Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Einfluss der patientenkontrollierten epiduralen Analgesie versus der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie auf immunologische Parameter nach großen Wirbelsäulenoperationen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von
Kristina Voigt
aus Suhl

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

Gutachter: 1. PD Dr. med. T. Volk

2. Prof. Dr. med. Ch. Lehmann

3. Prof. Dr. med. G. Geldner

Datum der Promotion: 27.03.06

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

1.1 Die postoperative neuroendokrine Stressantwort 1

1.1.1 Einflüsse perioperativer Stressoren auf den Organismus 4

1.1.2 Schmerz als bedeutender perioperativer Stressor 5

1.2 Die postoperative Schmerztherapie bei großen chirurgischen Eingriffen 6

1.2.1 Applikationszeitpunkte der Analgetika 6

1.2.2 Verfahren der postoperativen Schmerztherapie 7

1.2.2.1 Analgetische Wirksamkeit postoperativer Schmerztherapien 9

1.2.2.2 Einfluss der Analgesieverfahren auf die postoperative Stressantwort 10

2 PROBLEMSTELLUNG 12

3 MATERIAL UND METHODEN 15

3.1 Studiendesign 15

3.2 Patientengut 15

3.2.1 Einschlusskriterien 15

3.2.2 Ausschlusskriterien 16

3.2.3 Abbruchkriterien 16

3.3 Besondere Vorbereitung der Patienten 16

3.4 Narkoseführung und Einlage des Periduralkatheters 17

3.5 Postoperative Analgesie 17

3.6 Postoperatives Monitoring und Erfassen unerwünschter Nebenwirkungen 18

3.7 Messmethoden und Messparameter 19

3.7.1 Immunologische Parameter 19

3.7.1.1 Zeitpunkte der Blutentnahmen 19

3.7.1.2 Bestimmung löslicher Mediatoren 19

3.7.1.3 Bestimmung zellulärer Mediatoren 20
3.7.2 Schmerzwerte 20

3.8 Statistische Methoden und Darstellung der Ergebnisse 21
3.8.1 Statistische Analyse und Darstellung der immunologischen Parameter 21
3.8.2 Statistische Analyse der Schmerzwerte 23

4 ERGEBNISSE 24

4.1 Patientendaten 24
4.1.1 Basischarakteristika der Patienten 24
4.1.2 Patientenanzahl und Ausschluss von Patienten 25

4.2 Postoperative Schmerzstärke 25

4.3 Postoperativer Verlauf der immunologischen Parameter 27
4.3.1 Zelluläre Mediatoren 27
4.3.1.1 Leukozyten 27
4.3.1.2 Monozyten 28
4.3.1.3 Lymphozyten 30
4.3.1.4 Granulozyten 38
4.3.2 Lösliche Mediatoren im Plasma 39
4.3.2.1 Interleukin 6 (IL-6) 39
4.3.2.2 Interleukin 8 (IL-8) 40
4.3.2.3 Interleukin 10 (IL-10) 41
4.3.2.4 Tumornekrosefaktor α (TNF-α) 42
4.3.2.5 Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) 43
4.3.2.6 Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) 44
4.3.2.7 Cortisol 45
4.3.3 Zusammenfassung der Parameterveränderungen 45

5 DISKUSSION 46

5.1 Postoperative Analgesie 47

5.2 Cortisol 47

5.3 Leukozyten **49**
5.3.1 Granulozyten 49
5.3.2 Lymphozyten 50
5.3.2.1 T-Zellen 51
5.3.2.2 B-Zellen 53
5.3.2.3 NK-Zellen 53
5.3.3 Monozyten 54

5.4 Lösliche Mediatoren **55**
5.4.1 Interleukin 6 55
5.4.2 Tumornekrosefaktor-alpha 58
5.4.3 Makrophage Migration Inhibitory Factor 60
5.4.4 Monozyten Chemoattractant Protein-1, CCL2 61
5.4.5 Interleukin 8 62
5.4.6 Interleukin 10 64

5.5 Abschließende Betrachtung der Ergebnisse **66**

ZUSAMMENFASSUNG **68**

LITERATURVERZEICHNIS **I**

ANHANG **XIX**

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG **XIX**

DANKSAGUNG **XX**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS **XXI**

1 Einleitung

Große Wirbelsäulenoperationen sind häufig durchgeführte chirurgische Verfahren. Sie kommen im Erwachsenenalter z.B. bei der Spondylolisthesis, Spinalkanalstenosen, degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen und Tumoren der Wirbelsäule zur Anwendung, wenn konservative Behandlungsmethoden zur Schmerzreduktion nicht mehr ausreichen bzw. neurologische Komplikationen drohen [1]. Die Krankenhausaufenthalte aufgrund von chirurgischen Eingriffen an der Wirbelsäule und vor allem die lumbalen Fusionen haben in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen [2]. Die Spondylolisthesis ist eines der häufigsten Krankheitsbilder, das einer lumbalen Fusion bedarf. Betroffen sind dabei Patienten aller Altersgruppen, einschließlich Patienten höheren Alters, da eine schwere Osteoporose den vorher zum Stillstand gekommenen Gleitprozess wieder reaktivieren kann [1;3]. Chirurgisch wird bei diesem Krankheitsbild eine Reposition und instrumentelle Stabilisierung des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes angestrebt, wobei der Eingriff in den meisten Fällen zunächst von ventraler Seite und anschließend von dorsal durchgeführt wird. Diese Operation geht sowohl mit ausgedehnten Weichteiltraumata am Abdomen und Rücken, als auch mit einem ossären Trauma des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes einher und kann postoperativ sehr starke Schmerzen verursachen und eine ausgeprägte Homöostasestörung des Organismus verursachen.

1.1 Die postoperative neuroendokrine Stressantwort

Chirurgische Homöostasestörungen rufen Veränderungen des immunologischen, endokrinen und metabolischen Systems hervor, die aus einer Übermittlung, Vernetzung und Verarbeitung von neuronalen, humoralen und biochemischen Signalen resultieren [4;5;6]. Neben der Gewebeschädigung spielen weitere Faktoren, wie beispielsweise Bakterien und die Störung der Mikrozirkulation durch Hypoxie oder länger anhaltende Hypotonie, bei der Aktivierung dieser Systeme eine entscheidende Rolle. Die immunologischen Veränderungen nach chirurgischen Traumata größeren Ausmaßes können neben einer lokalen entzündlichen Reaktion systemische Veränderungen sowohl zellulärer als auch humoraler Faktoren des spezifischen und unspezifischen Immunsystems beinhalten [7;8;9;10]. Dabei können die Zellen des Immunsystems in

ihrer Funktion sowohl aktiviert, als auch supprimiert sein und pro- und antiinflammatorische Reaktionen nebeneinander ablaufen [11]. Die komplexen immunologischen Reaktionen, die auf eine chirurgische Homöostasestörung folgen, werden durch Interaktionen, einschließlich positiven und negativen Rückkopplungsmechanismen, zwischen den immunologischen Zellen gewährleistet [5]. Diese finden zum einen direkt zwischen den immunologischen Komponenten statt, zum anderen laufen sie auch indirekt über weitere beteiligte Systeme, wie neuronale und endokrine Strukturen, ab. Dabei beeinflussen sich das Immunsystem, zentrale Nervensystem und Endokrinum insofern gegenseitig, dass eine chirurgische Homöostasestörung über immunologische und neuronale Wege zu einer Veränderung endokriner und metabolischer Prozesse führt, aber umgekehrt auch endokrine Einflüsse auf das Immunsystem bestehen.

Eine der beiden wichtigsten Signalstrecken des Organismus von der Peripherie in das zentrale Nervensystem bilden Nervenimpulse aus dem Wundgebiet [6]. Die anderen entscheidenden Afferenzen bilden die Zytokine aktivierter immunologischer Zellen und andere lösliche Mediatoren, die in der Verletzungsregion freigesetzt werden [12;13]. Vom zentralen Nervensystem aus führen die sympathoadrenale Achse und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in die Peripherie zurück [4;6]. Zu den Aktivatoren der efferenten Achsen des zentralen Nervensystems gehören nicht nur die chirurgische Gewebeschädigung an sich, sondern unter anderem auch Schmerz, Angst, Hypovolämie, Hypoxie und Azidose, die ebenfalls bei operativen Eingriffen vorkommen können [5;14].

Neben der klassischen Stimulierung der Nebennierenrinde, die durch die übergeordneten Zentren vermittelt wird, werden auch direkte Wirkungen löslicher Mediatoren auf die Nebenniere angenommen. Untersuchungen haben Rezeptoren für das Zytokin IL-6 [15;16] und Zellen, die TNF-α enthalten, [17] in humanen bzw. bovinen Nebennieren nachgewiesen. Dieselben Zytokine führten zu einer erhöhten Cortisolproduktion von kultivierten Nebennierenzellen [15;16;18].

Die Aktivierung der sympathoadrenalen Achse, der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und die direkte Stimulierung der Nebennierenrinde führen zu einer Freisetzung von Katecholaminen, Glukokortikoiden und Aldosteron [4;6]. Die durch diese Mediatoren ausgelösten vielfältigen Reaktionen werden auch unter dem Begriff der neuroendokrinen Stressantwort zusammengefasst. Diese beinhaltet neben

den schnellen katecholaminbedingten kardiovaskulären und respiratorischen Reaktionen einen erhöhten Energieumsatz mit gesteigertem Sauerstoffverbrauch, eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels und der freien Fettsäuren und eine Eiweißkatabolie [4]. Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt führen zu einer Wasserretention und einem Kaliumverlust. Wie im Folgenden dargestellt haben zudem sowohl Katecholamine als auch Glukokortikoide wiederum Auswirkungen auf immunologische Funktionen. So wurde die Existenz sympathischer Nervenfasern in Lymphknoten nachgewiesen [19] und durch die Untersuchung der Auswirkungen lokaler Symphathektomien der Einfluss des autonomen Nervensystems auf Immunorgane bestätigt [20]. Ebenso wurden adrenerge Rezeptoren auf murinen Immunzellen, wie z.B. T-Zellen, nachgewiesen [21]. Beobachtete Zusammenhänge zwischen der Höhe des Anstiegs der Katecholaminkonzentration und dem Ausmaß der Veränderungen immunologischer Zellkonzentrationen, vor allem des lymphozytären Systems, nach Einwirkung experimentellen Stresses weisen auf einen zumindest indirekten Zusammenhang beider Parameter hin [22]. Zusätzlich wurden auch direkte Auswirkungen von Katecholaminen auf humane Lymphozyten in in vitro Experimenten nachgewiesen [23]. Ähnlich den Katecholaminen, wurden auch die Glukokortikoide hinsichtlich ihrer immunologischen Wirkungen umfassend untersucht. Sie weisen überwiegend immunsupprimierende Effekte auf, wie z.B. den Anstieg des vorwiegend antiinflammatorischen Zytokins IL-10 bei gleichzeitiger Inhibition proinflammatorischer Zytokine und eine Abnahme der Lymphozytenzahl bei Veränderung der einzelnen Lymphozytenpopulationen [24;25;26]. So zeigt sich auch eine Verschiebung der lymphozytären Zytokinproduktion in Richtung eines T_H2-Profils [27]. Jedoch wurden unter dem Einfluss von Glukokortikoiden auch immunsteigernde Effekte beobachtet, so beispielsweise die dosisabhängige Stimulierung der Produktion von MIF [28] und Akute-Phase-Proteinen [29]. Obwohl Glukokortikoide mit einer verminderten Expression von MHCII-Molekülen in Verbindung gebracht werden, konnte in Studien auch eine verstärkte Expression der Oberflächenmoleküle unter dem Einfluss von Glukokortikoiden nachgewiesen werden [30]. Der durch Glukokortikoide bewirkten Zunahme zirkulierender neutrophiler Granulozyten als proinflammatorische Reaktion steht relativierend die gleichzeitig eingeschränkte Chemotaxis gegenüber [31].

Diese Abläufe im Rahmen der postoperativen neuroendokrinen Stressantwort unterstreichen den engen Zusammenhang zwischen Immunsystem, zentralen Nervensystem und Endokrinum.

1.1.1 Einflüsse perioperativer Stressoren auf den Organismus

Zusätzlich zu der chirurgischen Gewebeschädigung nehmen auch andere perioperativ auftretende Faktoren Einfluss auf den Organismus. Von wesentlicher Bedeutung sind zum einen die im Rahmen der Anästhesie bzw. Analgesie verwendeten Medikamente. So wird in der Literatur deutlich, dass verschiedene Anästhesieverfahren bei gleichem chirurgischen Eingriff zu unterschiedlichen endokrinen und immunologischen Reaktionen führen [5;32;33;34;35]. In vitro- und in vivo-Experimente zeigen direkte Effekte von Anästhetika, die im Rahmen einer Allgemeinanästhesie verwendet werden, sowie von Lokalanästhetika und Analgetika auf die Funktion immunologischer Zellen [5;36;37]. Ebenso wurde in einem Tierexperiment gezeigt, dass eine Allgemeinanästhesie ohne operativen Eingriff zu einer Suppression der NK-Zell-Funktion bei Ratten führt und zu einem statistisch signifikanten Abfall von mononuklearen Zellen [38]. Als ein weiterer perioperativer Stressfaktor kann auch die durch eine Operation hervorgerufene psychologische Belastung die Homöostase des Organismus beeinflussen. Untersuchungen zeigen, dass isolierter psychologischer Stress Auswirkungen auf die Katecholaminkonzentration [22] und auf die Anzahl und Funktion immunologischer Zellen, vor allem des lymphozytären Systems, zu haben scheint [22;39]. Zusätzlich konnte eine durch psychologischen Stress hervorgerufene Immundysregulation in Form von Veränderungen der Interleukinenkonzentrationen festgestellt werden, wobei das Ausmaß des Stresses mit dem Ausmaß der Konzentrationsveränderungen korrelierte [40]. Auf einen weiteren wesentlichen perioperativ auftretenden Stressfaktor soll im folgenden Kapitel genauer eingegangen werden: den Schmerz.

1.1.2 Schmerz als bedeutender perioperativer Stressor

Schmerz ist eine unangenehme Sinnesempfindung, die durch innere und äußere Reize ausgelöst werden kann. Man unterscheidet einen somatischen oberflächlichen, von der Haut ausgehenden, und einen tiefen, von Skelettmuskulatur, Knochen und Bindegewebe ausgehenden, von einem viszeralen Schmerz. Bei einem somatischen Schmerz, dem hohe Reizintensitäten zugrunde liegen, folgt dem schnell abklingenden frühen so genannten ersten Schmerz, ein später und langsam abklingender so genannter zweiter Schmerz. Die eigentliche Funktion akuter Schmerzen, bei einer Gewebeschädigung zu warnen, erfüllt der postoperative Wundschmerz nicht. Jedoch können ungenügend behandelte Schmerzen den Organismus erheblich belasten und den postoperativen Heilungsverlauf ungünstig beeinflussen [41].

Schmerz kann sich auf unterschiedlichste Organsysteme und physiologische Funktionen des Körpers auswirken. Das kardiovaskuläre System reagiert auf Schmerz mit einem Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Diese vermehrte Herzarbeit geht mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf einher, mit den möglichen Folgen einer Arrhythmie und myokardialen Ischämie [41]. Ebenso führt die verminderte physikalische Aktivität, die aufgrund der Angst vor stärkeren Schmerzen bei Bewegung auftritt, zu einem erhöhten Thromboserisiko [42]. Wundschmerzen des oberen Abdomens führen zu einem erhöhten Tonus der Abdominalmuskeln [43] und einer verminderten Zwerchfellfunktion [44]. Mögliche Folgen sind eine verminderte Vitalkapazität und Ventilation [41], das Unvermögen tief durchzuatmen und zu husten und ein verminderter arterieller PO_2 [42]. Das kann zu Atelektasen, Hypoxie und Pneumonien führen [42]. Über Reflexmechanismen kann es bei Schmerzzuständen zu verminderter Peristaltik bis hin zu einem Ileus kommen, begleitet von Übelkeit und Erbrechen [41;42]. Ebenso kann die Hypomobilität der Urethra und Harnblase eine Urinretention verursachen [42]. Des Weiteren ist bekannt, dass Schmerz die Ursache für psychologische Veränderungen, wie z.B. Angst, Schlaflosigkeit bis hin zur akuten psychischen Krise sein kann [41;42].

Aber auch das neuroendokrine, metabolische und immunologische System wird beeinflusst. So bewirkt Schmerz neben einer signifikanten Erhöhung des Adrenalin- und Cortisolspiegels [14] einen Anstieg von ACTH, ADH, GH, Glukagon, Aldosteron, Renin und der anabolen Hormone Insulin und Testosteron [45]. Weitere Studien in denen die Auswirkungen von Schmerzreizen ohne chirurgisches Trauma auf das Immunsystem

untersucht wurden, zeigen einen signifikanten Anstieg der NK-Zellzahl [46] und der Leukozyten- und Lymphozytenzahl [14]. Die Aktivität der NK-Zellen scheint von der Dauer der Schmerzen abhängig zu sein. So konnte man unmittelbar nach Auslösung eines Schmerzreizes eine vorübergehende Erhöhung der Aktivität beobachten [14], während von verminderter Aktivität der NK-Zellen bei länger andauerndem Schmerzreiz berichtet wurde [47].

Die möglichen Reaktionen machen deutlich, dass neben dem subjektiven Wohlbefinden des Patienten auch die Minimierung der physiologischen und klinischen Auswirkungen von Schmerzen im Mittelpunkt der postoperativen Schmerztherapie stehen sollte um zu einer schnelleren Erholung des Patienten beizutragen.

1.2 Die postoperative Schmerztherapie bei großen chirurgischen Eingriffen

Um die Ziele der postoperativen Schmerztherapie zu erreichen, stehen heute mehrere Analgesieverfahren zu Verfügung, die den einzelnen Anforderungen mehr oder minder gerecht werden. Die postoperativ angewendeten Schmerztherapien unterscheiden sich sowohl in den verwendeten Analgetikasubstanzen, als auch in der Applikationsart und den Applikationszeiten. Die Auswahl richtet sich nach dem Ausmaß des chirurgischen Traumas, der Effizienz der Analgesie und der Sicherheit, Einfachheit und Kosten-effektivität der Durchführung des Verfahrens.

1.2.1 Applikationszeitpunkte der Analgetika

Der Zeitpunkt der Analgetikagabe kann nach einem festgelegten Standardschema erfolgen oder, im Rahmen der pumpengesteuerten patientenkontrollierten Analgesie (PCA), durch den Patienten selbst bestimmt werden.

