeliegenden Hypothesen. Eine generelle Übertragbarkeit in die klinische Routine ist jedoch unter evidenzbasierten Kriterien und aufgrund methodischer Einschränkungen der Studien zum aktuellen Zeitpunkt (noch) nicht zulässig.

## Regionalanästhesie und onkologische Chirurgie

Zahlreiche experimentelle und klinische (überwiegend retrospektive) Untersuchungen beschreiben neben antiinflammatorischen Wirkungen auch positive

Effekte der Regionalanästhesie im Kontext auf das **onkologische Überleben** und die **Rezidivrate** [55–59]. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird die offenkundige Diskrepanz zwischen labor-experimentellen Erkenntnissen, wonach eine Regionalanästhesie das Rezidivrisiko einer onkologischen Erkrankung verringern könnte, und klinischen Studien, die diesen Effekt nicht zeigen, ausführlich diskutiert [60]. Präklinische Daten belegen, dass Lokalanästhetika die Proliferation, Migration und Invasion von Tumorzellen über eine Reihe immunologischer Mechanismen, wie Apoptose, Reifung phagozytischer Zellen und Rekrutierung von T-Zellen, hemmen [14, 29, 61, 62]. Die Erkenntnisse lassen die spekulative Hypothese zu, dass Regionalverfahren das onkologische Outcome positiv beeinflussen könnten. Es existieren vier aussagekräftige klinische Studien mit den jeweiligen Limitationen zur Regionalanästhesie und dem onkologischen Rezidivrisiko bei unterschiedlichen Tumorentitäten [63–66]. Drei der vier Studien weisen Konfidenzintervalle auf, die einen bedeutsamen Nutzen oder auch Schaden der Regionalanästhesie nicht ausschließen. Sessler hat in seiner Übersichtsarbeit die Daten der vier Studien mit den häufigsten Krebsarten gepoolt (insgesamt  $n = 4.770$ ) und es zeichnet sich ab, dass eine Regionalanästhesie, wenn überhaupt, nur einen **geringen Vorteil in der Reduktion des Rezidivrisikos** bietet [60]. Nichtsdestotrotz ist es gerade bei onkologischen Operationen extrem relevant, die Immunkompetenz der Patientinnen und Patienten zu erhalten, da sie eine entscheidende Rolle bei der onkolytischen Kontrolle der residuellen, lokalen und zirkulierenden Tumorzellen spielt und damit zumindest potenziell die Rezidivrate und Filialisierung des Malignoms beeinflussen könnte. Die Metastasierung ist im Rahmen eines Tumorleidens eine der Haupttodesursachen und die zweithäufigste Todesursache weltweit [67]. Daher sind Untersuchungen mit der Fragestellung wichtig, ob perioperative Interventionen wie die Regionalanästhesie das onkologische Rezidivrisiko abmildern können.

## Fazit und Diskussion

Zahlreiche wissenschaftliche Publikationen verdeutlichen die Bedeutung immunologischer Prozesse im perioperativen Kontext (Abb. 2). Gezielte regionalanästhesiologische Interventionen inklusive der hierfür eingesetzten Lokalanästhetika und ggf. Adjuvantien sind demnach zentrale Elemente in ERAS-Konzepten mit dem Ziel, postoperative Komplikationen zu verhindern, die Genesung zu beschleunigen und eine Wiederaufnahme oder Re-Intervention zu vermeiden. Obwohl zahlreiche experimentelle Belege für die positiven Effekte der perioperativen Regionalanästhesie sprechen, sind die Auswirkungen der einzelnen Verfahren auf bestimmte relevante

klinische Endpunkte nach wie vor unklar, was vor allem auf den Mangel an klinischen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zurückzuführen ist. Folgende Fragen gilt es, in diesem Kontext zu beantworten:

### Ist ein Konzept einer perioperativen Immunologie und gezielten Modulation durch Regionalanästhesie zielführend?

Eine perioperative immunologische Dysfunktion ist vielfach belegt. Wissenschaftliche Erkenntnisse erweitern das Verständnis der molekularen Mechanismen und Effekte. Die Modulation immunologischer Prozesse durch regionalanästhesiologische Techniken würde folgende Ziele verfolgen:

- immunstimulierende Wirkungen
- Erhaltung der Immunfunktionen

Abbildung 2



Übersicht über Einflussfaktoren auf die Immunmodulation im perioperativen Kontext.