Die Analgetikaapplikationen nach einem festgelegten Schema berücksichtigt nicht die starken interindividuellen Unterschiede des Analgetikabedarfs. Selbst nach identischen Operationen schwanken die notwendigen Analgetikakonzentrationen im Serum um den Faktor 5 bis 10 [48]. Für die Patienten kann das eine inadäquate Schmerztherapie bedeuten und die Gefahr einer Überdosierung bergen [42]. Die patientenkontrollierte Analgesie gewann seit der Einführung 1984 zunehmend an Bedeutung und ist heute

der „Goldstandard“ des akuten Schmerzmanagements [49]. Zu Beginn hauptsächlich im Zusammenhang mit der intravenösen Medikamentenapplikation verwendet, findet sie in den letzten Jahren auch bei der Epiduralanästhesie eine zunehmend weite Verbreitung. Sie beugt starken Schwankungen der Analgetikakonzentration vor und kommt somit den Anforderungen einer kontinuierlichen adäquaten Analgesie am nächsten. Mehrere Sicherheitsfaktoren, wie eine eingestellte Refraktärperiode nach Bolusabruf, eine Maximaldosis pro Zeitintervall und die bei übermäßiger Medikation eintretende Sedierung, die einer weiteren Bolusanforderung entgegenwirkt, limitieren die pro Zeiteinheit abrufbare Gesamtmenge der Medikamente und beugen so einer Überdosierung vor. Dennoch muss eine strenge Überwachung der Patienten gewährleistet sein, um schwerwiegende Medikamentennebenwirkungen, wie eine eventuell auftretende Atemdepression, sofort zu erkennen und zu therapieren.

1.2.2 Verfahren der postoperativen Schmerztherapie

Im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie nach großen chirurgischen Eingriffen finden momentan vor allem folgende Verfahren Anwendung, die je nach Bedarf mit zusätzlichen Medikamenten, z.B. mit Vertretern der Gruppe der antipyretischen Analgetika, kombiniert werden können:

- intravenöse Injektion von Opioiden
- Periduralanalgesie mit Opioiden und/oder Lokalanästhestika

Die intravenöse Injektion von Opioiden gilt als sehr effektive Schmerztherapie und war lange Zeit die unumstrittene Therapie der Wahl für die unmittelbare postoperative Phase. Vertreter der Opioide binden je nach Affinität an verschiedene Opioidrezeptoren, wodurch die erwünschten und unerwünschten Wirkungen vermittelt werden. Durch die spinale und supraspinale Verteilung der Rezeptoren wirken Opioide an verschiedenen Stellen des nozizeptiven Systems gleichzeitig und nehmen so Einfluss auf die Schmerzleitung, Schmerzverarbeitung und Schmerzwahrnehmung [48]. Hinsichtlich der Zuverlässigkeit, Vorhersagbarkeit und der Geschwindigkeit des Wirkungseintritts bietet die intravenöse Opioidtherapie Vorteile gegenüber der intramuskulären Injektion [48]. Auch in der Epiduralanästhesie spielen die Opioide eine bedeutende Rolle. Die Entwicklung epiduraler Blockaden reicht weit zurück in das ausgehende 19.

Jahrhundert, fand jedoch erst in den letzten 30 Jahren eine zunehmend weite Akzeptanz und Anwendung in der Chirurgie, Gynäkologie und dem fächerübergreifenden Schmerzmanagement [50]. Hierbei macht man sich die Lokalisation von Opioidrezeptoren in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks zu Nutze um eine effektive und länger anhaltende Analgesie zu erreichen und dabei den Einfluss auf die Opiatrezeptoren im Gehirn und die systemischen Nebenwirkungen gering zu halten [48]. Ebenso wie bei der intravenösen Verabreichung von Opioiden, muss man auch bei der rückenmarknahen Applikation die Atemdepression als wichtigste Nebenwirkung berücksichtigen [42;48]. Diese kann als frühe Atemdepression innerhalb der ersten zwei Stunden oder als späte Atemdepression nach 6-12 Stunden auftreten [42]. Die Epiduralanalgesie kann alternativ oder zusätzlich zu den Opioiden mit Lokalanästhetika durchgeführt werden. Diese bewirken direkt an der Nervenmembran eine Blockierung der Natriumkanäle und hemmen somit reversibel die Entstehung und Weiterleitung des Aktionspotentials. Durch die überwiegend lokale Wirkung verhindern sie eine Schmerzempfindung ohne Ausschaltung des Bewusstseins [51]. Mit Ausnahme der postganglionären sympathischen B-Fasern, die zuerst ausfallen, hängt die zeitliche Reihenfolge der Blockade von der Nervendicke ab. Dünne Nervenfasern werden früher gehemmt als dicke, so dass die Funktion der temperatur- und schmerzleitenden C-Fasern zuerst ausfällt, gefolgt von den A-Fasern für Berührungs- und Druckempfinden und zuletzt der Motorik [51]. Dennoch kann es bei nicht optimal eingestellter Medikamentengabe ebenfalls zu einer Blockade der motorischen Fasern kommen, was eine frühe Mobilisierung einschränken kann [41;48]. Vorteile der Periduralanalgesie mit Lokalanästhetika gegenüber der Epiduralanalgesie mit Opioiden hinsichtlich unerwünschter Wirkungen beeinhalten die positive Beeinflussung der Lungenfunktionsparameter und ein selteneres Auftreten von Hypoxieperioden [41]. Dagegen bietet die Opiatperiduralanalgesie durch die geringere Beeinflussung der Hämodynamik und die fehlende motorische Blockade Vorteile gegenüber der Epiduralanalgesie mit Lokalanästhetika [48]. Mögliche Komplikationen, die durch die Punktion oder Lage des Katheters verursacht werden können, wie zum Beispiel epidurale Abszesse, epidurale Hämatome und dadurch ausgelöste nervale Schädigungen, sind äußerst selten [52;53].

Hinsichtlich der Überlegenheit einzelner Therapieverfahren im Hinblick auf die analgetische Wirksamkeit, unerwünschten Wirkungen und den Einfluss auf die postoperative Stressantwort wird angeregt diskutiert. Bei Studien zu postoperativen

Schmerztherapien wurden bisher verschiedenste Medikamente aus den Gruppen der Opioide und Lokalanästhetika mit sich unterscheidenden Angriffspunkten und entsprechend unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen allein oder in Kombination verwendet. Dies lässt eine Vergleichbarkeit der einzelnen Studien nur eingeschränkt zu, was durch unterschiedliche Applikationszeiten (personalkontrollierte Bolusinjektion, kontinuierliche Applikation oder patientenkontrollierte Analgesie), Punktionshöhen der Epiduralkatheter, Patientenkollektive und operative Verfahren zusätzlich erschwert wird [54;55]. Für die Einschätzung der analgetischen Wirkung der angewendeten postoperativen Schmerztherapieverfahren scheint zudem eine Rolle zu spielen, ob die Daten in Ruhe oder nach Aktivität erhoben wurden. So können Analgesieverfahren bei der Befragung des Patienten in Ruhe ähnliche Schmerzquantitäten aufweisen, während sich dieselben Verfahren bei der Befragung des Patienten nach Aktivität hinsichtlich der Analgesie deutlich unterscheiden [56]. Jedoch gibt es auch hier keine einheitliche Methodik bei den Studien. Demzufolge ist es möglich, dass die Ergebnisse von Untersuchungen zum Teil variieren. In den folgenden zwei Kapiteln soll auf den bisherigen wissenschaftlichen Erfahrungsstand insbesondere zur analgetischen Wirksamkeit und zum Einfluss auf die postoperative Stressantwort der einzelnen Schmerztherapien eingegangen werden.

1.2.2.1 Analgetische Wirksamkeit postoperativer Schmerztherapien

Im Hinblick auf die postoperative Schmerzquantität zeigen die meisten Studien einen Vorteil der Epiduralanalgesie gegenüber der intravenösen Opioidapplikation und gegenüber der intramuskulären Opioidinjektion und zwar unabhängig davon, ob die Epiduralanalgesie mit Opioiden, Lokalanästhetika oder einer Opioid-Lokalanästhetikum-Kombination durchgeführt wurde [57;58;59;60]. Studien, die dagegen ausschließlich epidurale Analgesieverfahren miteinander verglichen, kamen zu weniger einheitlichen Ergebnissen hinsichtlich der analgetischen Wirkung. Gerade bei dem Vergleich von epiduralen Blockaden, die entweder nur mit einem Opioid oder ausschließlich mit einem Lokalanästhetikum durchgeführt wurden, ist es schwer, eindeutige Aussagen hinsichtlich eines klaren Vorteils eines Verfahrens zu treffen. Einige Autoren konnten keine deutliche Überlegenheit einer der beiden Medikamentengruppen bei der Schmerzminderung beobachten [61], während andere eine bessere Schmerzreduktion bei der

epiduralen Analgesie mit Lokalanästhetika gegenüber der epiduralen Analgesie mit Opioiden feststellten [62]. Jedoch scheint der epidurale Einsatz einer Kombination aus Opioid und Lokalanästhestikum dem singulären Gebrauch dieser Wirkstoffe meist überlegen zu sein [61;63;64]. Die Kombination der Substanzen mit unterschiedlichen Angriffspunkten innerhalb des nozizeptiven System kann zu synergistischen Effekten mit einer Reduktion der einzelnen Analgetikaanteile führen bei gleichzeitig positiver Beeinflussung sowohl des Wirkungseintritts, als auch der Wirkstärke und ohne die Nebenwirkungsrate wesentlich zu erhöhen [41;63;64]. Diese Vorteile konnten jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden [65].

1.2.2.2 Einfluss der Analgesieverfahren auf die postoperative Stressantwort

Auch bei der Untersuchung der Beeinflussung der postoperativen Stressantwort und einer entsprechend möglichen Immunsuppression unterscheiden sich die bisher angewendeten Analgesieverfahren und Medikamente. Untersuchungen weisen darauf hin, dass es nach epiduraler Gabe von Opioiden zu einem geringeren postoperativen Anstieg von Cortisol und Katecholaminen kommt, verglichen mit der systemischen Gabe von Opioiden [66]. Die beste Unterdrückung der Stressantwort scheint jedoch mit der epiduralen Applikation von Lokalanästhetika erreicht werden zu können [66;67;68]. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass die Abschwächung der postoperativen Stressantwort nicht ausschließlich von dem Grad der Analgesierung abhängig ist. So kommt es auch bei einer vollständigen Unterdrückung von Schmerzsensationen bei chirurgischen Eingriffen in Allgemeinnarkose zur Initiierung einer postoperativen Stressantwort. Ebenso traten in einer Studie von Engquist et al. unterschiedlich stark ausgeprägte Stressantworten bei Lokalanästhetikablockaden auf, die zwar eine ähnlich effektive Analgesie, aber unterschiedliche Ausdehnungen aufwiesen. Um die Stressantwort komplett auszuschalten, mussten alle sympathischen und somatischen Afferenzen durch eine extensive Epiduralanästhesie blockiert werden [69]. Bei dem Vergleich von Studienergebnissen spielt somit die Höhe und Ausbreitung der Analgesie, sowie die Ausdehnung des Operationsgebietes eine bedeutende Rolle [70;71]. Dies führte zu der Hypothese, dass nicht allein die Reizung nozizeptiver Nerven die Stressanwort triggert, sondern ebenso nicht-nozizeptive wie zum Beispiel autonome Nerven involviert sind und somit Schmerzfreiheit nicht als alleinige Ursache für eine verminderte

Stressantwort gesehen werden kann [4;12;67]. Da epidurale Opioide spezifisch das nozizeptive System modulieren, während Lokalanästhetika unspezifisch sowohl nozizeptive als auch nicht-nozizeptive Nerven blockieren, könnte dies die unterschiedliche Auswirkung von Epiduralblockaden mit Opioiden, verglichen mit epiduralen Blockaden mit Lokalanästhetika, auf die postoperative Stressantwort erklären. So wurde in einigen Studien bei dem Vergleich dieser Verfahren trotz ähnlich guter Analgesie eine geringere Verminderung postoperativer Stressmediatoren durch die Anwendung der epiduralen Blockade mit Opioiden beobachtet [67;68].

Die supprimierende Wirkung der Mediatoren der postoperativen Stressantwort auf das Immunsystem kann scheinbar die Empfänglichkeit für postoperative Infektionen erhöhen [72] oder postoperatives Tumorwachstum und Metastasierung erleichtern [73;74]. Da sich perioperative Analgesieverfahren in ihrer Wirkung auf die postoperative Stressantwort unterscheiden, ist anzunehmen, dass die Wahl der Anästhesie- und Analgesieverfahren die postoperative Immunkompetenz ebenfalls in einem unterschiedlichen Maß beeinflusst. In einigen Untersuchungen konnte beobachtet werden, dass epidurale Verfahren mit einer besseren perioperativen Immunkompetenz einhergehen als konventionelle Analgesie- bzw. Anästhesieregime, was sich unter anderem in einer besseren Lymphozytenproliferationsrate nach Stimulation mit Mitogenen, zum Teil unveränderte postoperative Zahlen der Lymphozyten, deren Subpopulationen und der CD4+/CD8+ Ratio, sowie in einer besseren Funktion der NK-Zellen geäußert hat [33;34;35;75]. Darüber hinaus werden mögliche Zusammenhänge zwischen der Anwendung epiduraler Verfahren und einer Abnahme der Inzidenz postoperativer Infektionen, kardiovaskulärer und pulmonaler Komplikationen sowie einer generell verminderten postoperativen Morbidität diskutiert [76;77;78]. Diese Beobachtungen sind jedoch nicht einheitlich [60;79] und die Vergleichbarkeit der Studien ist abermals durch unterschiedliche Methoden erschwert.

2 Problemstellung

Die Epiduralanalgesie ist heute überwiegend als sicheres und effektives Verfahren in der postoperativen Schmerztherapie anerkannt. Sie findet vor allem nach Operationen, die erfahrungsgemäß mit starken postoperativen Schmerzen und einer ausgeprägten Stressantwort einhergehen, einen breiten Einsatz. Die Untersuchungen optimaler Anästhesie- und Analgesieverfahren hinsichtlich analgetischer Wirksamkeit, unerwünschter Wirkungen, Patientenzufriedenheit, postoperativer Immunsuppression und Morbidität für die verschiedenen chirurgischen Eingriffe sind dabei jedoch keineswegs abgeschlossen. Studiengruppen, die sich mit der perioperativen Anwendung epiduraler Blockaden mit Ropivacain und Sufentanil beschäftigt haben, berichten von einer guten Analgesie bei nur geringen Nebenwirkungen, wie Sedation, Pruritus, Nausea und Emesis [80;81]. Diese Medikamentenkombination bietet zudem Vorteile hinsichtlich der motorischen Blockade im Vergleich zu anderen epiduralen Analgetikakombinationen, wie zum Beispiel Bupivacain und Sufentanil [61], was zu einer besseren postoperativen Mobilisation führen kann. Studien belegen außerdem die geringe ZNS- und Kardiotoxizität von Ropivacain [82] und die im Vergleich mit anderen Opioiden besseren analgetischen Qualitäten von Sufentanil bei geringsten Nebenwirkungen [83]. Jedoch beschränken sich die Untersuchungen zur Anwendung der Epiduralanalgesie mit Ropivacain und Sufentanil bisher auf abdominelle Eingriffe und die Schmerzerleichterung bei Entbindungen. Die unterschiedlichen pathophysiologischen Auswirkungen verschiedener Operationen und die Komplexität der perioperativen Reaktionen beeinträchtigt eine Übertragung dieser Studienergebnisse auf andere chirurgische Eingriffe, wie z.B. große Wirbelsäulenoperationen. Doch gerade die langjährige Schmerzanamnese und das ausgedehnte Gewebetrauma bei Patienten, die sich einer rekonstruierenden und stabilisierenden Wirbelsäulenoperation unterziehen, stellen besondere Anforderungen an die postoperative Schmerztherapie. Zudem haben bisherige Studien überwiegend die analgetische Effektivität und Nebenwirkungen betrachtet, ohne sich mit dem Einfluss des Verfahrens auf die Stressantwort und immunologische Veränderungen zu beschäftigen. Da diese aber vor allem nach großen Eingriffen auftreten und mit ungünstigen postoperativen Verläufen in Verbindung gebracht werden, ist deren Beeinflussbarkeit durch postoperative Analgesieverfahren ein wichtiger Untersuchungsaspekt.

Die Möglichkeiten postoperativer immunologischer Reaktionen sind vielfältig. So kommt es bei der Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, z.B. durch ein Gewebetrauma oder der Freisetzung von Endotoxinen, neben der Initiierung einer inflammatorischen Reaktion gleichzeitig zum Auftreten negativer Rückkopplungsmechanismen [11;84]. Diese werden durch die Freisetzung von Prostaglandinen und Interleukinen ausgelöst und bewirken ein Ansteigen von Glukokortikoiden und der antiinflammatorischen Mediatoren IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β, sTNF-R-1 und -2 und IL-1RA [84;85]. Ebenso betroffen sind die Zellen des spezifischen und unspezifischen Immunsystems. Beispielsweise kann es zu einer Dominanz der CD8+ T-Zellen kommen und zu einer Unterdrückung der T_H-1 Zellpopulation bei gleichzeitiger Aktivierung T_H-2 Zellpopulation [5]. Diese antiinflammatorischen Vorgänge (Counter-Regulatory Anti-inflammatory Response Syndrome – CARS) sind wichtig, um die nach Traumatisierung auftretende systemische proinflammatorische Reaktion des Organismus abzuschwächen und lokal zu begrenzen [11]. Anderenfalls kann eine systemische inflammatorische Stressantwort (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) auftreten. Zu den charakteristischen zellulären Veränderungen im Rahmen der SIRS gehören Leukozytose oder Leukopenie, Monozytose und Lymphopenie. Zudem werden die Zytokine TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 und IFN-γ als wesentliche Mediatoren der systemischen Inflammation angenommen [84;86]. Eine systemische inflammatorische Stressantwort kann zu pulmonalen, renalen, kardialen u.a. Störungen führen, welche in ein multiples Organversagen mit möglicherweise letalem Ausgang münden können [85]. Die antiinflammatorischen Reaktionen im Rahmen des CARS wirken dem ausgleichend entgegen. Jedoch können sie bei exzessiver Ausprägung zu einer unverhältnismäßig starken Immunsuppression und im ausgeprägten Fall zu einer Immunparalyse führen [11;84]. Eine Immunparalyse ist durch erhöhte Konzentrationen der antiinflammatorischen Mediatoren gekennzeichnet, die sich auf die zelluläre Immunabwehr auswirken. So können eine verminderte HLA-DR-Expression der Monozyten, welche mit einer verminderten Fähigkeit der Antigenpräsentation einhergeht, eine verminderte Lymphozytenproliferation und eine gehemmte Aktivität der Natürlichen Killerzellen die Folge sein [84;87]. Eine Immunsuppression kann sich durch eine erhöhte Infektanfälligkeit äußern, mit möglicherweise schweren klinischen Auswirkungen. Ziel der perioperativen Maßnahmen einschließlich der postoperativen Schmerztherapie sollte es

daher sein, eine inadäquate und somit schädigende Ausprägung sowohl der proinflammatorischen, als auch der immunsuppressiven Reaktionen zu verhindern.

In der vorliegenden Arbeit wird die Anwendung der postoperativen patientenkontrollierten Epiduralanalgesie mit Ropivacain und Sufentanil und der postoperativen patientenkontrollierten intravenösen Therapie mit Morphin bei Patienten mit großen Wirbelsäulenoperationen hinsichtlich der Analgesie und der immunologischen Auswirkungen verglichen. Dabei sollen Antworten auf folgende Fragen gefunden werden:

1. Weisen Patienten, die eine postoperative patientenkontrollierte epidurale Analgesie (PCEA) mit Ropivacain und Sufentanil erhalten, eine bessere postoperative Analgesie auf, als Patienten, die eine postoperative patientenkontrollierte intravenöse Analgesie (PCIA) mit Morphin erhalten?

2. Kommt es bei den Patienten der PCEA-Gruppe zu einem geringeren Anstieg des Stresshormons Cortisol als bei den Patienten der PCIA-Gruppe?

3. Erfahren die Patienten der PCEA-Gruppe eine weniger stark ausgeprägte postoperative Immunsuppression als die Patienten der PCIA-Gruppe, gekennzeichnet durch einen geringeren Abfall der Lymphozyten und ihrer Subpopulationen CD3+ Lymphozyten, CD4+ T-Lymphozyten, CD16+ Lymphozyten und CD19+ Lymphozyten, eine höhere CD4+/CD8+ T-Zell-Ratio, geringere IL-10 Konzentrationen und eine größere Anzahl monozytärer Oberflächenmarker?

4. Steigen bei den Patienten der PCEA-Gruppe Zytokine mit überwiegend proinflammatorischen Eigenschaften, wie TNFα, MIF, MCP-1, IL-6 und IL-8 weniger stark an, als bei den Patienten der PCIA-Gruppe?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Nach Genehmigung durch die lokale Ethikkomission (EK 1273) wurde die prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie an der Klinik für Anästhesiogie und operative Intensivmedizin und der Klinik für Orthopädie der Universitätsklinik Charité der Humboldt-Universität zu Berlin durchgeführt. Durch präoperative Randomisierung wurden die teilnehmenden Patienten einer der beiden Studiengruppen zugeteilt, die sich hinsichtlich der postoperativen Schmerztherapie unterschieden. In der einen Gruppe erfolgte diese mittels patientenkontrollierter epiduraler Analgesie (PCEA-Gruppe), in der zweiten Gruppe mittels patientenkontrollierter intravenöser Analgesie (PCIA-Gruppe).

3.2 Patientengut

Patienten, die sich einer ventrodorsalen lumbalen Fusion über ein bis zwei Segmente der Etagen L4 bis S1 unterzogen, alle weiteren Einschlusskriterien erfüllten und kein Ausschlusskriterium aufwiesen, wurden ausführlich über Ablauf und Methodik der Studie informiert. Die Einwilligung zur Studienteilnahme, die jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden konnte, ist schriftlich festgehalten worden.

3.2.1 Einschlusskriterien

- ventrodorsale lumbale Fusion
- Alter über 18 Jahre
- ASA I – III
- Vorliegen der Einwilligungserklärung

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Ablehnung des Patienten
- Alter über 70 Jahre
- ASA IV
- psychiatrische Erkrankung
- Unvermögen ein PCA-System zu bedienen
- Medikamenten- oder Drogenabhängigkeit
- schwere Leber- oder Niereninsuffizienz
- Vormedikation mit starken Opioiden (entsprechend WHO-Stufe 3)
- Sepsis
- Anzeichen einer Infektion

3.2.3 Abbruchkriterien

- Ablehnung des Patienten
- Ableben des Patienten
- starke Nebenwirkungen bzw. Komplikationen
- technische Probleme der Analgesierung, z.B. PDK-Fehllage

3.3 Besondere Vorbereitung der Patienten

Die teilnehmenden Patienten wurden im Rahmen der Studie präoperativ evaluiert und neurologisch untersucht. Neben Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wurde besonders auf den derzeitigen Schmerzstatus eingegangen. Im Rahmen dessen wurden die Patienten mit der Visuellen Analogskala (VAS) vertraut gemacht. Diese bietet die Möglichkeit, das aktuelle Schmerzempfinden auf einer Skala von 0 mm (= kein Schmerz) bis 100 mm (= stärkster vorstellbarer Schmerz) auszudrücken. Des Weiteren ist die Bedienung der PCA-Pumpen ausführlich erläutert worden.

3.4 Narkoseführung und Einlage des Periduralkatheters

Die Patienten wurden am Vorabend mit 0,5-1 mg Flunitrazepam p. o. und am Operationstag mit 0,1 mg/kgKG Flunitrazepam p. o. auf Abruf prämediziert. Alle Patienten erhielten eine standardisierte Allgemeinnarkose und perioperative Antibiotika-prophylaxe. Die Narkose wurde mit 100-150 μg Fentanyl, 2-3 mg/kgKG Propofol und 0,1-0,15 mg/kgKG Cis-Atracurium eingeleitet. Nach der endotrachealen Intubation erfolgte die Anlage einer arteriellen Kanüle, eines zentralvenösen Katheters und eines Blasenkatheters. Die Narkose wurde mit Propofol (2-8 mg/kgKG/h), Cis-Atracurium (0,03 mg/kgKG/h) und bei Bedarf Fentanyl fortgeführt. Beatmet wurden die Patienten mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Lachgas (FiO_2=0,5) in Normoventilation ($ETCO_2$=35-45 mmHg). Zur Gewährleistung der Analgesie unmittelbar nach der Operation erhielten die Patienten ca. 30 Minuten vor Operationsende 2 g Metamizol als Kurzinfusion und 100 μg Fentanyl.

Die Einlage des PDK erfolgte bei den Patienten beider Studiengruppen intraoperativ durch den operierenden Orthopäden unter direkter Sicht wenige Zentimeter oberhalb des Operationsgebietes ca. 5 cm tief in den Periduralraum.

3.5 Postoperative Analgesie

Sobald die Patienten postoperativ ausreichend wach und ansprechbar waren, wurden sie erneut neurologisch untersucht, insbesondere hinsichtlich der Sensomotorik. Anschließend wurde bei allen Patienten, unabhängig davon, welcher Studiengruppe sie zugeteilt waren, die korrekte Lage des intraoperativ gelegten PDK getestet, um eine intrathekale oder intravasale Lage auszuschließen.

Ein von weiteren Untersuchungen bzw. Auswertungen unabhängiger Arzt leitete die nun für beide Gruppen unterschiedliche Therapie ein. Zuerst erfolgte die Gabe eines Initialbolus über den PDK. Dieser erhielt für Patienten der PCEA-Gruppe 14 mg Ropivacain 0,1% + 20 μg Sufentanil und für die Patienten der PCIA-Gruppe Placebo (NaCl 0,9%). Aus der blickdichten Tasche, in der sich die PCA-Pumpe befand, führten zwei Perfusorschläuche, von denen nun einer mit einem Schenkel des ZVK, der andere mit dem PDK konnektiert wurde. In der PCEA-Gruppe enthielt der mit dem ZVK konnektierte Schlauch Placebo und endete blind in der Tasche, entsprechend

umgekehrt war es in der PCIA-Gruppe. Hier enthielt der mit dem PDK konnektierte Perfusorschlauch Placebo und endete blind in der Tasche. Der jeweils andere Schlauch endete an der PCA-Pumpe, die mit dem je nach Studiengruppe entsprechenden Verum bestückt war (siehe unten). Nach Ausschluß einer möglichen Toxizität durch das Lokalanästhetikum wurde in der PCEA-Gruppe die kontinuierliche Zufuhr über die PCA-Pumpe laut Studienplan begonnen. Außerdem war nun auch die Bolusabfrage in beiden Gruppen möglich.

PCEA-Gruppe: Über einen Periduralkatheder (PDK) erhielten die Patienten 0,125% Ropivacain + 1,0 μg/ml Sufentanil. Zusätzlich zu der Basislaufrate von initial 12 ml/h war es möglich, maximal alle 15 Minuten einen Bolus von 5 ml abzurufen. Die Dosis der kontinuierlichen Infusion konnte bei Bedarf dem Befinden des Patienten angepasst werden.

PCIA-Gruppe: Die postoperative Analgesierung erfolgte über einen Zentralvenösen Katheder (ZVK) mit 2,0 mg/ml Morphin und einer Bolusgröße von 3 mg. Den Patienten war es möglich, mit einem zeitlichen Abstand von 15 Minuten, Boli abzurufen. Eine kontinuierliche Zufuhr des Analgetikums erfolgte nicht.

Um eine ausreichende Analgesie bis zur Nutzung der Studienpumpe zu gewährleisten wurde den Patienten bei Bedarf 10-20 mg MSI als i. v.-Bolus verabreicht. In beiden Studiengruppen erfolgte die postoperative Schmerztherapie mittels PCA-Pumpe bis zum Morgen des vierten postoperativen Tages. Während dieser Zeit wurde die korrekte Lage des Periduralkatheters täglich kontrolliert, um mögliche Komplikationen auszuschließen. Vom vierten postoperativen Tag bis einschließlich den siebenten postoperativen Tag erhielten die Patienten dreimal täglich 100 mg Tramadol und 4 g Metamizol.

3.6 Postoperatives Monitoring und Erfassen unerwünschter Nebenwirkungen

Die Patienten wurden im Rahmen der Studie bis einschließlich den siebenten Tag postoperativ betreut. Untersuchungen fanden am Operationstag nach einem festgelegten Zeitplan von der Extubation bis einschließlich vier Stunden nach Starten der PCA-Pumpe, sowie am ersten bis dritten Tag postoperativ statt. Sie beinhalteten die

Überprüfung der Analgesie, eine neurologische Beurteilung, sowie das Erfassen der Vitalparameter, den Grad der Mobilisierung und unerwünschter Nebenwirkungen. Vom vierten bis siebenten postoperativen Tag wurden weiterhin die Mobilisierung und mögliche auftretende Komplikationen kontrolliert.

3.7 Messmethoden und Messparameter

3.7.1 Immunologische Parameter

3.7.1.1 Zeitpunkte der Blutentnahmen

Blutentnahmen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

- Zeitpunkt 0: unmittelbar vor Operationsbeginn
- Zeitpunkt 1: bei Ankunft auf der ITS, ca. 15 Minuten postoperativ, nur Bestimmung der löslichen Mediatoren

→ Beginn der studienspezifischen Schmerztherapie

- Zeitpunkt 2: Morgen des 1. postoperativen Tages
- Zeitpunkt 3: Morgen des 3. postoperativen Tages
- Zeitpunkt 4: Morgen des 7. postoperativen Tages

Die Probenentnahme erfolgte arteriell beziehungsweise zentralvenös mit EDTA-, Citrat- und Serum-Monovetten® (Fa. Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland). Das Blut wurde innerhalb von 15 Minuten bei 3000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand abpipettiert und bis zur Messung bei minus 80°C eingefroren.

3.7.1.2 Bestimmung löslicher Mediatoren

Für die Bestimmung von Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), Interleukin 10 (IL-10) und Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) in den Serumproben wurden ELISA (enzyme-linked immunoassay)-Milenia®-Testkits der Firma DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland verwendet. Dabei wurde für IL-6 die Sensitivität mit 4 pg/ml angegeben, der Referenzbereich liegt bei 0-28 pg/ml. Die Sensitivität für IL-8 ist 5 pg/ml und der Referenzbereich liegt bei 0-31 pg/ml. Bei IL-10 besteht eine Sensitivität von 3 pg/ml und

ein Referenzbereich von 2-24 pg/ml. Für TNF-α wurde die Sensitivität mit 6 pg/ml angegeben, der Referenzbereich reicht von 0-39 pg/ml. Die Variationskoeffizienten lagen sowohl für die Inter- als auch Intra-Assay-Präzision bei weniger als 10%. Die Zytokine Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) und Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in den Serumproben wurden mit ELISA (enzyme-linked immunoassay)-Testkits der Firma R&D Systems GmbH, Wiesbaden, Deutschland bestimmt. Dabei wurden die Sensitivitäten für MCP-1 mit 5 pg/ml und für MIF mit 32 pg/ml angegeben. Der Referenzbereich für MCP-1 ist 200-722 pg/ml. Für die Cortisolbestimmung im Serum wurden ELISA-Testkits der Firma IBL GmbH, Hamburg, Deutschland verwendet. Der Referenzbereich liegt zwischen 8-10 Uhr bei 138-635 nmol/l und um 16 Uhr bei 83-414 nmol/l. Es besteht eine Sensitivität von 6,9 nmol/l. Die Bestimmung der Zytokine erfolgte genau nach der Anleitung der ELISA-Kit Hersteller. Laut diesen gab es keine Kreuzreaktivitäten unter den gemessenen Zytokinen. Für die Messung der Extinktionen und die Berechnung der Mediatorkonzentrationen verwendeten wir das ELISA-Analysegerät MR5000 der Fa. Dynatech, Denkendorf, Deutschland.

3.7.1.3 Bestimmung zellulärer Mediatoren

Die Leukozytenzahlen wurden mit einem coulter counter (Cell dyn, Abbott, Wiesbaden, Deutschland) gemessen. Die Expression der Oberflächenmarker HLA-DR (Antigen-Präsentations-Marker), CD14 (Monozyten-Marker), CD86 (Kostimulations-Marker), CD71 (Transferrin Rezeptor), CD3 (T-Lymphozyten-Marker), CD4 (T-Helfer/Inducer Zell-Marker), CD8 (T-Suppressor/Zytotoxic-Zell-Marker), CD19 (B-Zell-Marker) und CD16 (NK-Zell-Marker) wurde mit monoklonalen Antikörpern, FACScan® und Lysis II® Software von Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland bestimmt.

3.7.2 Schmerzwerte

Die Quantität der Schmerzen wurde mit Hilfe der Visuellen Analogskala ermittelt, deren Anwendung den Patienten vorher ausführlich beschrieben worden ist. Dabei wurde mit Hilfe des Untersuchers auf der 10 cm langen Skala, die von „kein Schmerz“ bis „maximal vorstellbarer Schmerz“ reicht, die aktuelle Schmerzintensität eingestellt. Auf

der Rückseite ist diese Skala numerisch von 0,0 bis 10,0 aufgegliedert, so dass der Untersucher die eingestellten Werte ablesen konnte.

Die Patienten wurden sowohl präoperativ zu ihrer Schmerzsituation als auch postoperativ zum aktuellen Schmerzempfinden befragt. Am Operationstag selbst wurde dabei unmittelbar postoperativ nach dem Erwachen und somit vor Beginn der Schmerztherapie sowie 20 min, 40 min, 60 min, 120 min und 4 h nach Beginn der Schmerztherapie das Schmerzempfinden in Ruhe und beim Husten ermittelt. Am ersten postoperativen Tag wurden vormittags (9:00 Uhr) und nachmittags (16:00 Uhr) die Schmerzen in Ruhe und beim Husten und des Weiteren beim Drehen im Bett erhoben. Am zweiten und dritten postoperativen Tag wurden ebenfalls vor- und nachmittags die Patienten befragt, jedoch kam hier noch die Schmerzerfassung beim Stehen vor dem Bett und ein paar Schritte gehen, soweit dieses den Patienten möglich war, hinzu.

3.8 Statistische Methoden und Darstellung der Ergebnisse

Sowohl für die immunologischen Parameter als auch für die Schmerzparameter erfolgte die statistische Auswertung mit dem SPSS®-Programm (SPSS Inc., Chicag, IL) und SAS®-Programm (SAS Institute, Cary, NC) für Windows®. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p<0,05$) festgelegt.

Zur übersichtlichen Darstellung sind die Medikamentengruppen mit PCEA für Patientenkontrollierte Epidurale Analgesie und PCIA für Patientenkontrollierte Intravenöse Analgesie abgekürzt. Die Abkürzungen für die einzelnen Messzeitpunkte entnehmen Sie bitte dem Kapitel 3.7.1.1.

3.8.1 Statistische Analyse und Darstellung der immunologischen Parameter

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen sind wir bei der statistischen Analyse von nicht normalverteilten Werten ausgegangen, weshalb wir ausschließlich nicht-parametrische Testverfahren anwendeten. Unterschiede der Parameter zwischen den Gruppen, aber auch postoperative Konzentrationsveränderungen der Parameter innerhalb der einzelnen Gruppen wurden über eine Rangsummenvarianzanalyse für Daten mit wiederholten Messungen nach Brunner bestimmt.

Dabei wurden zwei Schwerpunkte gesetzt, für deren Untersuchung die Zeitachse aufgeteilt wurde und jeweils getrennte Brunneranalysen durchgeführt wurden:

1. statistische Analyse:

Hier wurde untersucht, ob und wie sich die untersuchten immunologischen Parameter durch die Operation verändern. Dabei muss durch die unterschiedlichen Messzeitpunkte der Immunzellen und löslichen Mediatoren berücksichtigt werden, dass es bei den löslichen Mediatoren möglich war, die präoperativen Werte (Zeitpunkt 0) mit den unmittelbar postoperativ erhobenen Werten (Zeitpunkt 1) zu vergleichen bevor die Intervention mit der guppenspezifischen Schmerztherapie begann. Bei den zellulären Mediatoren dagegen erfolgte der Vergleich der präoperativen Werte (Zeitpunkt 0) mit den am ersten postoperativen Tag erhobenen Werte (Zeitpunkt 2) und reicht somit in den Interventionszeitraum hinein, weshalb er durch die gruppenspezifische Schmerztherapie beeinflusst werden kann.

2. statistische Analyse:

Hier wurde untersucht, wie sich die gemessenen löslichen und zellulären Parameter im Interventionszeitraum und Postinterventionszeitraum vom ersten (Zeitpunkt 2) bis siebten postoperativen Tag (Zeitpunkt 4) verhalten.

Dabei wurden die p-Werte für beide Brunneranalysen getrennt angegeben:

- 1. statistische Analyse: p1
- 2. statistische Analyse: p2

Die Rangsummenvarianzanalyse für wiederholte Messungen nach Brunner bietet die Möglichkeit, verschiedene Untersuchungsaspekte zu testen, deren Ergebnisse in dieser Arbeit unterschiedlich gekennzeichnet sind:

- Test 1: Test, ob sich die immunologischen Parameter jeweils innerhalb der einzelnen Studiengruppe im betrachteten Zeitraum verändern
  Kennzeichnung eines signifikanten p-Wertes mit „* “

- Test 2: Test, ob generell ein Unterschied zwischen den Studiengruppen über den gesamten betrachteten Zeitraum besteht
  Kennzeichnung eines signifikanten p-Wertes mit „ϒ“
- Test 3: Test, ob ein Unterschied zwischen den Studiengruppen im betrachteten Zeitraum besteht und der Verlauf der Studiengruppen dabei verschieden ist
  Kennzeichnung eines signifikanten p-Wertes mit „§“

Unterschiede zwischen der PCEA- und PCIA-Gruppe bei den präoperativ (Immunzellen) bzw. unmittelbar postoperativ (lösliche Mediatoren) erhobenen Basiswerten vor Beginn der Intervention wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgeschlossen.

Die Daten in den Tabellen und im Text sind als Median [25. Perzentil/75. Perzentil] aufgeführt, anderenfalls sind die Abweichungen angegeben. Zur Übersichtlichkeit wurden bei allen Werten nach einer Beschreibung des postoperativen Verlaufs die gemessenen Werte der Parameter tabellarisch dargestellt. Zusätzlich dazu wurden bei einigen ausgewählten Parametern die Ergebnisse in Form von Box-Plots dargestellt, welches neben dem Median auch das 25. und 75. Perzentil und den kleinsten und größten Wert angibt. Die graphische Darstellung erfolgte mit SigmaPlot® 2001 for Windows® Version 7.0.