**SIRS:** systemisches inflammatorisches Response-Syndrom; **DM:** Diabetes mellitus; **ECC:** extrakorporale Zirkulation.

durch Blockade immunsuppressiver Mediatoren

- Hemmung der Immun-Checkpoint-Signale (z. B. zytotoxischer T-Lymphozyten oder des programmierten Zelltods).

Eine mögliche Erklärung der fehlenden klinischen Belege der gezeigten Interventionen ist die Fokussierung auf limitierte und begrenzte Phänomene der perioperativen Immunologie. Neben dem Ausmaß der initialen Inflammation und deren Regulation ist eine mögliche **Immunparese** im Verlauf entscheidend. Die Konzentration auf einzelne Phänomene in dem komplexen Kontext und die singulären Effekte der Maßnahmen lassen die Antwort auf die oben formulierte Frage einer zielführenden Modulation nach wie vor offen.

#### Wie lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse der experimentellen und klinischen Studien erklären?

Experimentelle Studien schließen die Interaktion mit anderen Co-Faktoren nahezu aus und erlauben den Nachweis von kausalen Zusammenhängen. Im klinischen Kontext stellen pharmakologische (z. B. Metabolismus, Clearance, Proteinbindung), patienten- (Alter, Grunderkrankung) und prozedurbezogene Faktoren (Operationsdauer, Operationstechnik, Intensität des chirurgischen Traumas, Veränderung der Mikrozirkulation, Fremdbluttransfusion, Hypothermie) Störgrößen dar, die die Reproduzierbarkeit und den Einfluss auf klinische Endpunkte limitieren [11]. Da unter In-vitro-Bedingungen meist höhere Konzentrationen von Lokalanästhetika verwendet wurden als in der klinischen Anwendung der Regionalanästhesie beobachtet, sind toxische Effekte nicht ausgeschlossen [68].

#### Warum fehlen Belege für eine klinische Effektivität und Relevanz?

Aufgrund theoretischer Überlegungen könnten perioperativ durch die Regionalanästhesie negative Effekte des chirurgischen Traumas reduziert werden. Die intraoperative Phase, die durch anästhesiologische Maßnahmen modulierbar wäre, ist allerdings verglichen mit dem präoperativen Krankheitsverlauf und der

postoperativen Phase einschließlich der Langzeiteffekte (Wundheilung, Rehabilitation, Remission, Tumorrezidiv) sehr kurz. Auch erscheint die immunmodulierende Wirkung einer kontinuierlichen TEA bei einer mittleren Anwendungsdauer von 3–5 Tagen gegenüber den profunden Auswirkungen des operativen Traumas von vorneherein als nur bedingt effektiv. Daher bleibt abzuwarten, ob und wie das angestrebte Ziel, mit einem Regionalverfahren perioperativ nicht nur eine adäquate Analgesie sicherzustellen, sondern auch zahlreiche immunologische Prozesse positiv zu beeinflussen, grundsätzlich erreicht werden kann.

#### Besteht trotz der enttäuschenden Datenlage eine Perspektive?

Die positiven immunologischen Effekte einer perioperativen Regionalanästhesie könnten durch die Anwendung in Risikokollektiven oder im Rahmen multimodaler Therapieansätze wie bei ERAS-Konzepten zu

- einem verbesserten perioperativen Ergebnis,
- weniger postoperativen Komplikationen,
- einer schnelleren Genesung und
- einer vermeidbaren Wiederaufnahme oder Re-Intervention

führen. Die präoperative Evaluation eines individualisierten immunologischen Profils erscheint möglich und wird aktuell auf Vorteile geprüft [69,70]. Neben den analgetischen und potenziell positiven immunologischen Effekten der Regionalanästhesie wird ein Synergismus mit systemischen onkologischen Therapien für möglich gehalten, sodass möglicherweise bisher ungenutzte Optionen bestehen [71].

#### Schlussfolgerung

**Es ist klar, dass weitere klinische und präklinische Untersuchungen erforderlich sind, um die spezifischen immunologischen Wirkungen der Regionalanästhesie perioperativ zu klären und patienten- und krankheitsspezifische Strategien zur Optimierung der kurz- und langfristigen chirurgischen Ergebnisse zu entwickeln. Die Vorteile der**

**zentralen und peripheren Regionalanästhesie, wie z. B. die Sicherstellung einer optimalen Analgesie und die potenzielle Reduktion von Komplikationen, lassen allerdings keinen Zweifel an ihrem klinischen Stellenwert aufkommen. Ob eine differenziertere Anwendung, z. B. bei einem hohen perioperativen Risiko oder in ERAS-Konzepten, zur Reduktion immunologisch bedingter Komplikationen oder zu positiven Synergien bei onkologischen Kollektiven führt, bleibt abzuwarten.**

#### Literatur

1. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al: The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014;384(9952):1455–1465
2. Lin E, Calvano SE, Lowry SF: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000;127(2):117–126
3. Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA: The immunologic response to injury. *J Am Coll Surg* 2001;193(3):237–244
4. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(1):109–117
5. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL: Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123(5):570–583
6. Hirose M, Okutani H, Hashimoto K, Ueki R, Shimode N, Kariya N, et al: Intraoperative Assessment of Surgical Stress Response Using Nociception Monitor under General Anesthesia and Postoperative Complications: A Narrative Review. *J Clin Med* 2022;11(20):6080
7. Ackerman RS, Luddy KA, Icard BE, Piñeiro Fernández J, Gatenby RA, Muncey AR: The Effects of Anesthetics and Perioperative Medications on Immune Function: A Narrative Review. *Anesth Analg* 2021;133(3):676–689
8. Kurosawa S, Kato M: Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 2008;22(3):263–277
9. Rossaint J, Zarbock A: Perioperative Inflammation and Its Modulation by Anesthetics. *Anesth Analg* 2018;126(3):1058–1067
10. Rossaint J, Margraf A: Inflammation and perioperative organ dysfunction. *Anaesthesist*. 2021;70(1):83–92
11. Bain CR, Myles PS, Corcoran T, Dieleman JM: Postoperative systemic