3.8.2 Statistische Analyse der Schmerzwerte

Um vorhandene Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der postoperativen Schmerzquantität festzustellen, erfolgte die Auswertung der postoperativ erhobenen Schmerzwerte mit der Rangsummenvarianzanalyse für wiederholte Messungen nach Brunner.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

4.1.1 Basischarakteristika der Patienten

Die demographischen Daten der Studienpatienten sowie zeitliche Angaben zu den Operationen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Basischarakteristika der Patienten

	PCEA-Gruppe n=27	PCIA-Gruppe n=27
Alter (Jahre)	42 (24-63)	51 (20-66)
Geschlecht (m/w)	12/15	7/20
Gewicht (kg)	75 (55-99)	75 (51-100)
Größe (cm)	170 (156-185)	166 (154-183)
Intubationsdauer (h:min)	7:10 [6:00/8:30]	7:35 [5:45/8:45]
Anästhesiedauer (h:min)	5:30 [4:55/6:10]	5:05 [4:50/6:20]
Operationsdauer (h:min)	4:20 [3:50/5:05]	3:50 [3:35/4:45]
ASA-Grad I / II	18	22
ASA-Grad III / IV	9	5

Erklärung: Angaben in n oder Median; (Minimum-Maximum); [25.Quartil/75.Quartil]; m – männlich; w – weiblich; h – Stunde; min – Minuten; ASA – „American Society of Anesthesiologists“-Klassifikation

4.1.2 Patientenanzahl und Ausschluss von Patienten

Von anfangs 70 Patienten wurden insgesamt 54 Patienten vollständig untersucht und Laboruntersuchungen durchgeführt. Dabei wurde den beiden Studiengruppen durch vorangehende Randomisierung jeweils 27 Patienten zugeteilt.

Von den insgesamt 70 eingeschlossenen Patienten mussten 16 vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen werden. Sieben Patienten der PCEA-Gruppe wurden aufgrund technischer Probleme der Analgesieverfahren ausgeschlossen. Gründe dafür waren bei zwei Patienten Katheterfehllagen nach vorangegangener Korrektur aufgrund von Parästhesien bzw. war bei einer Patientin die Katheterdurchgängigkeit von Beginn an gestört. Weiterhin wurde ein Patient ausgeschlossen, da bei der Testung des PDK Blut aspiriert wurde. Andere technische Probleme beeinhalteten Störungen der Pumpe, die wir benutzt haben, zum Beispiel bei der Förderung der Medikamente. Bei fünf Patienten führten Nebenwirkungen der Analgetikatherapie zu einem Ausschluss aus der Studie. Dabei war bei einer Patientin der PCEA-Gruppe eine aufgetretene Atemdepression die Ursache. Ein weiterer Patient der PCIA-Gruppe wurde aufgrund allergischer Hautreaktionen vorzeitig ausgeschlossen. Bei zwei Patienten der PCEA-Gruppe war die Ursache für einen vorzeitigen Ausschluss starke anhaltene Übelkeit, während bei einem Patienten der PCIA-Gruppe die Analgesierung nur unzureichend war, trotz häufigen Gebrauchs der PCA-Pumpe. Desweiteren brachen vier Patienten der PCEA-Gruppe von sich aus eine Schmerzbehandlung im Rahmen der Studie aufgrund aufgetretener Hyp- bzw. Parästhesien ab.

Die Anzahl der Messwerte der jeweiligen Parameter können leicht variieren aufgrund seltener und unbeabsichtigt fehlender Blutabnahmen.

4.2 Postoperative Schmerzstärke

Die beiden Studiengruppen unterschieden sich hinsichtlich der erhobenen Schmerzwerte in allen berücksichtigten Kategorien signifikant. Sowohl in Ruhe, beim Husten (Werte nicht dargestellt), beim Drehen im Bett sowie beim Stehen und Gehen vor dem Bett waren die Schmerzwerte in der PCEA-Gruppe jeweils statistisch signifikant niedriger als die der PCIA-Gruppe ($p<0,001$) (siehe Abbildung 1 und 2).

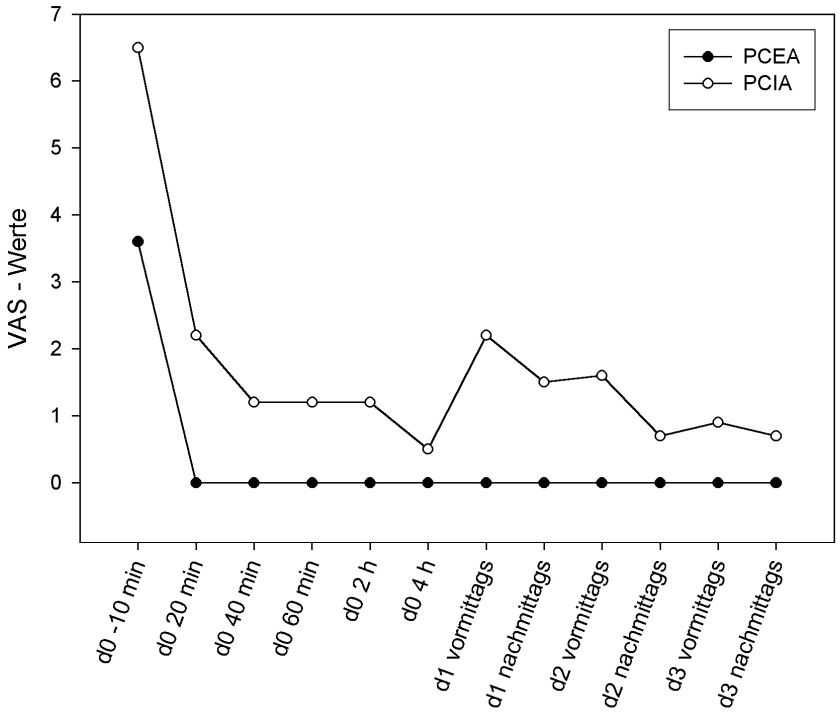

Abbildung 1: VAS-Werte der PCEA- und PCIA-Gruppe in Ruhe

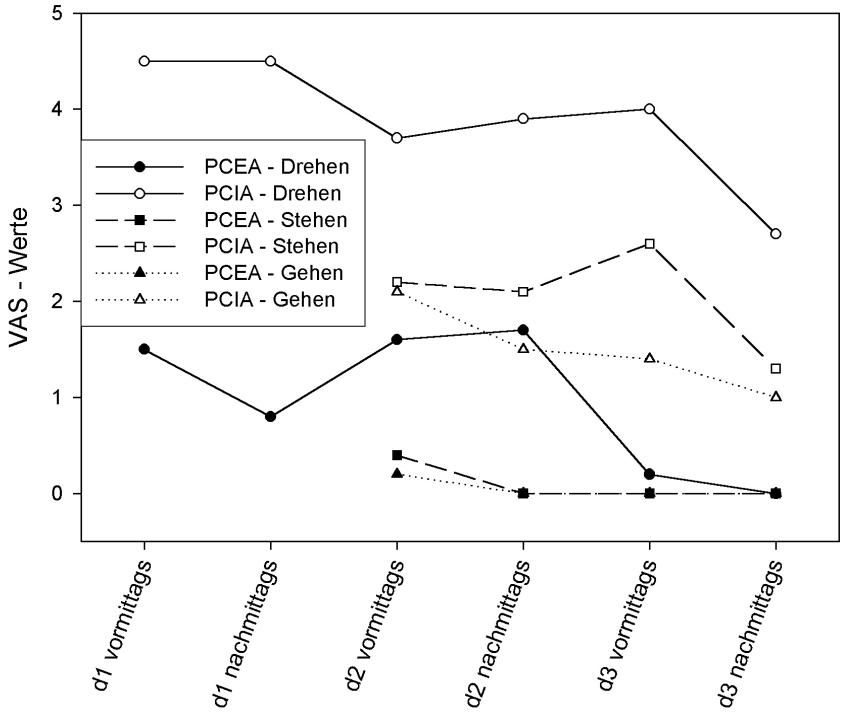

Abbildung 2: VAS-Werte der PCEA- und PCIA-Gruppe beim Drehen im Bett sowie beim Stehen und Gehen

4.3 Postoperativer Verlauf der immunologischen Parameter

Unterschiede zwischen der PCEA- und PCIA-Gruppe waren bei den präoperativ (Immunzellen) bzw. unmittelbar postoperativ (lösliche Mediatoren) erhobenen Basiswerten vor Beginn der gruppenspezifischen Intervention nicht vorhanden.

4.3.1 Zelluläre Mediatoren

4.3.1.1 Leukozyten

Die Leukozytenzahl war bei den Patienten beider Gruppen am ersten postoperativen Tag (Zeitpunkt 2) gegenüber dem präoperativen Ausgangswert (Zeitpunkt 0) signifikant erhöht ($p1_{PCEA,\ PCIA}<0{,}01$). Anschließend fiel sie wieder ab ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0{,}01$), erreichte aber auch am siebenten postoperativen Tag noch nicht die präoperativen Ausgangswerte. Ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

Tabelle 2: Perioperativer Verlauf der Leukozyten in Gpt/l

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	4,57 [4,11 / 6,32]	9,50 [8,11 / 12,65]	8,02 [6,10 / 9,85]	7,60 [7,02 / 10,16]	*	*
PCIA	6,02 [4,34 / 6,95]	9,90 [8,58 / 13,74]	9,38 [6,76 / 12,07]	7,17 [6,03 / 9,46]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-2; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = p<0,05: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.1.2 Monozyten

In beiden Gruppen erreichte die Monozytenkonzentration ihren maximalen Anstieg am ersten postoperativen Tag ($p1_{PCEA,\ PCIA}<0{,}01$). Danach war sie wieder rückläufig, wobei der Abfall nur in der PCEA-Gruppe signifikant war ($p2_{PCEA}<0{,}01$). Am siebenten postoperativen Tag waren die präoperativen Ausgangswerte in beiden Gruppen noch nicht wieder erreicht. Der Anteil der HLA-DR+ Monozyten und CD86+ Monozyten nahm am ersten postoperativen Tag in beiden Gruppen gegenüber dem präoperativen Ausgangswert ab ($p1_{PCEA,\ PCIA}<0{,}01$), stieg im weiteren Beobachtungszeitraum wieder an ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0{,}01$) und erholte sich nahezu bis zum siebenten postoperativen Tag. Der Anteil der CD71+ Zellen stieg in der PCIA-Gruppe am ersten postoperativen Tag ($p1_{PCIA}<0{,}01$) und darüber hinaus während des gesamten Beobachtungszeitraums ($p2_{PCIA}<0{,}01$) signifikant an. Demgegenüber war in der PCEA-Gruppe ein Anstieg der CD71+ Zellen erst ab dem dritten postoperativen Tag zu verzeichnen ($p2_{PCEA}<0{,}01$). In beiden Gruppen waren die höchsten Werte am letzten Tag des Untersuchungszeitraumes gemessen worden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der postoperativ gemessenen Monozyten und deren Oberflächenmarker bestand nicht.

Tabelle 3: Perioperativer Verlauf der Monozyten in Gpt/l und der HLA-DR-, CD 86-, CD 71+ Zellen in %

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
Monozyten						
PCEA	0,33 [0,22 / 0,45]	0,70 [0,51 / 1,08]	0,55 [0,41 / 0,88]	0,50 [0,35 / 0,67]	*	*
PCIA	0,32 [0,20 / 0,54]	0,71 [0,35 / 0,96]	0,57 [0,33 / 0,74]	0,50 [0,38 / 0,70]	*	
HLA-DR+ Monozyten						
PCEA	89,00 [75,50 / 99,50]	47,50 [27,75 / 63,00]	64,00 [48,00 / 78,00]	80,00 [71,75 / 87,50]	*	*
PCIA	88,00 [79,00 / 99,00]	51,00 [36,00 / 62,00]	62,00 [40,50 / 73,25]	72,50 [61,50 / 89,75]	*	*
CD 86+ Monozyten						
PCEA	89,00 [75,00 / 95,50]	51,50 [35,25 / 74,00]	82,00 [68,00 / 100,00]	94,00 [82,75 / 104,00]	*	*
PCIA	91,50 [87,00 / 99,00]	60,00 [44,00 / 69,00]	85,00 [56,00 / 93,00]	87,00 [72,50 / 95,25]	*	*
CD 71+ Monozyten						
PCEA	2,00 [1,00 / 3,00]	2,00 [1,00 / 5,25]	24,00 [8,00 / 46,00]	34,00 [8,00 / 82,00]		*
PCIA	2,00 [1,00 / 7,00]	6,00 [2,50 / 17,50]	20,00 [6,75 / 51,00]	38,50 [17,75 / 62,50]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-2; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = $p<0,05$: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.1.3 Lymphozyten

Die Lymphozytenzahlen fielen am ersten postoperativen Tag in beiden Gruppen ab ($p1_{PCEA,\ PCIA}<0,01$). Die niedrigsten Lymphozytenwerte wurden am dritten postoperativen Tag in beiden Gruppen gemessen. Am siebenten postoperativen Tag war der präoperative Ausgangswert in der PCIA-Gruppe nahezu wieder erreicht, während die Anzahl der Lymphozyten in der PCEA-Gruppe den präoperativen Ausgangswert nun übertraf. Die Veränderungen im Interventions- und Postinterventionszeitraum (Tag 1 bis Tag 7 postoperativ) waren in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0,01$).

Tabelle 4: Perioperativer Verlauf der Lymphozyten in Gpt/l

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	1,34 [1,15 / 2,21]	1,18 [0,75 / 1,55]	0,98 [0,85 / 1,40]	1,88 [1,15 / 2,21]	*	*
PCIA	1,65 [1,25 / 2,15]	1,02 [0,69 / 1,39]	0,86 [0,75 / 1,13]	1,59 [1,18 / 1,94]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-2; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = p<0,05: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

Die CD3+ T-Zellen waren am ersten postoperativen Tag, verglichen mit den Werten präoperativ, in beiden Gruppen erniedrigt ($p1_{PCEA,\ PCIA}<0,01$). Dabei war die Abnahme der CD3+ T-Zellen in der PCEA-Gruppe statistisch signifikant weniger stark ausgeprägt als in der PCIA-Gruppe ($p1<0,05$). Nach Erreichen des Minimum am dritten postoperativen Tag nahmen die Zellen in beiden Gruppen wieder zu ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0,01$), um am siebenten postoperativen Tag in der PCEA-Gruppe höhere Werte als präoperativ und in der PCIA-Gruppe wieder annähernd die präoperativen Ausgangswerte zu erreichen. (siehe Tabelle 5 und Abbildung 3)

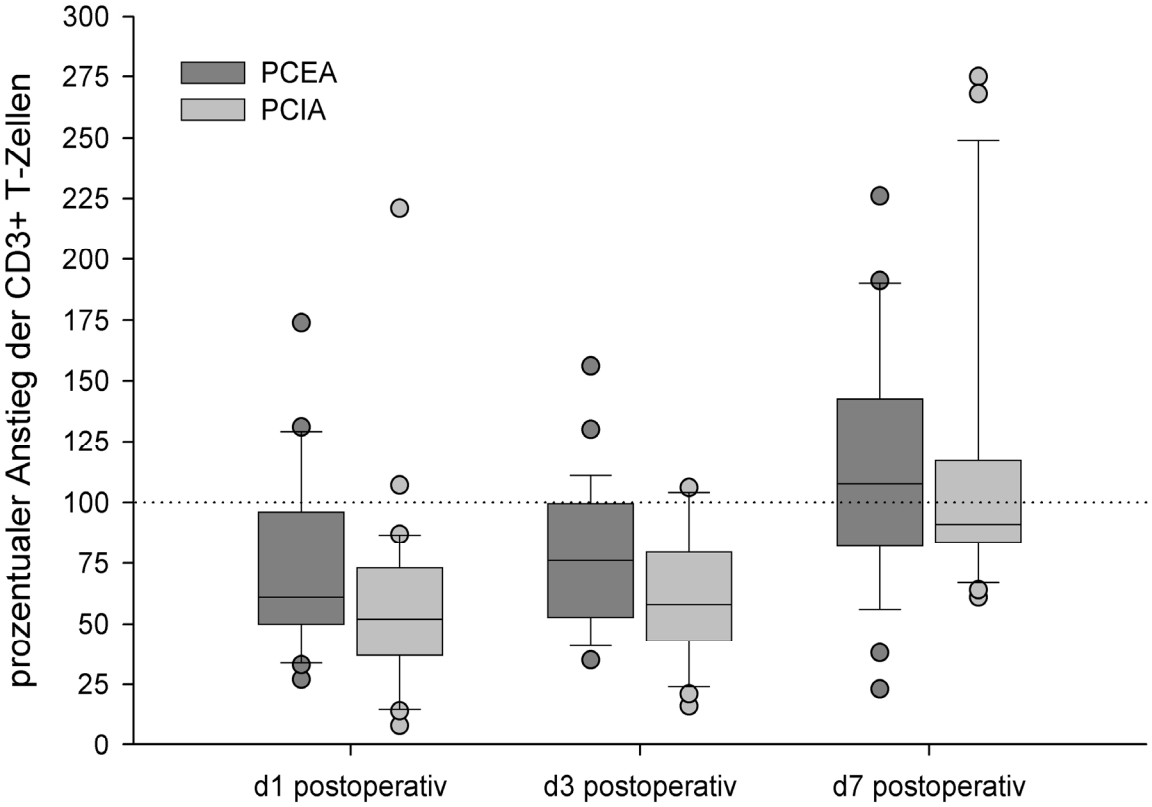

Abbildung 3: Darstellung der relativen Anstiege der CD3+ Zellen bezogen auf den Ausgangswert präoperativ (Zeitpunkt 0 = gestrichelte Linie)

Bei den Veränderungen der CD4+ T-Zellwerte vom Zeitpunkt 0 zum Zeitpunkt 2 verhielten sich die Studiengruppen signifikant unterschiedlich ($p1<0,05$). Die CD4+ T-Zellzahl war postoperativ nur in der PCIA-Gruppe signifikant erniedrigt ($p1_{PCIA}<0,01$), während in der PCEA-Gruppe die CD4+ T-Zellzahl kaum abfiel. Ebenso war der postoperative Verlauf beider Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich ($p2<0,05$). Nach Erreichen des Minimum am ersten postoperativen Tag in der PCIA-Gruppe und am dritten postoperativen Tag in der PCEA-Gruppe, stiegen sie in beiden Gruppen wieder an ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0,01$). Am siebenten postoperativen Tag wurden die präoperativen Ausgangswerte in der PCIA-Gruppe noch nicht wieder erreicht, während die in der PCEA-Gruppe gemessenen Werte die Ausgangswerte nun übertrafen. (siehe Tabelle 5 und Abbildung 4)

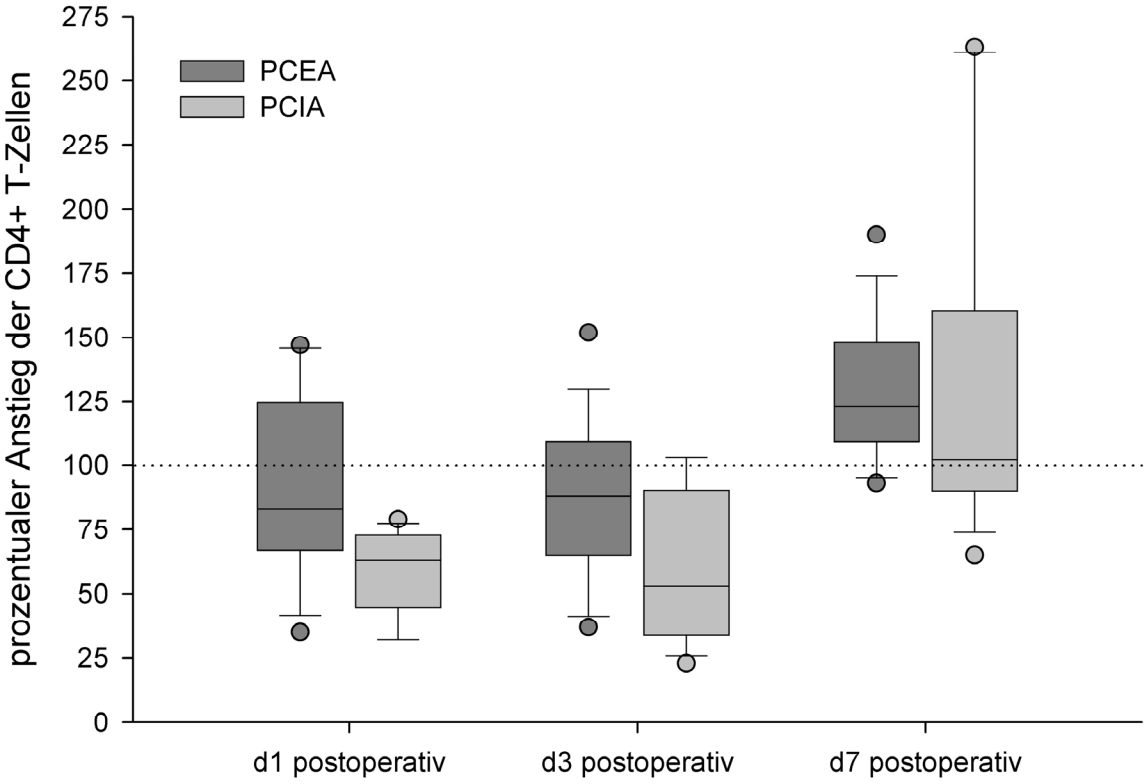

Abbildung 4: Darstellung der relativen Anstiege der CD4+ T-Zellen bezogen auf den Ausgangswert präoperativ (Zeitpunkt 0 = gestrichelte Linie)

Die CD8+ T-Zellen zeigten in der PCEA-Gruppe erst zu einem späteren Zeitpunkt als in der PCIA-Gruppe eine Abnahme der Zellzahl, die hier bereits am ersten postoperativen Tag signifikant erniedrigte Werte aufwies ($p1_{PCIA}<0,01$). In beiden Gruppen nahm die CD8+ T-Zellzahl nach Erreichen des Minimums am dritten postoperativen Tag wieder zu, wobei diese Veränderungen nur in der PCEA-Gruppe signifikant waren ($p2_{PCEA}<0,05$), um am letzten Messzeitpunkt wieder annähernd den präoperativen Ausgangswert zu erreichen. (siehe Tabelle 5, keine graphische Darstellung)

Bei den Veränderungen der CD4+/CD8+ Ratio vom Zeitpunkt 0 zum Zeitpunkt 2 verhielten sich die Studiengruppen statistisch signifikant unterschiedlich ($p1<0,05$). Sie waren am ersten postoperativen Tag nur in der PCIA-Gruppe signifikant erniedrigt ($p1_{PCIA}<0,01$), wogegen in der PCEA-Gruppe die Abnahme nur gering und nicht statistisch signifikant war. Anschließend nahm die CD4+/CD8+ Ratio in beiden Gruppen wieder zu ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0,01$), um am siebenten postoperativen Tag letztendlich höhere Werte als präoperativ zu erreichen. (siehe Tabelle 5 und Abbildung 5)

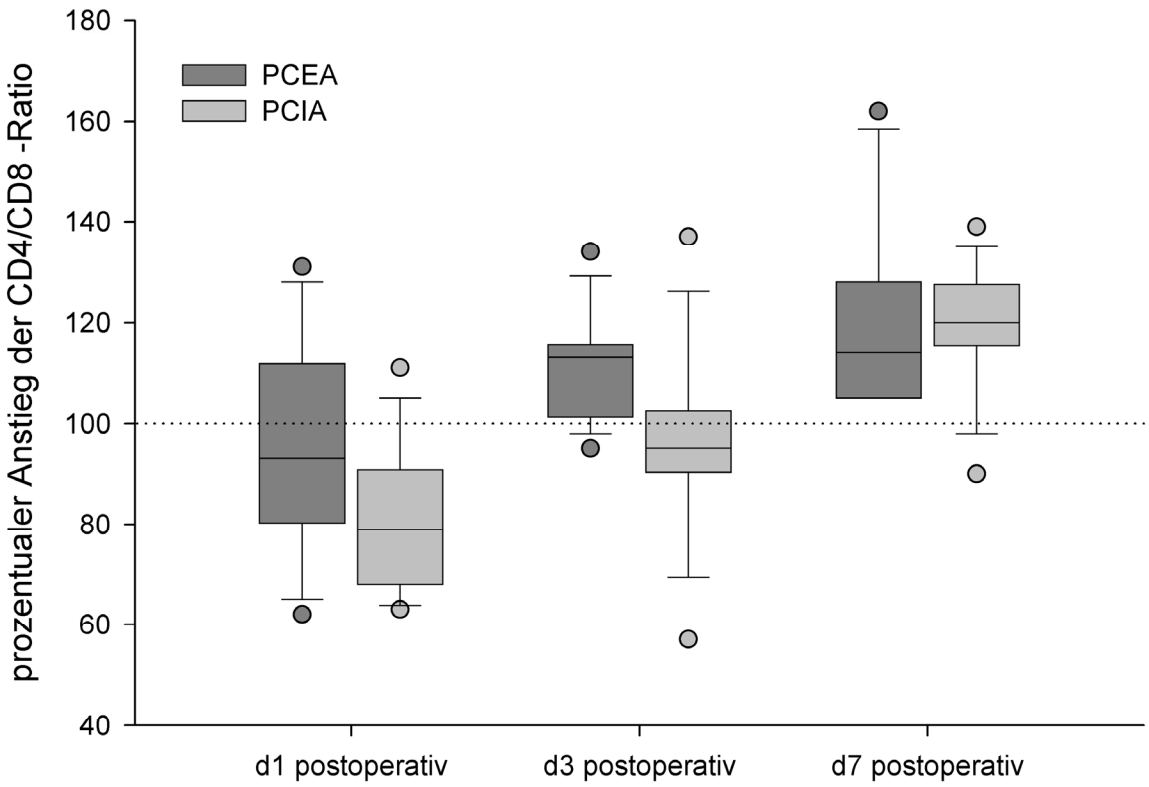

Abbildung 5: Darstellung der relativen Anstiege der CD4+/CD8+ Ratio bezogen auf den Ausgangswert präoperativ (Zeitpunkt 0 = gestrichelte Linie)

Tabelle 5: Perioperativer Verlauf der lymphozytären Zellen in Gpt/l

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
CD3+ Zellen						
PCEA	1,03 [0,79 / 1,72]	0,84 [0,58 / 1,29]	0,79 [0,64 / 1,04]	1,46 [0,82 / 1,89]	*/§	*
PCIA	1,24 [0,99 / 1,53]	0,73 [0,43 / 1,01]	0,67 [0,54 / 0,84]	1,18 [0,90 / 1,47]	*/§	*
CD4+ T-Zellen						
PCEA	0,74 [0,53 / 1,06]	0,69 [0,52 / 0,79]	0,62 [0,46 / 0,88]	1,04 [0,72 / 1,36]	§	*/ϒ
PCIA	0,94 [0,66 / 1,01]	0,40 [0,29 / 0,67]	0,45 [0,24 / 0,76]	0,79 [0,67 / 1,22]	*/§	*/ϒ
CD8+ T-Zellen						
PCEA	0,40 [0,21 / 0,74]	0,40 [0,27 / 0,62]	0,31 [0,23 / 0,44]	0,45 [0,25 / 0,71]		*
PCIA	0,35 [0,31 / 0,53]	0,28 [0,19 / 0,34]	0,26 [0,15 / 0,35]	0,37 [0,23 / 0,57]	*	
CD4+/CD8+ Ratio						
PCEA	1,74 [1,38 / 2,92]	1,61 [1,21 / 2,74]	1,84 [1,67 / 3,17]	2,00 [1,83 / 4,05]	ϒ	*
PCIA	2,19 [1,79 / 2,46]	1,71 [1,45 / 2,07]	1,99 [1,51 / 2,49]	2,63 [1,96 / 2,93]	*/ϒ	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-2; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = $p<0,05$: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

Bei den CD19+ Zellen verhielten sich die Studiengruppen hinsichtlich der Veränderungen vom präoperativen Messzeitpunkt zum ersten postoperativen Tag statistisch signifikant unterschiedlich ($p1<0,01$). Nur in der PCIA-Gruppe fiel die Zellzahl ab ($p1_{PCIA}<0,01$) ab, während sie sich in der PCEA-Gruppe nicht signifikant änderte. Ebenso war der postoperative Verlauf beider Gruppen statistisch signifikant verschieden ($p2<0,05$). Zuerst nahmen die CD19+ Zellzahlen während des Interventionszeitraums in beiden Gruppen ab. Anschließend nahmen sie wieder zu ($p2_{PCIA}<0,05$; $p2_{PCEA}<0,01$) und erreichten am siebenten postoperativen Tag in der PCIA-Gruppe wieder die Ausgangswerte, um in der PCEA-Gruppe die präoperativen Ausgangswerte nun zu übertreffen. (siehe Tabelle 6 und Abbildung 6)

Tabelle 6: Perioperativer Verlauf der CD19+ Zellen in Gpt/l

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	0,14 [0,08 / 0,27]	0,17 [0,11 / 0,25]	0,13 [0,10 / 0,26]	0,27 [0,18 / 0,38]	§	*/ϒ
PCIA	0,15 [0,14 / 0,22]	0,12 [0,10 / 0,15]	0,11 [0,08 / 0,12]	0,15 [0,11 / 0,36]	*/§	*/ϒ

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-2; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = $p<0,05$: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

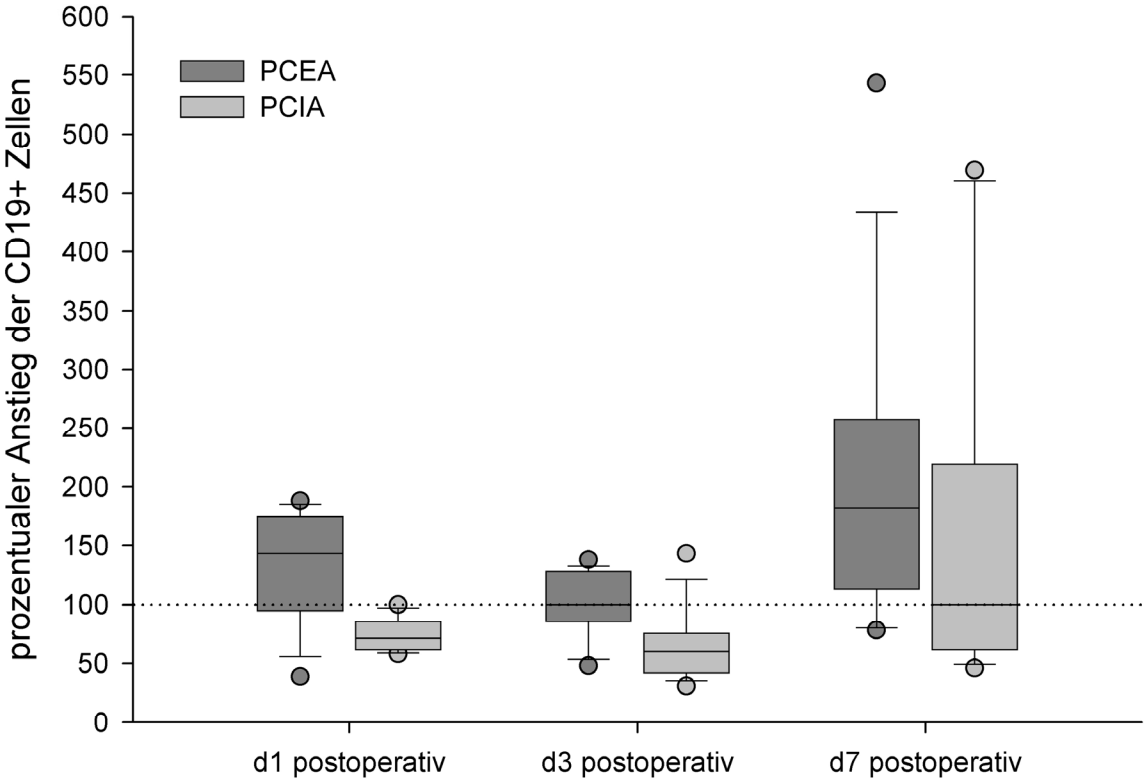

Abbildung 6: Darstellung der relativen Anstiege der CD19+ Zellen bezogen auf den Ausgangswert präoperativ (Zeitpunkt 0 = gestrichelte Linie)

Die CD16+ Zellen nahmen am ersten postoperativen Tag nur leicht ab. Auch im weiteren Verlauf gab es in der PCIA-Gruppe nur geringe Veränderungen, während in der PCEA-Gruppe die CD16+ Zellen zum dritten postoperativen Tag statistisch signifikant abfielen und anschließend wieder signifikant anstiegen ($p2_{PCEA}<0,05$). Die am siebenten postoperativen Tag gemessenen Werte ähneln in beiden Gruppen den präoperativen Ausgangswerten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht vorhanden.

Tabelle 7: Perioperativer Verlauf der CD16+ Zellen in Gpt/l

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	0,13 [0,08 / 0,24]	0,12 [0,07 / 0,17]	0,09 [0,06 / 0,11]	0,16 [0,08 / 0,17]		*
PCIA	0,13 [0,08 / 0,28]	0,10 [0,09 / 0,21]	0,13 [0,06 / 0,19]	0,16 [0,10 / 0,22]		

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-2; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = p<0,05: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.1.4 Granulozyten

In beiden Gruppen war eine statistisch signifikante Erhöhung der Granulozytenzahlen mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag zu beobachten ($p1_{PCEA,\ PCIA}<0,01$). Anschließend nahmen sie wieder ab ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0,01$), erreichten aber am siebenten postoperativen Tag noch nicht vollständig die Ausgangswerte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bestand nicht.

Tabelle 8: Perioperativer Verlauf der Granulozyten in Gpt/l

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	2,89 [2,24 / 4,32]	8,04 [6,31 / 10,26]	6,47 [4,87 / 8,13]	5,23 [4,68 / 7,73]	*	*
PCIA	3,64 [2,48 / 4,64]	9,16 [7,03 / 11,85]	7,52 [4,83 / 10,26]	5,68 [4,15 / 7,26]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-2; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = p<0,05: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.2 Lösliche Mediatoren im Plasma

4.3.2.1 Interleukin 6 (IL-6)

Die präoperativ niedrigen IL-6 Konzentrationen waren in beiden Gruppen bereits unmittelbar postoperativ statistisch signifikant erhöht ($p1_{PCEA, PCIA}<0,01$). Nach Erreichen des Maximums am ersten postoperativen Tag nahmen sie wieder ab ($p2_{PCEA, PCIA}<0,01$), um am siebenten postoperativen Tag in beiden Gruppen wieder annähernd die präoperativen Werte zu erreichen.

Tabelle 9: Perioperativer Verlauf der IL-6 Konzentration im Blutserum in pg/ml

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 1 postop.	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	0,00 [0,00 / 1,89]	112,78 [50,18 / 143,84]	218, 58 [127,36 / 370,50]	46,54 [22,55 / 102,34]	5,05 [0,76 / 9,61]	*	*
PCIA	0,00 [0,00 / 1,64]	107,36 [56,06 / 213,33]	188,99 [111,45 / 483,08]	30,58 [12,97 / 53,29]	5,75 [2,71 / 10,08]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-1; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = p<0,05: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.2.2 Interleukin 8 (IL-8)

Intraoperativ stiegen die IL-8 Konzentrationen in beiden Gruppen an ($p1_{PCEA, PCIA}<0,01$). Ausgehend vom Basiswert unmittelbar postoperativ, aber vor Beginn der gruppenspezifischen Schmerztherapie, änderte sich die IL-8 Plasmakonzentration in der PCEA-Gruppe nicht wesentlich und war auch am siebenten postoperativen Tag noch erhöht. In der PCIA-Gruppe änderte sich die IL-8 Konzentration vom unmittelbar postoperativen Zeitpunkt bis zum ersten postoperativen Tag nicht, fiel anschließend aber statistisch signifikant ab und stieg am siebenten postoperativen Tag erneut an ($p2_{PCIA}<0,01$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen bestand nicht.

Tabelle 10: Perioperativer Verlauf der IL-8 Konzentration im Blutserum in pg/ml

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 1 postop.	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	12,12 [6,30 / 15,44]	16,63 [14,80 / 20,53]	16,58 [14,23 / 19,56]	15,88 [11,85 / 19,03]	15,59 [9,88 / 20,61]	*	
PCIA	13,06 [7,74 / 16,68]	17,43 [14,70 / 29,03]	17,32 [15,41 / 22,09]	13,27 [8,18 / 19,03]	16,13 [10,55 / 20,09]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-1; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = $p<0,05$: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.2.3 Interleukin 10 (IL-10)

In beiden Studiengruppen stiegen intraoperativ die IL-10 Konzentrationen an ($p1_{PCEA, PCIA}<0,01$). Nach Erreichen des Maximums am ersten postoperativen Tag, fielen sie wieder ab ($p2_{PCEA, PCIA}<0,01$), um am siebenten postoperativen Tag in beiden Gruppen wieder annähernd die präoperativen Werte zu erreichen. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied wurde nicht beobachtet.

Tabelle 11: Perioperativer Verlauf der IL-10 Konzentration im Blutserum in pg/ml

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 1 postop.	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	3,58 [2,19 / 4,59]	9,71 [5,15 / 20,52]	11,12 [7,31 / 17,86]	6,01 [3,90 / 8,20]	3,99 [2,58 / 5,75]	*	*
PCIA	3,24 [2,60 / 4,29]	11,47 [7,45 / 18,42]	15,21 [8,20 / 22,94]	6,19 [4,29 / 7,02]	3,73 [2,59 / 5,35]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-1; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = $p<0,05$: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.2.4 Tumornekrosefaktor α (TNF-α)

In beiden Studiengruppen kam es intraoperativ zu keiner statistisch signifikanten Veränderung der TNF-α Konzentration. Im postoperativen Verlauf nahm sie jedoch in beiden Gruppen zu ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0{,}01$) mit einem Maximum am dritten postoperativen Tag und übertraf am siebenten postoperativen Tag den präoperativen Ausgangswert geringfügig. Hinsichtlich des postoperativen Verhalten von TNF-α unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander.