- inflammatory dysregulation and corticosteroids: a narrative review. *Anaesthesia* 2023;78(3):356–370
12. Luan T, Li Y, Sun L, Xu S, Wang H, Wang J, et al: Systemic immune effects of anesthetics and their intracellular targets in tumors. *Front Med* 2022;9:810189
  13. Boavista Barros Heil L, Leme Silva P, Ferreira Cruz F, Pelosi P, Rieken Macedo Rocco P: Immunomodulatory effects of anesthetic agents in perioperative medicine. *Minerva Anesthesiol* 2020; 86(2):181–195
  14. Bezu L, Wu Chuang A, Sauvat A, Humeau J, Xie W, Cerrato G, et al: Local anesthetics elicit immune-dependent anticancer effects. *J Immunother Cancer* 2022;10(4):e004151
  15. Wolf AR: Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. *Paediatr Anaesth* 2012;22(1):19–24
  16. Lattermann R, Belohlavek G, Wittmann S, Füchtmeier B, Gruber M: The anti-catabolic effect of neuraxial blockade after hip surgery. *Anesth Analg* 2005; 101(4):1202–1208
  17. Zhao YJ, Liu FQ, Xiu CH, Jiang J, Wang JH, Xu YS, et al: The effects of high thoracic epidural anesthesia on sympathetic activity and apoptosis in experimentally induced congestive heart failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28(2):317–322
  18. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D: Anesthesia, surgical stress, and „long-term“ outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2015;53(3):99–104
  19. Beilin B, Shavit Y, Trabek E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al: The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003;97(3):822–827
  20. Ahlers O, Nachtigall I, Lenze J, Goldmann A, Schulte E, Höhne C, et al: Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2008;101(6):781–787
  21. Wang J, Yin Y, Zhu Y, Xu P, Sun Z, Miao C, et al: Thoracic epidural anaesthesia and analgesia ameliorates surgery-induced stress response and postoperative pain in patients undergoing radical oesophagectomy. *J Int Med Res* 2019;47(12):6160–6170
  22. Besedovsky HO, del Rey A: Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996;17(1):64–102
  23. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al: Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7275):1493
  24. Picardi S, Cartellieri S, Groves D, Hahnenkamp K, Gerner P, Durieux ME, et al: Local anesthetic-induced inhibition of human neutrophil priming: the influence of structure, lipophilicity, and charge. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38(1):9–15
  25. Maeyashiki T, Jang JH, Janker F, Yamada Y, Inci I, Weder W, et al: The Amide Local Anesthetic Ropivacaine Attenuates Acute Rejection After Allogeneic Mouse Lung Transplantation. *Lung* 2019;197(2):217–226
  26. Ramirez MF, Tran P, Cata JP: The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine on natural killer cell cytotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40(1):43–48
  27. Lan W, Harmon DC, Wang JH, Shorten GD, Redmond PH: Activated endothelial interleukin-1beta, -6, and -8 concentrations and intercellular adhesion molecule-1 expression are attenuated by lidocaine. *Anesth Analg* 2005;100(2):409–412
  28. Piegeler T, Votta-Velis EG, Bakhshi FR, Mao M, Carnegie G, Bonini MG, et al: Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial cell Src activation. *Anesthesiology* 2014;120(6):1414–1428
  29. Wu Chuang A, Kepp O, Kroemer G, Bezu L: Direct Cytotoxic and Indirect, Immune-Mediated Effects of Local Anesthetics Against Cancer. *Front Oncol* 2022;11:821785
  30. Piegeler T, Schlöpfer M, Dull RO, Schwartz DE, Borgeat A, Minshall RD, et al: Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNFalpha-induced invasion of lung adenocarcinoma cells in vitro by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase. *Br J Anaesth* 2015;115(5):784–791
  31. Qin A, Liu Q, Wang J: Ropivacaine inhibits proliferation, invasion, migration and promotes apoptosis of papillary thyroid cancer cells via regulating ITGA2 expression. *Drug Dev Res* 2020;81(6):700–707
  32. Lee IWS, Schraag S: The Use of Intravenous Lidocaine in Perioperative Medicine: Anaesthetic, Analgesic and Immune-Modulatory Aspects. *J Clin Med* 2022;11(12):3543
  33. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS: Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 2010;70(9):1149–1163
  34. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H: The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg* 2009;109(5):1464–1469
  35. Yon JH, Choi GJ, Kang H, Park JM, Yang HS: Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can J Surg* 2014;57(3):175–182
  36. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al: Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006;97(5):640–646
  37. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, et al: Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246(2):192–200
  38. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE: Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain* 1995;63(3):289–302
  39. Weinschenk S, Weiss C, Benrath J, von Baehr V, Strowitzki T, Feisst M: Anti-Inflammatory Characteristics of Local Anesthetics: Inhibition of TNF-alpha Secretion of Lipopolysaccharide-Stimulated Leucocytes in Human Blood Samples. *Int J Mol Sci* 2022;23(6):3283
  40. Weibel S, Jelling Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al: Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6(6):CD009642
  41. Moore TC: Anesthesia associated depression in lymphocyte traffic: less with regional anesthesia than with general anesthesia in sheep. *Am J Surg* 1984;148(1):71–76
  42. Spruck CH, Moore TC: Anesthesia-associated depression of peripheral node lymphocyte traffic and antibody production in sheep accompanied by elevations in arachidonic acid metabolites in efferent lymph. *Transplant Proc* 1988;20(6):1169–1174
  43. Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y,