Tabelle 12: Perioperativer Verlauf der TNF-α Konzentration im Blutserum in pg/ml

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 1 postop.	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	7,13 [5,32 / 10,51]	5,70 [4,78 / 8,62]	5,69 [4,79 / 7,97]	8,99 [7,46 / 11,76]	8,89 [6,22 / 11,16]		*
PCIA	3,72 [2,06 / 7,84]	4,94 [2,43 / 6,58]	6,01 [0,74 / 7,67]	6,76 [5,18 / 8,76]	5,39 [1,48 / 6,63]		*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-1; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = $p<0{,}05$: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = $p<0{,}05$: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = $p<0{,}05$: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.2.5 Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)

Nach einer statistisch signifikanten ($p1_{PCEA,\ PCIA}<0,01$) intraoperativen Zunahme der MCP-1 Konzentration in beiden Studiengruppen nahm sie im postoperativen Zeitraum wieder ab ($p2_{PCEA,\ PCIA}<0,01$). In der PCIA-Gruppe kam es am siebenten postoperativen Tag noch einmal zu einer signifikanten Erhöhung ($p2_{PCIA}<0,01$) der MCP-1 Konzentration. Die Studiengruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

Tabelle 13: Perioperativer Verlauf der MCP-1- Konzentration im Blutserum in pg/ml

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 1 postop.	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	166,61 [136,10 / 226,38]	408,61 [298,76 / 603,76]	342,83 [210,06 / 496,43]	202,19 [148,15 / 266,01]	190,70 [156,97 / 245,92]	*	*
PCIA	171,80 [128,98 / 234,98]	432,27 [321,64 / 625,78]	405,76 [245,49 / 629,64]	197,14 [149,70 / 259,40]	235,16 [197,33 / 350,29]	*	*

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-1; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = $p<0,05$: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = $p<0,05$: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.2.6 Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)

Intraoperativ nahm die MIF Konzentration in beiden Studiengruppen nur leicht zu. Ausgehend vom Zeitpunkt 1 nahm die MIF Konzentration in der PCEA-Gruppe zunächst leicht ab. Im weiteren Verlauf stieg sie wieder an und erreichte am dritten postoperativen Tag das Maximum. Anschließend sanken die Werte in dieser Studiengruppe wieder und erreichten am siebenten postoperativen Tag annähernd wieder Ausgangsniveau. Demgegenüber stiegen die MIF Konzentrationen in der PCIA-Gruppe kontinuierlich an, um am siebenten postoperativen Tag ihr Maximum zu erreichen. Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 14: Perioperativer Verlauf der MIF-Konzentration im Blutserum in pg/ml

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 1 postop.	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	31,27 [9,21 / 178,78]	53,91 [14,19 / 186,49]	21,18 [7,24 / 182,44]	72,51 [23,93 / 193,91]	41,08 [16,49 / 238,04]		
PCIA	40,80 [11,71 / 197,28]	81,559 [14,83 / 247,38]	88,18 [21,32 / 206,74]	138,25 [52,08 / 289,96]	139,48 [33,22 / 322,40]		

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-1; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = p<0,05: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.2.7 Cortisol

Intraoperativ nahm die Cortisol Konzentration in der PCEA-Gruppe nur geringfügig ab während sie in der PCIA-Gruppe leicht zunahm. Im weiteren Verlauf war eine Zunahme der Cortisol-Plasmakonzentration in beiden Gruppen zu beobachten, so dass am siebenten postoperativen Tag die Werte noch erhöht waren. Die analysierten Veränderungen zwischen dem prä- und unmittlelbar postoperativen Zeitpunkten sowie während des schmerztherapeutischen Interventionszeitraums vom Zeitpunkt 2 bis 4 waren in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant und ein Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

Tabelle 15: Perioperativer Verlauf der Cortisol-Konzentration im Blutserum in nmol/l

	Zeitpunkt 0 präoperativ	Zeitpunkt 1 postop.	Zeitpunkt 2 d1 postop.	Zeitpunkt 3 d3 postop.	Zeitpunkt 4 d7 postop.	p1	p2
PCEA	96,21 [63,12 / 132,39]	60,68 [42,02 / 147,41]	152,62 [84,56 / 210,51]	150,64 [126,39 / 207,60]	173,74 [109,54 / 195,75]		
PCIA	86,81 [58,45 / 136,80]	95,56 [48,40 / 191,41]	136,34 [85,48 / 198,18]	157,77 [112,30 / 196,57]	148,14 [113,19 / 197,90]		

Erklärung: Angaben in Median [25./75. Perzentil]; PCEA = patientenkontrollierte epidurale Analgesie; PCIA = patientenkontrollierte intravenöse Analgesie; p1 – Analyse der Zeitpunkte 0-1; p2 – Analyse der Zeitpunkte 2-4; * = p<0,05: signifikante Veränderungen der Parameter über die Zeit betrachtet; ϒ = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied im betrachteten Zeitraum; § = p<0,05: signifikanter Gruppenunterschied bei nicht parallelem Verlauf der beiden Gruppen

4.3.3 Zusammenfassung der Parameterveränderungen

Die meisten der erhobenen immunologischen Parameter wiesen postoperative Veränderungen auf, verglichen mit den präoperativen Ausgangswerten. Unterschiede zwischen der PCEA- und PCIA-Gruppe traten bei den zellulären Parametern auf – hier waren ausschließlich die Zellen des lymphozytären Systems betroffen.

5 Diskussion

Große chirurgische Traumata führen zu einer Homöostasestörung des Organismus. Diese ruft Reaktionen, die so genannte postoperative Stressantwort, hervor, die alle Organsysteme, einschließlich des metabolischen, endokrinen und immunologischen Systems betreffen [4;5;6]. Die beobachteten Veränderungen im Rahmen der Stressantwort können nicht nur einer Ursache zugeschrieben werden. Vielmehr wirken perioperativ verschiedene Stressoren auf die Patienten ein. Zu diesen können z.B. präoperativ Schmerzen und psychischer Stress, intraoperativ das chirurgische Trauma, Anästhetika und Bluttransfusionen und postoperativ Schmerzen und Komplikationen, wie z.B. Thrombosen und Infektionen, gehören. Jeder einzelne dieser Stressoren kann bereits für sich Auswirkungen auf den Organismus haben und zu endokrinen und immunologischen Reaktionen führen [14;22;36;37;88]. Dabei kann man von einer positiven Korrelation der Stressorstärke und der Größe der Stressantwort ausgehen. In mehreren Studien wurde z.B. ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß eines chirurgischen Traumas und dem Umfang immunologischer Veränderungen festgestellt [10;89;90]. Eine postoperative Immunsuppression kann die Ursache einer erhöhten Morbidität nach einer Operation sein [72;73].

Die Minimierung der Stressantwort erscheint vor dem Hintergrund der möglichen klinischen Auswirkungen sinnvoll. Demzufolge liegt es in der Aufgabe der perioperativen Versorgung multimodal anzusetzen und das Ausmaß der verschiedenen Stressoren zu minimieren. Neben einer möglichst geringen Gewebeschädigung gehört dazu eine optimale intra- und postoperative Schmerztherapie, um den Patienten vor einer weiteren Supprimierung des Immunsystems und den klinischen Auswirkungen der Schmerzen zu schützen, abgesehen natürlich vom ethischen Aspekt der Schmerzminderung. In den letzten Jahren wurde verstärkt die postoperative Epiduralanalgesie eingesetzt. Dabei kamen bisher verschiedene Opiatderivate, Lokalanästhetika bzw. eine Kombination derselben zur Anwendung mit unterschiedlichen Wirkungen und Nebenwirkungen. Wir verglichen die postoperative patientenkontrollierte Epiduralanalgesie mit Ropivacain und Sufentanil mit der patientenkontrollierten intravenösen Analgesie mit Morphin mit besonderer Berücksichtigung der postoperativen analgetischen Effektivität und Beeinflussbarkeit der Stressantwort.

5.1 Postoperative Analgesie

Während des postoperativen Untersuchungszeitraums konnten wir eine signifikant bessere Analgesie in der PCEA-Gruppe gegenüber der PCIA-Gruppe beobachten. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls eine verbesserte Analgesie durch einen epiduralen Block mit einer Lokalanästhetikum-Opioid-Kombination gegenüber der intravenösen Analgesie mit einem Opioid feststellten [58;59;60]. Bei den meisten Studien wurde jedoch die Schmerzquantität ausschließlich in Ruhe beurteilt bzw. wurde der Zustand des Patienten bei Befragung in einigen Studien gar nicht erwähnt. Mit unserer Studie konnten wir nachweisen, dass die postoperative Epiduralanalgesie eine effektivere Analgesie als die intravenöse Opioidtherapie nicht nur in Ruhe, sondern auch beim Husten, Stehen und Gehen bewirkt.

5.2 Cortisol

In unserer Studie stellten wir unmittelbar postoperativ nur minimale Veränderungen der Cortisolkonzentration in beiden Studiengruppen fest. Jedoch erfolgte zum ersten postoperativen Tag ein in beiden Gruppen ähnlich deutlicher Anstieg von Cortisol, der sich bis zum letzten Beobachtungstag auf diesem Level hielt. Es gibt andere Arbeitsgruppen, die unterschiedliche Anästhesieverfahren im Hinblick auf den perioperativen Cortisolspiegel verglichen, jedoch im Gegensatz zu unserer Studie den epiduralen Block präemptiv anwendeten. Dabei wurde in der präemptiven Epiduralgruppe zwar ebenfalls ein postoperativer Cortisolanstieg beobachtet, der fiel jedoch geringer aus als in der Studiengruppe, die eine Allgemeinanästhesie erhielt [32;33]. Somit scheint die intraoperative Unterdrückung der nervalen Reizweiterleitung aus dem Wundgebiet durch den epiduralen Block die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse abzuschwächen und zu einer verminderten postoperativen Stressantwort zu führen. Demgegenüber hat die postoperative Beeinflussung der nervalen Reizweiterleitung, wie sie in unserer Studie stattfand scheinbar keinen entscheidenden Einfluss mehr auf den Aktivierungsgrad derselben und beeinflusst somit nicht den postoperativen Cortisolspiegel. Darüber hinaus konnte eine Arbeitsgruppe um Rem et al. keinen erhöhten postoperativen Cortisolplasmaspiegel in der präemptiven Epiduralanästhesiegruppe feststellen, während die Allgemeinanästhesiestudiengruppe eine statistisch signifikante Cortisolerhöhung

aufwies [35]. Ein Cortisolanstieg in der Epiduralanästhesiegruppe fand bei Rem et al. zwar unmittelbar nach Operationsbeginn statt, da jedoch zuvor eine statistisch signifikante Abnahme des Cortisolspiegels nach dem Beginn der Epiduralanästhesie auftrat, wurde der Basiscortisolwert nun wieder erreicht, aber nicht überschritten [35]. Auch in der Allgemeinanästhesiegruppe wird von einem Cortisolabfall nach Induktion der Anästhesie berichtet, der jedoch niedriger war als in der Epiduralanästhesiegruppe [35].

Yokoyama et al. untersuchten den alleinigen Einfluss einer epiduralen Blockade mit Lidocain auf verschiedene immunologische und hormonelle Parameter. Dabei konnten sie sowohl bei Patienten, die an chronischen Schmerzen litten, als auch bei schmerzfreien Patienten einen statistisch signifikanten Abfall der Cortisolkonzentration beobachteten, der jedoch bei den chronischen Schmerzpatienten etwas deutlicher war [91]. Das lässt vermuten, dass eine Epiduralanalgesie per se Einfluss auf den Cortisolspiegel hat, aber scheinbar auch indirekt über die Schmerzerleichterung zu hormonellen Veränderungen führt. Obwohl innerhalb unserer Studie die Patienten der PCEA-Gruppe deutlich geringere postoperative Schmerzen hatten als die Patienten der PCIA-Gruppe, unterschieden sich die postoperativen Serumkonzentrationen von Cortisol nicht voneinander. Dies unterstützt die Vermutung, dass der Trigger für die postoperativen Cortisolspiegel bereits intraoperativ ablief und die reaktive Stressantwort durch die postoperative Epiduralanalgesie nicht unterdrückt werden konnte.

Andere Studien, bei denen mit der Allgemeinanästhesie, Epiduralanästhesie oder der Kombination aus beiden unterschiedliche Narkoseverfahren zur Anwendung kamen, berichten von einem operationsbedingten Anstieg von Cortisol, der jedoch bereits intraoperativ bzw. bei Operationsende beobachtet wurde und nur ca. ein bis zwei Tage postoperativ anhielt [8;92;93]. Im Unterschied zu diesen Beobachtungen setzte die postoperative Erhöhung des Cortisolspiegels in unserer Studie erst am ersten postoperativen Tag ein und war am siebenten und damit letzten Tag unseres Untersuchungszeitraums immer noch auf demselben Level erhöht.

5.3 Leukozyten

5.3.1 Granulozyten

Sowohl die Anzahl der Leukozyten als auch der Granulozyten nahmen bei den Patienten postoperativ zu und hatten am siebenten postoperativen Tag noch nicht wieder vollständig die präoperativen Ausgangswerte erreicht. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen anderer Untersuchungen, die ebenfalls eine Erhöhung dieser Zellen feststellten [35;94;95]. Der Einsatz einer postoperativen Analgesie mittels Periduralkatheter hatte bei den Patienten unserer Studie keinen Einfluss auf die postoperative Reaktion der Granulozyten und Leukozyten. Dies differiert mit den Ergebnissen von Rem et al., die bei Patienten mit elektiver abdominaler Hysterektomie einen Gruppenunterschied bei den Granulozytenwerten fanden [35]. Hier stieg bei den Patienten, die einen epiduralen Block erhielten, die Anzahl der Granulozyten postoperativ zwar ebenfalls an, jedoch waren die Werte statistisch signifikant geringer als in der Patientengruppe, die keinen epiduralen Block erhielt. Im Gegensatz zu unserer Studie wurde bei Rem et al. die Epiduralanästhesie jedoch intraoperativ angewendet [35]. Auch Novak-Jankovic et al. beobachteten bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen an der Lunge in kombinierter Allgemein- und Epidural-anästhesie einen intra- und postoperativen Anstieg der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten [92]. Somit scheint der postoperative Anstieg der Leukozyten- und Granulozytenzahlen nicht ausschließlich von der Weiterleitung intra- und postoperativer Schmerzreize abhängig zu sein, vorausgesetzt, die Schmerzweiterleitung war in den Studien durch den epiduralen Block komplett ausgeschaltet. Diese Annahme wird von einer weiteren Studie unterstützt, in der der präemptive Einsatz des epiduralen Blocks gegenüber der postoperativen Anwendung desselben keine Auswirkung auf die postoperativ erhöhten Werte der neutrophilen Granulozyten und der Leukozyten zeigte [95]. Bei Yokoyama et al. bewirkte die Anwendung eines epiduralen Blocks bei Patienten ohne chirurgischen Eingriff keine Veränderung der Leukozytenzahlen [91], weshalb von einer postoperativen Veränderung der Anzahl der Leukozyten durch die Epiduralanästhesie per se nicht auszugehen ist. Toft et al. stellten fest, dass die postoperativ erhöhten Granulozytenzahlen auf eine Umverteilung zurückzuführen sein könnten, da sie eine Abnahme der Granulozyten in der Milz und eine deutliche Zunahme dieser Zellen im Wundgebiet beobachteten [96].

5.3.2 Lymphozyten

Die Reaktionen der Lymphozyten auf operativen Stress wurden bereits in vielen Studien, die sich mit postoperativen immunologischen Veränderungen beschäftigen, untersucht. Sowohl die Anzahl der peripher zirkulierenden Lymphozyten [8;35] als auch die lymphozytäre Funktion [8;33;75] sind postoperativ eingeschränkt. Dabei betreffen die Veränderungen der CD3+ T-Lymphozyten sowohl deren Gesamtzahl, als auch die Größe der einzelnen Subpopulationen. So wurde mehrfach von einer Abnahme der CD4+ T-Lymphozyten [5;8;9] bei gleich bleibender [9] oder zunehmender [8] Anzahl der CD8+ T-Zellen bei operativem Stress berichtet, was insgesamt mit einer Abnahme der Anzahl der CD3+ T-Lymphozyten [8;94] einherging. Diese Veränderungen können sich postoperativ auch auf die CD4+/CD8+ Ratio auswirken. So fanden Hashimoto et al. eine Verminderung der CD4+/CD8+ Ratio [34], wohingegen eine andere Arbeitsgruppe von einer unveränderten CD4+/CD8+ Ratio postoperativ berichtet [94]. Ogawa et al. berichteten zudem von einer postoperativen Verminderung der CD25+ (IL-2R-positiven) Zellen, die als aktivierte T-Zellen spezifiziert wurden [8]. Für die verminderte postoperative Lymphozytenzahl werden bisher vor allem zwei Erklärungsansätze diskutiert. Da die postoperativen Veränderungen der Lymphozytenzahl nichts über die Größe der Lymphozytenpopulation insgesamt aussagen, vermutet man einerseits eine postoperative Umverteilung der Lymphozyten aus der peripheren Blutbahn in das lymphatische Gewebe [97]. Andererseits wird von einer Trauma-induzierten gesteigerten Apoptose ausgegangen. Delogu et al. stellten fest, dass die CD4+ und CD8+ T-Zellen postoperativ eine statistisch signifikante vermehrte Apoptosehäufigkeit aufwiesen, welche mit einer verstärkten Expression der Apoptosemarker Fas, FasL, ICEp20/Caspase-1 bei gleichzeitiger verminderter Expression des antiapoptotischen Faktors Bcl-2 einherging [9]. Diese Veränderungen gingen mit einer Abnahme der peripheren CD4+ T-Zellen einher, wohingegen die Zellzahl der CD8+ T-Zellen unverändert blieb [9]. Bereits zuvor hatten auch Oka et al. eine Zunahme der Fas-positiven Lymphozyten postoperativ festgestellt, sowie einen Anstieg morphologischer und biochemischer Apoptosemarker [98].

Die oben beschriebenen perioperativen Veränderungen lymphozytärer Zellen wurden bei Operationen festgestellt, die mit verschiedenen Allgemeinanästhesie- und Schmerztherapieverfahren, jedoch ohne den Einsatz lokaler Anästhesieverfahren, durchgeführt wurden. In unserer Studie untersuchten wir den Einfluss der postoperativen Epidural-

anästhesie auf das postoperative Verhalten der Lymphozyten. Ähnlich der bereits beschriebenen Ergebnisse anderer Untersuchungen, stellten auch wir einen statistisch signifikanten Abfall der Lymphozyten insgesamt fest, woran auch der Einsatz der Periduralanalgesie nichts änderte. Demgegenüber stellte Rem in einer Arbeit dar, dass der präemptive Einsatz der Epiduralanästhesie mit Bupivacain nicht zu einer postoperativen Abnahme der Lymphozytenzahl führte, während auch er von einer verminderten postoperativen Lymphozytenanzahl bei Patienten berichtete, die keine Epiduralanästhesie, sondern eine Allgemeinanästhesie erhielten [35]. Man könnte somit schlussfolgern, dass der frühe Zeitpunkt des epiduralen Blocks ausschlaggebend für eine Verhinderung der postoperativen Reduktion der Lymphozytenzahl ist. In einer anderen Studie von Novak-Jankovic et al. mit Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff an der Lunge unterzogen, kam es bei der Anwendung eines epiduralen Blocks, der nach der Testung mit 4 ml Licocain 2% mit Morphin beschickt wurde, ebenfalls zu keinem Abfall der Lymphozytenzahl intraoperativ und am Operationsende [92]. Das Ausbleiben der intra- bzw. postoperativen Abnahme der Lymphozytenzahl zum einen bei der Anwendung eines epiduralen Blocks mit Lidocain [35] und zum anderen bei der Anwendung einer Epiduralanästhesie mit Morphin [92] könnte die Schlussfolgerung zulassen, dass eine Reduktion der Lymphozytenzahl durch eine präemptive Epiduralanästhesie verhindert wird, unabhängig davon, ob sie mit einem Lokalanästhestikum oder einem Opiat durchgeführt wird. Einschränkend muss man hier sagen, dass der Beobachtungszeitraum der Lymphozytenzahl bei der Arbeitsgruppe von Novak-Jankovic et al. nur bis zum Operationsende reichte [92], statistisch signifikante Lymphozytenabfälle bei Patienten nach einer Allgemeinanästhesie jedoch auch erst zu einem späteren Zeitpunkt beobachtet worden sind [35].

5.3.2.1 T-Zellen

Die Auswertung der Anzahl der CD3+ Zellen in unserer Studie ergab einen postoperativen Abfall mit einem Minimum am zweiten postoperativen Tag. Dabei war der Abfall der CD3+ Lymphozytenzahl in der PCEA-Gruppe statistisch signifikant geringer als in der PCIA-Gruppe. Auch bei Hashimoto et al. gab es einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der CD3+ Zellen zwischen der Studiengruppe, die in Allgemeinanästhesie operiert wurde, und der Studiengruppe, die intraoperativ zusätzlich

einen epiduralen Block erhielt [34]. Im Unterschied zu unserer Studie fielen bei Hashimoto et al. jedoch die CD3+ Zellen in der Epiduralgruppe überhaupt nicht ab. Auch hier wäre eine mögliche Ursache dafür der frühere, nämlich präemptive, Zeitpunkt des epiduralen Blocks. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse von Hashimoto et al. mit den Ergebnissen unserer Studie ist jedoch eingeschränkt. Zum einen handelt es sich um unterschiedliche Operations- und Allgemeinanästhesieverfahren, zum anderen wurde der epidurale Block in unserer Studie mit Ropivacain und Sufentanil durchgeführt, im Gegensatz zur Studie von Hashimoto et al., die für den epiduralen Block Lidocain verwendeten. Des Weiteren beschränkt sich der Beobachtungszeitraum von Hashimoto et al. auf einen zeitliche Spanne bis zwei Stunden nach Hautinzision, während unsere erste Lymphozytenmessung nach der Operation am ersten postoperativen Tag stattfand [34].

Die CD4+ T-Lymphozyten fielen im Rahmen unserer Studie nur in der PCIA-Gruppe zum ersten postoperativen Tag statistisch signifikant ab, während die Anzahl in der PCEA-Gruppe sich nicht veränderte. Im weiteren Verlauf nahmen die CD4+ T-Lymphozyten in beiden Gruppen zu. Die CD8+ T-Lymphozyten änderten sich in der PCEA-Gruppe vorerst nicht, sondern fielen erst am dritten postoperativen Tag ab und somit später als in der PCIA-Gruppe, in der die CD8+ T-Lymphozyten bereits am ersten postoperativen Tag erniedrigt waren. Zudem fiel die CD4+/CD8+ T-Zell-Ratio in der PCIA-Gruppe statistisch signifikant ab, während diese Abnahme in der PCEA-Gruppe ausblieb. In der bereits erwähnten Studie von Hashimoto et al. wurde einer Verminderung der CD4+/CD8+ T-Zell-Ratio, die während einer in Allgemeinanästhesie durchgeführten Operation auftrat, vorgebeugt, indem die Allgemeinanästhesie mit einer Epiduralanästhesie kombiniert wurde [34]. Die genauere Untersuchung der beteiligten Subpopulationen bei Hashimoto et al. ergab, dass sich die CD4+/CD8+ T-Zell-Ratio aufgrund einer Abnahme der Inducer CD4+ T-Zellen und Zunahme der Suppressor CD8+ T-Zellen in der Patientengruppe ohne Epiduralanästhesie veränderte, während die Helfer T-Zellen und die Zytotoxischen T-Zellen keine signifikanten postoperativen Reaktionen zeigten [34]. Im Rahmen unserer Studie führten wir keine genauere Untersuchung der beteiligten Subpopulationen durch, so dass keine Aussage darüber gemacht werden kann, durch welche Subpopulation der CD4+ bzw. CD8+ T-Zellen die postoperativen Veränderungen hervorgerufen wurden. Eine weitere Spezifizierung der

CD4+ T-Zellen ist mit Hilfe des Zytokinmusters möglich. IL-10 als Vertreter der T_H2 Population nahm in unserer Studie in beiden Patientengruppen zu.

5.3.2.2 B-Zellen

Auch die postoperative Verminderung der CD19+ Zellen war in unserer Studie in der PCEA-Gruppe statistisch signifikant geringer ausgeprägt als in der PCIA-Gruppe. Dieses Ergebnis ähnelt dem Studienergebnis von Hashimoto et al., die beobachteten, dass das Absinken der B-Zellzahl bei chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie verhindert wird, wenn diese mit einer Epiduralanästhesie kombiniert wird. Auch hier spielt wahrscheinlich der Zeitpunkt des Beginns der Epiduralanästhesie eine Rolle. In unserer Studie setzt sie erst postoperativ ein und es kommt zu einem leichten Abfall der CD19+ B-Zellen, während bei Hashimoto et al., bei denen die Epiduralanästhesie bereits präemptiv zum Einsatz kommt, ein Absinken komplett verhindert wird [34]. Jedoch ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ebenfalls aus bereits oben genannten Gründen eingeschränkt.

5.3.2.3 NK-Zellen

Die Anzahl der CD16+ Zellen blieb in der PCIA-Gruppe unverändert, während es in der PCEA-Gruppe zu einem vorübergehenden Abfall am dritten postoperativen Tag kam, wobei dies jedoch zu keinem signifikanten Gruppenunterschied führte. Man könnte vermuten, dass die verminderte Zellzahl in der PCEA-Gruppe ein unerwünschter Effekt der Epiduralanästhesie ist und zu einer Einschränkung der Immunabwehr führen könnte. Jedoch ist es nicht möglich, direkte Vergleiche zwischen der Anzahl der zirkulierenden Zellen und der Funktion derselben zu ziehen. Die Funktion bzw. die Aktivität der CD16+ Zellen haben wir in dieser Studie nicht bestimmt. Andere Studien, die sich mit der Zytotoxizität dieser Zellen beschäftigten, beobachteten eine postoperative Suppression derselben [33;75]. Dabei fanden die Autoren in der Studie von Beilin et al., die ähnlich unserer Studie die postoperative PCEA und PCIA verglichen, keinen Gruppenunterschied hinsichtlich der postoperativ verminderten NK-Zellzytotoxizität [75]. Dagegen zeigte sich bei der Arbeitsgruppe Koltun et al. eine signifikante Reduktion der Zytotoxizität nur in der Patientengruppe, die die Operation in

einer Allgemeinanästhesie erhielt, während keine signifikante Reduktion in der Patientengruppe stattfand, die stattdessen eine Epiduralanästhesie erhielt [33]. Diese Ergebnisse könnten wiederum für einen präemptiven Einsatz des epiduralen Blocks sprechen, um einer NK-Zell-Suppression postoperativ entgegen zu wirken.

5.3.3 Monozyten

Aufschlüsse über das Monozyten/Makrophagensystem geben vor allem Zellzahlbestimmungen, Bestimmung der Oberflächenmoleküle und die Messung löslicher Mediatoren, die von diesen Zellen freigesetzt werden (z.B. TNF-α, IL-1β). Das Monozyten/Makrophagensystem hat eine bedeutende Funktion für die unspezifische Immunabwehr durch die Abtötung von Mikroorganismen und Tumorzellen und spielt darüber hinaus für die Funktion des lymphozytären Systems eine wichtige Rolle, da es durch Antigenpräsentation und Zytokinproduktion als Schnittstelle zu den Lymphozyten funktioniert. Eine Beeinträchtigung der Monozyten/Makrophagenfunktion kann mit klinischen Komplikationen einhergehen. Die Funktionsfähigkeit der Monozyten haben wir in dieser Studie nicht gemessen. Die erhobenen TNF-α Werte stiegen zwar verzögert an, befanden sich aber während des gesamten Beobachtungszeitraumes im Normbereich. Die TNF-α produzierenden Zellen haben wir nicht näher spezifiziert. Verschiedene Studien fanden einen Zusammenhang zwischen einer Verminderung der Anzahl HLA-DR+ Monozyten bzw. einer HLA-DR Expression und dem Auftreten postoperativer Infektionen bzw. septischer Komplikationen [99;100]. Studien, die sich mit perioperativen Veränderungen des monozytären Systems beschäftigten, stellten zwar einen Anstieg der Monozytenzahl fest [101], fanden jedoch zudem eine postoperativ verminderte Expression monozytärer Oberflächenmarker, wie mCD14 und HLA-DR [102] bzw. eine Abnahme der HLA-DR+ Monozyten [103]. Die Ergebnisse unserer Studie decken sich mit diesen Untersuchungen. Postoperativ nahm die Monozytenzahl zu, während der Anteil der HLA-DR+ und CD86+ Monozyten abnahm. Dabei machte es keinen Unterschied, ob die Patienten der PCIA- oder PCEA-Gruppe angehörten. Auch im weiteren postoperativen Verlauf unterschieden sich die Studiengruppen nicht. Diese Feststellungen decken sich mit denen einer früheren Studie, bei der Patienten, die den chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie erhielten, eine ähnliche verminderte Anzahl HLA-DR+ Monozyten aufwiesen, wie

Patienten, die intraoperativ zusätzlich einen epiduralen Block erhielten [103]. Auch de Metz et al. stellten fest, dass eine präemptive Epiduralanästhesie einen Abfall der HLA-DR+ Monozyten nicht verhindert [104]. Somit scheint die Vermittlung der monozytären Reaktionen nicht primär über eine nervale Komponente abzulaufen, sondern auch durch andere, z.B. lokale oder humorale Faktoren gewährleistet zu sein. Eine verminderte Expression von Monozytenoberflächenmarkern unter dem Einfluss von IL-10 wurde in mehreren Studien festgestellt [105;106]. Da im Rahmen einer Immunreaktion die Monozyten durch Mediatorausschüttung (IL-10 und PGE_2) einen T_H-2 Shift und damit eine verstärkte Produktion von IL-10 bewirken, wird diese Beeinflussung der Monozyten durch IL-10 als Teil einer negativen Rückkopplung angesehen [5]. Diese soll eine unangemessen starke Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren durch die Monozyten verhindern und führt zu einer verminderten HLA-DR [5] und CD86 Expression. Auch in unserer Studie konnten wir ein entgegengesetztes Verhalten der IL-10 Werte und der Anzahl der HLA-DR+ Monozyten beobachten.

5.4 Lösliche Mediatoren

5.4.1 Interleukin 6

Das Zytokin Interleukin 6 spielt eine Schlüsselrolle für die Stressreaktionen des Organismus und in diesem Zusammenhang auch für die Vernetzung immunologischer und nicht immunologischer Vorgänge. Es wird aufgrund verschiedenartiger Reize und Stresseinwirkungen freigesetzt. Dazu gehören traumatische Schädigungen des Körpers die mit einer Gewebeverletzung einhergehen, wie z.B. chirurgische Eingriffe [8;10], Unfalltraumen, Verbrennungstraumen [107], aber auch Stresseinwirkungen, bei denen nicht primär die Verletzung von Geweben im Vordergrund steht, wie z.B. Infektionen und Entzündungen [108] ebenso wie psychische Belastungssituationen [109]. Zusätzlich wird eine Aktivierung der IL-6 Freisetzung unter anderem durch Adrenalin [110] und andere Zytokine [111] angenommen, während unterschiedliche Angaben dazu existieren, ob Glukokortikoide die IL-6 Produktion hemmen [112;113]. Sowohl immunologische, als auch nicht immunologische Zellen sind zur IL-6-Synthese befähigt. Dazu gehören z.B. aktivierte Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen [86;114;115], aber auch in Zellen der Nebennierenrinde und der

Hypophyse wurden, zum Teil im Tierexperiment, IL-6 bzw. IL-6 mRNA nachgewiesen [116;117]. Zu den Zielzellen von IL-6 gehören unter anderem Lymphozyten, Hepatozyten, Fibroblasten, PMN und Endothelzellen [5;118;119], während darüber hinaus sowohl bei Untersuchungen am Tier, als auch von menschlichen Geweben Interleukin-6 Rezeptoren in der Hypophyse [120] und Nebennierenrinde [15] gefunden wurden. Interleukin-6 kommt bei der Initiierung der immunologischen Abwehrreaktion eine bedeutende Rolle zu. Durch die Aktivierung der Bildung von Akute-Phase-Proteinen in der Leber [5], aber auch durch die Steigerung der Antikörper-Bildung der Plasmazellen [119] und der Aktivierung, Proliferation und Differenzierung von Leukozyten [118;121] ist es entscheidend sowohl an der unspezifischen, als auch der spezifischen Immunabwehr beteiligt. Darüber hinaus konnte in Untersuchungen eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse durch IL-6 festgestellt werden. Dabei scheint es zum einen durch eine indirekte Wirkung über einen Anstieg von CRH und zum anderen durch eine direkte Wirkung ohne eine vorausgehende Erhöhung von CRH und ACTH zu einem Anstieg von Cortisol zu kommen [15;120]. Ebenso bewirkt IL-6 im Hypothalamus, ähnlich wie TNF-α einen Temperaturanstieg [122].

In vergangenen Studien wurde gezeigt, dass der IL-6 Plasmaspiegel bereits innerhalb weniger Stunden nach Beginn eines chirurgischen Eingriffs ansteigt und noch mehrere Tage postoperativ erhöht ist [8;10]. Dabei konnte eine gute Korrelation zwischen dem Ausmaß des chirurgischen Traumas und dem maximalen Anstieg der Plasma-konzentration festgestellt werden [10;89]. Auch bei den Patienten unserer Studie war unmittelbar postoperativ vor Beginn der gruppenspezifischen Schmerztherapie ein statistisch signifikanter Anstieg von IL-6 zu beobachten. Das Maximum war in beiden Studiengruppen am ersten postoperativen Tag erreicht und trotz anschließender stetiger Abnahme waren die IL-6 Werte am siebenten postoperativen Tag noch leicht erhöht. Dabei traten bei den Patienten beider Studiengruppen keine Unterschiede im postoperativen Verlauf der IL-6 Plasmakonzentration auf. Somit scheint die post-operative Unterdrückung der nervalen Reizweiterleitung aus dem Wundgebiet durch den epiduralen Block keinen wesentlichen Einfluss auf die IL-6 Produktion zu haben. Ein möglicher Grund dafür wäre eine hauptsächlich lokale Ausschüttung des Zytokins, welches anschließend in den systemischen Kreislauf gelangt. Wie bereits erwähnt, sind auf lokaler Ebene vor allem Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen

zur IL-6 Synthese befähigt [86;114], so dass eine nervale Reizweiterleitung aus dem Wundgebiet keine große Rolle für die Aktivierung dieser Zellen spielen würde. Eine andere Möglichkeit wäre, dass es zwar ebenfalls zu einer zentralen Freisetzung des Zytokins auf verschiedenen Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-rinden-Achse kommt, die Aktivierung dieser aber größtenteils durch humorale und nicht durch nervale Faktoren abläuft und somit nicht durch die Unterbrechung der Reizweiterleitung aus dem Wundgebiet beeinflusst werden kann. Ein weiterer wesentlicher Erklärungsversuch für die fehlende Beeinflussung der IL-6 Serumwerte durch die postoperative epidurale Blockade ist, dass die nervalen Trigger für die Zytokinsynthese bereits intraoperativ abgelaufen sind, so dass eine präemptive Analgesie den intra- und postoperativen IL-6 Anstieg wirkungsvoller reduzieren würde. Jedoch zeigten Kato et al. [93], dass nach großen abdominellen Operationen, die mit einer kombinierten Allgemein- und Epiduralanästhesie durchgeführt wurden, ebenfalls ein IL-6 Anstieg auftritt. Allerdings trat das Maximum bereits zum Ende der Operation auf und war weniger stark ausgeprägt. Ein Vergleich der Ergebnisse von Kato et al. mit denen unserer Studie ist insofern schwierig, weil für die statistischen Angaben unterschiedliche Maßeinheiten verwendet wurden (Kato et al.: Mittelwert; unsere Studie: Median) und es sich um unterschiedliche Operationen handelt, wobei die Dauer der Operation und Anästhesie ähnlich sind. Außerdem kamen im Rahmen der Epiduralanästhesie mit Lidocain bei Kato et al. und Ropivacain in unserer Studie unterschiedliche Medikamente zum Einsatz [93]. Dennoch würden die Ergebnisse von Kato et al. und unserer Studie dafür sprechen, dass sowohl eine nerval vermittelte zentrale IL-6 Ausschüttung vorhanden ist, die durch eine intraoperative Blockierung abgeschwächt wird, als auch eine entweder lokale oder humoral vermittelte zentrale IL-6 Ausschüttung, die nicht durch eine Blockierung der Reizweiterleitung beeinflusst wird. Wu et al. [123] konnten zudem zeigen, dass Patienten mit elektiver kolorektaler Operation, die präemptiv Lidocain und Clonidin über einen PDK und postoperativ eine PCEA mit Clonidin, Morphin und Ropivacain erhielten, einen statistisch signifikant geringeren IL-6 Plasmaspiegel intra- und postoperativ aufwiesen als die Kontrollgruppe, die keine präemptive Analgesie und postoperativ eine PCEA mit Morphin und Ropivacain, aber ohne Clonidin erhielten. Auch hier scheint der Zeitpunkt des Beginns der Periduralanalgesie einen Einfluss auf den zumindest intraoperativen IL-6 Spiegel zu haben. Jedoch unterdrückt ein intraoperativer epiduraler Block die IL-6 Ausschüttung

auch in dieser Studie nicht vollständig, was die Annahme unterstützt, dass noch zusätzliche Trigger eine Rolle spielen.