- et al: Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007;106(3):499–506
44. Beloeil H, Gentili M, Benhamou D, Mazoit JX: The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in rats. *Anesth Analg* 2009;109(3):943–950
  45. Martin F, Martinez V, Mazoit JX, Bouhassira D, Cherif K, Gentili ME, et al: Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology* 2008;109(3):484–490
  46. Cui X, Zhu C, Chen P, Qu M, Zhang B, Li H: Effect of pectoral nerve block type II under general anesthesia on the immune function of patients with breast cancer. *Am J Surg* 2020;220(4):938–944
  47. Liu SS, Block BM, Wu CL: Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101(1):153–161
  48. Tønnesen E, Wahlgreen C: Influence of extradural and general anaesthesia on natural killer cell activity and lymphocyte subpopulations in patients undergoing hysterectomy. *Br J Anaesth* 1988;60(5):500–507
  49. Gu CY, Zhang J, Qian YN, Tang QF: Effects of epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on immune function in esophageal carcinoma patients undergoing thoracic surgery. *Mol Clin Oncol* 2015;3(1):190–196
  50. Pei JP, Zhang CD, Liang Y, Zhang C, Wu KZ, Zhao ZM, et al: Effects of epidural combined with general anesthesia versus general anesthesia alone in gastric cancer surgery: a propensity score matching analysis. *Ann Transl Med* 2020;8(7):473
  51. Hong JY, Lim KT: Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33(1):44–51
  52. Liu J, Ma C, Elkassabany N, Fleisher LA, Neuman MD: Neuraxial anesthesia decreases postoperative systemic infection risk compared with general anesthesia in knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2013;117(4):1010–1016
  53. Okuda J, Suzuki T, Wakaizumi K, Kato J, Yamada T, Morisaki H: Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Systemic and Local Inflammatory Responses in Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022;36(5):1380–1386
  54. Wei W, Zheng X, Gu Y, Fu W, Tang C, Yao Y: Effect of general anesthesia with thoracic paravertebral block on postoperative delirium in elderly patients undergoing thoracoscopic lobectomy: a randomized-controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2022;22(1):1
  55. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ: Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109(2):180–187
  56. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI: Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105(4):660–664
  57. Weng M, Chen W, Hou W, Li L, Ding M, Miao C: The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(12):15262–15273
  58. de Oliveira GS, Jr., Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ: Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36(3):271–277
  59. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W: Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth* 2011;106(6):814–822
  60. Cata JP, Sessler DI: Lost in Translation: Failure of Preclinical Studies to Accurately Predict the Effect of Regional Analgesia on Cancer Recurrence. *Anesthesiology* 2024;140(3):361–374
  61. Li T, Chen L, Zhao H, Wu L, Masters J, Han C, et al: Both Bupivacaine and Levobupivacaine inhibit colon cancer cell growth but not melanoma cells in vitro. *J Anesth* 2019;33(1):17–25
  62. Zhang L, Hu R, Cheng Y, Wu X, Xi S, Sun Y, et al: Lidocaine inhibits the proliferation of lung cancer by regulating the expression of GOLT1A. *Cell Prolif* 2017;50(5):e12364
  63. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, et al: Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394(10211):1807–1815
  64. Yu L, Cui X, Song P, Li C, Zhao H, Chang Y: Perioperative pectoral nerve block type II and postoperative recurrence in breast cancer: a randomized controlled trial. *BMC Surg* 2022;22(1):447
  65. Du YT, Li YW, Zhao BJ, Guo XY, Feng Y, Zuo MZ, et al: Long-term Survival after Combined Epidural-General Anesthesia or General Anesthesia Alone: Follow-up of a Randomized Trial. *Anesthesiology* 2021;135(2):233–245
  66. Xu ZZ, Li HJ, Li MH, Huang SM, Li X, Liu QH, et al: Epidural Anesthesia-Analgesia and Recurrence-free Survival after Lung Cancer Surgery: A Randomized Trial. *Anesthesiology* 2021;135(3):419–432
  67. Dillekås H, Rogers MS, Straume O: Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer Med* 2019;8(12):5574–5576
  68. Chamaraux-Tran TN, Piegeler T: The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. *Front Med* 2017;4:235
  69. Furman D, Chang J, Lartigue L, Bolen CR, Haddad F, Gaudilliere B, et al: Expression of specific inflammasome gene modules stratifies older individuals into two extreme clinical and immunological states. *Nat Med* 2017;23(2):174–184
  70. Yao RQ, Ren C, Zheng LY, Xia ZF, Yao YM: Advances in Immune Monitoring Approaches for Sepsis-Induced Immunosuppression. *Front Immunol* 2022;13:891024
  71. Bezu L, Kepp O, Kroemer G: Local anesthetics and immunotherapy: a novel combination to fight cancer. *Semin Immunopathol* 2023;45(2):265–272.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. med. Torsten Loop

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg, Deutschland

Tel.: 0761 270-23710 / -24010 (Info)

Fax: 0761 270-23960

E-Mail:

torsten.loop@uniklinik-freiburg.de

ORCID-ID: 0000-0002-6147-8281