5.4.2 Tumornekrosefaktor-alpha

Der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) ist ein proinflammatorisches Zytokin und ein wichtiger Mediator der akuten Phase einer Stressreaktion. Viele verschiedene immunologische und nicht immunologische Zellen sind zur Synthese von TNF-α befähigt. Dazu gehören insbesondere Monozyten und Makrophagen, in geringerem Ausmaß aber auch B- und T-Lymphozyten, NK-Zellen, Endothelzellen [5] und peritoneale Makrophagen und Kupffer-Zellen [124]. Ebenso kann man davon ausgehen, dass Zellen der Nebennierenrinde zur TNF-α Freisetzung fähig sind, da bei in situ Hybridisierungen mRNA von TNF-α überwiegend in der Zona reticularis, aber auch in den beiden anderen Zonen der Nebennierenrinde gefunden wurden [117]. TNF-α hat bei der Induktion und Regulation vielfältiger immunologischer Vorgänge eine wichtige Funktion. So leitet es die Akute-Phase-Reaktion und Gerinnungskaskade ein und kann eine Lymphozytopenie und Monozytopenie bei gleichzeitiger Erhöhung der Zahl der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten bewirken [5]. Neben der verstärkten Expression von Rezeptoren auf Phagozyten kommt es über die Aktivierung von NF-κB durch TNF-α zu einer vermehrten Transkription von Adäsionsmolekülen und Interleukinen [125], so dass es zu einer verstärkten Ausschüttung weiterer vorwiegend pro-inflammatorischer Zytokine kommt. Neben dem Einfluss auf immunologische Vorgänge ist der Tumornekrosefaktor-α ebenso für die Induktion klinischer Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, Tachykardie und endokrin-metabolischer Reaktionen von Bedeutung. Dabei scheint der Einfluss auf den Cortisolspiegel insbesondere durch die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde abzulaufen und CRH-abhängig zu sein [5;126;127]. Jedoch hat man in bovinen Nebennierenrindenzellen TNF-α Rezeptoren gefunden, so dass man auch direkte Einflüsse auf die Nebennierenrinde und somit die Cortisolausschüttung vermuten kann [128].

Zu den Reizen, die eine Ausschüttung von TNF-α bewirken, zählen in erster Linie pathogene Keime und Keimbestandteile, wie z.B. LPS [112] und mit IL-1α und IL-1β andere proinflammatorische Zytokine. Im Gegensatz zu IL-6 scheinen Gewebeschä-

digungen nicht primär zu einem systemischen TNF-α Anstieg beizutragen, da von einer ausgeprägten TNF-α Freisetzung im Plasma auch ohne signifikante Gewebezerstörung im Rahmen des hämorrhagischen Schocks berichtet wird [124] und Anstiege des Zytokins eher mit einer Veränderung der Darmbarriere und Aktivierung des darmassoziierten Lymphgewebes in Zusammenhang gebracht wird [129]. Zudem wurden erhöhte TNF-α Spiegel bei Sepsispatienten beobachtet [130]. In unserer Studie an Patienten, die sich einer großen Operation an der Wirbelsäule unterzogen, gab es in beiden Studiengruppen unmittelbar postoperativ keine Veränderung der TNF-α Konzentration. Im weiteren postoperativen Verlauf kam es zu einem Anstieg von TNF-α Werten, die aber weiterhin im Normbereich gesunder Probanden lagen. Bei der im Rahmen unserer Studie angewendeten ventrodorsalen Operationstechnik muss man von einem großen Gewebetrauma ausgehen. Somit unterstützt das Ausbleiben eines starken Anstiegs der TNF-α Konzentration die These, dass eine TNF-α Erhöhung weniger durch Gewebeschädigung, als vielmehr durch andere Einflussgrößen, wie infektiöse Erreger ausgelöst wird und die bei uns anhand der Veränderungen anderer immunologischer Parameter festgestellte Entzündungsreaktion, nicht durch Infektionserreger verursacht wurde. Abgesehen von wenigen Studien, die postoperativ einen Anstieg von TNF-α beobachteten [131], konnten die meisten Untersuchungen keinen Anstieg von TNF-α postoperativ feststellen. So berichteten Baigrie et al., dass weder kleine chirurgische Eingriffe (elektive Inguinalhernienoperation), noch große Operationen (elektive Aortenaneurysmenoperation) zu einer intra- bzw. postoperativen Zunahme der TNF-α Konzentration führten [10]. Auch bei einer Studie von Hogevold et al. kam es bei den Patienten mit totaler unzementierter Hüftarthroplastik zu keinem intra- und postoperativen Anstieg der TNF-α Konzentration, unabhängig davon, ob die Operation in Allgemein- oder Regionalanästhesie durchgeführt wurde [32]. Dies unterstützt die Ergebnisse unserer Studie, da auch wir keinen Einfluss der regionalen Blockade als postoperative Analgesieform auf die ohnehin niedrigen TNF-α Spiegel erkennen konnten.

5.4.3 Makrophage Migration Inhibitory Factor

Der Makrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) ist ein Zytokin, dem auch enzymatische und hormonelle Eigenschaften nicht abgesprochen werden und welches trotz umfangreicher Forschungen bisher noch viele ungeklärte Fragen offen lässt. MIF wird von Zellen immunologischen, endokrinen und epithelialen Typs produziert [132;133;134], wobei als Stimuli Endotoxine, Exotoxine, proinflammatorische Zytokine, CRF und Glukokortikoide wirken können [134;135]. Als proinflammatorisches Zytokin und Gegenspieler von Glukokortikoiden unterstützt MIF die Bildung anderer proinflammatorischer Zytokine [28;136] und die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen [137]. Bei der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Glukokortikoiden und MIF wurde beobachtet, dass die Glukokortikoid-induzierte Freisetzung von MIF glockenförmig verläuft und die MIF-Sekretion bei hohen Glukokortikoidkonzentrationen aufgehoben ist [28]. Die Fähigkeit von MIF, die Glukokortikoid-vermittelte Suppression der Sekretion proinflammatorischer Zytokine aufzuheben verhält sich dosisabhängig und nimmt mit zunehmender Dexamethasonkonzentration ab [28]. Innerhalb des ausgewogenen Wechselspiels der parallel ablaufenden pro- und antiinflammatorischen Reaktionen im Rahmen einer Immunantwort scheint MIF als Gegenregulator von Glukokortikoiden somit eine wichtige Rolle einzunehmen und für die Abwehr von Infektionserregern durch das Fördern einer T_H1-Zellantwort notwendig zu sein [138]. Zu hohe MIF-Konzentrationen können jedoch zu schwerwiegenden Verläufen von Infektionen führen, wie Bernhagen et al. [135] und Calandra et al. [139] bei Untersuchungen mit Mäusen feststellten. Erhöhte zirkulierende MIF-Konzentrationen wurden häufig bei septischen Patienten beobachtet [140;141;142]. Demgegenüber sind die Studienergebnisse zu erhöhten MIF-Spiegeln bei nicht-septischen Patienten widersprüchlich. Beishuizen et al. konnten keine erhöhten MIF-Konzentrationen bei nicht-septischen Multitraumapatienten feststellen [142]. Demgegenüber beobachteten Lehmann et al. einen im Vergleich zu gesunden Probanden ähnlich stark erhöhte MIF-Plasmaspiegel sowohl bei septischen Patienten, als auch bei kritisch kranken nicht-septischen postoperativen Patienten [141]. Gando et al. zeigten bei Patienten mit Leberteilresektionen einen postoperativen Anstieg von MIF und Cortisol, welche zudem eine positive Korrelation aufwiesen [143]. Im Rahmen unserer Studie konnten wir während des gesamten Untersuchungszeitraums in der PCEA-Gruppe keine postoperative Veränderung von MIF feststellen. In der PCIA-Gruppe kam es postoperativ zu

einem leichten, nicht statistisch signifikanten Anstieg der MIF-Konzentration. Zudem waren Basiswerte von MIF in unserer Studie niedriger, als die bei der Studie von Gando et al. [143]. Jedoch ist die Vergleichbarkeit unserer Studienergebnisse mit denen von der Arbeitsgruppe um Gando schwierig, da unterschiedliche Methoden zum Einsatz kamen. Zum einen sind die Unterschiede der teilnehmenden Patienten im Hinblick auf maligne Grunderkrankungen zu nennen, die bei Gando et al. ein Großteil der Patienten aufwies, während in unserer Studie bei keinem Patienten eine solche bekannt war. Studien, die Zusammenhänge zwischen malignen Tumoren und MIF untersuchten, zeigen neben einer verstärkten MIF-Expression in malignen Tumorzellen [144;145] erhöhte MIF-Serumspiegel bei einigen malignen Grunderkrankungen [146], was den Unterschied der verschieden hohen Ausgangswerte und möglicherweise auch den differierenden postoperativen Verlauf erklären könnte. Eine weitere Erklärung könnten die unterschiedlichen Anästhesie- und Analgesierungstechniken sein, da Gando et al. eine präemptive Epiduralanästhesie durchführten im Gegensatz zu unserer postoperativ einsetzenden PCEA bzw. PCIA. Sollte dies tatsächlich eine mögliche Ursache für die verschiedenen postoperativen Verläufe der MIF-Spiegel sein, würde das bedeuten, dass eine präemptive epidurale Anästhesie zu höheren postoperativen Werten führt, als eine postoperative PCEA oder PCIA. Unseres Wissens nach gibt es bisher keine Studien zu den direkten Auswirkungen einer Epiduralanästhesie auf den MIF-Serumspiegel und auch die möglichen Konsequenzenen erhöhter MIF-Serumspiegel, die durch eine Operation oder Anästhesietechniken bedingt sind, sind zur Zeit nicht geklärt. Schließlich wird die Vergleichbarkeit auch durch eine unterschiedliche Statistik und verschiedene MIF-Bestimmungsmethoden erschwert, was ebenfalls die unterschiedlich hohen Basiswerte beider Studien erklären könnte [143].

5.4.4 Monozyten Chemoattractant Protein-1, CCL2

Das Zytokin wird von Immunzellen, insbesondere von Makrophagen, und Zellen nicht immunologischen Ursprungs ausgeschüttet [147;148] und scheint bei entzündlichen Erkrankungen eine Rolle zu spielen [149]. Tonouchi et al. beobachteten zudem einen Zusammenhang zwischen malignen Erkrankungen und MCP-1, da Patienten mit niedrigerem MCP-1 Level eine größere Ausdehnung des Magen- oder Kolonkarzinom aufwiesen [150]. MCP-1 hat chemoattraktive Eigenschaften gegenüber verschiedenen

immunologischen Zellen [151;152] und bewirkt eine gesteigerte T_H2 Zellantwort [147;153]. Zudem wurde gezeigt, dass das Zytokin bei gleichzeitigem IL-10 Anstieg und TNF-α Abfall Mäuse vor dem tödlichen Verlauf einer Endotoxämie schützt [154]. Auch mit anderen Komponenten des Immunsystems und dem hormonellen System steht MCP-1 in Beziehung. So wurde bei Patienten mit Magen- oder Kolonkarzinom mit niedrigeren präoperativen MCP-1 Serumwerten postoperativ ein größerer IL-6 Anstieg und höhere Neutrophilenzahl beobachtet, als bei Patienten mit höheren präoperativen MCP-1 Werten [150]. MIF, welches die MCP-1 induzierte Chemotaxis von peripheren Monozyten inhibiert [151], und Glukokortikoide, die einen verminderten Serumspiegel von MCP-1 hervorrufen [155], kann man als so genannte Gegenspieler von MCP-1 betrachten. Während in unserer Studie diese Parameter initial keine postoperativen Veränderungen erfuhren, nahmen die MCP-1 Werte zu. Ähnliche Beobachtungen wurden bei abdominellen Eingriffen mit Karzinompatienten und bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen am Herzen gemacht, wobei hier bei dem direkten Vergleich die maligne Grunderkrankung und die extrakorporale Zirkulation mit jeweiligen Auswirkungen auf das Immunsystem einschränkend wirkten [150;156]. Zum jetzigen Zeitpunkt sind uns keine Studien zu Beeinflussung der MCP-1 Konzentrationen durch Anwendung verschiedener intra- und postoperativer Anästhesie- bzw. Analgesietechniken bekannt. Die postoperative MCP-1 Konzentration nahm bei uns in beiden Studiengruppen gleichermaßen zu und nach Erreichen des Maximums unmittelbar postoperativ kontinuierlich wieder ab, stieg jedoch in der PCIA-Gruppe am siebenten postoperativen Tag noch einmal an, was jedoch keinen signifikanten Gruppenunterschied bewirkte. Da Studien einen zum Teil jedoch differierenden Zusammenhang zwischen MCP-1 Serumkonzentrationen und klinischen Ereignissen, wie z.B. der Häufigkeit postoperativer Komplikationen, Tumorgröße, Dauer des Krankenhausaufenthaltes usw. aufzeigen [150;157], erscheinen weitere Studien zu den Auswirkungen von Schmerztherapieverfahren auf die MCP-1 Serumkonzentration und mögliche klinische Folgen sinnvoll.

5.4.5 Interleukin 8

Interleukin 8 (IL-8), auch bekannt als CXCL8, ist ein Chemokin, welches nach Ausschüttung durch verschiedene Zelltypen, wie z.B. neutrophile Leukozyten

Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, als Chemoattractant und Aktivator für neutro-, basophile Leukozyten und T-Lymphozyten wirkt [86]. Die Auswertung unserer Studienergebnisse zeigte einen statistisch signifikanten Anstieg der IL-8 Werte mit dem Maximum unmittelbar postoperativ. Andere Studien, die sich mit den perioperativen IL-8 Konzentrationsveränderungen beschäftigten, zeigen kontroverse Ergebnisse. So berichten Huang et al., die Patienten nach offener lumbaler Bandscheibenoperation betreuten und Sari et al., die IL-8 Werte nach laparoskopischer Cholezystektomie bestimmten, von keinen signifikanten perioperativen Veränderungen der IL-8 Konzentration [158;159]. Demgegenüber fanden Wrigge et al. einen statistisch signifikanten perioperativen Anstieg von IL-8 bei Patienten mit großen abdominellen und thorakalen chirurgischen Eingriffen [160]. Man könnte vermuten, dass ein postoperativer IL-8 Anstieg vom Ausmaß der Operation abhängig ist und ein großer chirurgischer Eingriff, wie bei Wrigge et al., zu höheren IL-8 Werten führt. Die postoperativen IL-8 Anstiege waren in unserer Studie in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt. Der weitere postoperative Verlauf war in beiden Gruppen etwas unterschiedlich, da die Werte in der PCEA-Gruppe unverändert hoch blieben, während in der PCIA-Gruppe eine vorübergehende Abnahme der IL-8 Konzentration am dritten postoperativen Tag auftrat um am siebenten postoperativen Tag erneut anzusteigen. Jedoch führte dies nicht zu einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied. Demgegenüber fanden Wu et al. bei Patienten mit kolorektaler Operation einen signifikant geringeren IL-8 Anstieg in der Gruppe, die bereits präemptiv einen epiduralen Block mit Clonidin erhielt, der postoperativ als PCEA mit Clonidin, Morphin und Ropivacain fortgesetzt wurde, als in der Gruppe, die ausschließlich postoperativ eine PCEA mit Morphin und Ropivacain erhielt [123]. Der Gruppenunterschied in dieser Studie zeigte sich bereits unmittelbar postoperativ, so dass ein eventuell vorhandener Einfluss durch die unterschiedliche postoperative Schmerzmedikation der Studiengruppen noch keine Wirkung gezeigt hat [123]. Somit scheint der zeitliche Beginn der Epiduralanästhesie einen Einfluss auf die perioperativen Werte zu haben, da es bei dem präemptiven Einsatz des epiduralen Blocks wie bei Wu et al. zu einem signifikant geringeren IL-8 Anstieg kam, während bei dem erst postoperativ beginnenden Einsatz der Epiduralanalgesie, wie das in unserer Studie der Fall war, kein Gruppenunterschied auftrat. Bisher ist nicht gesichert, inwieweit sich erhöhte postoperative IL-8 Werte auf den klinischen postoperativen Verlauf auswirken.

5.4.6 Interleukin 10

IL-10 wird von verschiedenen Zelltypen, wie Monozyten, Makrophagen, Keratinozyten, T- und B-Lymphozyten gebildet [5]. Im Rahmen der postoperativen Immunsuppression kommt IL-10 eine Hauptrolle zu [105]. Kawasaki et al. berichten von einer perioperativen Erhöhung der IL-10 Plasmaspiegel mit einem Maximum am Operationsende bei Patienten, bei denen der chirurgische Eingriff in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, gefolgt von einer postoperativen Schmerzbekämpfung mittels epiduralem Block [102]. In einer weiteren Studie, bei der die Operation in einer kombinierten Allgemein- und Epiduralanästhesie durchführt wurde, beobachteten die Autoren einen ähnlich hohen perioperativen IL-10 Anstieg wie Kawasaki et al., trotz dem Einsatz einer präemptiven Epiduralanästhesie [102;161]. Jedoch ist eine Vergleichbarkeit zwischen den beiden Studien aufgrund unterschiedlicher operativer Verfahren und Messzeitpunkte nur eingeschränkt möglich. Dagegen kam es bei dem direkten Vergleich einer Patientengruppe, bei der die Operation in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, mit einer Patientengruppe, die bei demselben chirurgischen Eingriff eine kombinierte Allgemein- und Epiduralanästhesie erhielt, in beiden Gruppen perioperativ zu erhöhten IL-10 Werten [103]. Dabei war der IL-10 Anstieg in der Gruppe mit der kombinierten Allgemein- und Epiduralanästhesie signifikant geringer ausgeprägt [103]. Die absoluten IL-10 Werte waren jedoch in beiden Gruppen höher als bei den erwähnten Studien von Kato et al. und Kawasaki et al. [102;103;161]. Das ist möglicherweise auf den kardiopulmonalen Bypass zurückzuführen, der bei den herzchirurgischen Eingriffen bei der Studie von Volk et al. zur Anwendung kam. Demgegenüber kam es in unserer Studie zu einem postoperativen IL-10 Anstieg, unabhängig von der Anwendung der PCEA oder PCIA als postoperative Schmerztherapie. Somit scheint der perioperative IL-10 Anstieg unabhängig von der postoperativen Schmerzerleichterung und der postoperativen Blockade nervaler Reize aus dem Wundgebiet zu sein. Mögliche Ursachen dafür wären, dass der Trigger für den Zytokinanstieg bereits intraoperativ abläuft oder keine nervale Reizweiterleitung für die Aktivierung der Immunzellen für die Synthese von IL-10 notwendig ist. Da in allen erwähnten Studien, die das perioperative Verhalten von IL-10 untersuchten, der maximale Anstieg des Zytokins in enger Korrelation zum Operationsende auftrat, scheint der Reiz für die vermehrte IL-10 Synthese bereits früher während der Operation stattzufinden. Dies spricht für den Einsatz eines präemptiven

epiduralen Blocks um den postoperativen IL-10 Spiegel zu senken und nicht für eine postoperativ beginnende Epiduralanalgesie.

Das Zytokin IL-10, welches überwiegend als Mediator mit antiinflammatorischen Eigenschaften gilt, bewirkt bei den Monozyten neben der verminderten Expression von Oberflächenmarkern eine Abnahme der proinflammatorischen Zytokinproduktion [105;162]. Bei den Lymphozyten führt IL-10 zu einem verstärkten T_H2 Shift bei insgesamt verminderter T-Zellproliferation [163], aber auch zu einer Zunahme der zytotoxischen T-Zellen [162]. Weitere Funktionen, die eher als proinflammatorisch einzuordnen sind, sind eine Förderung der zytolytischen Aktivität der NK-Zellen [164] und des Wachstums und der Differenzierung der B-Lymphozyten [165]. Währenddessen kommt es unter dem IL-10 Einfluss zu einer verminderten Aktivierung der neutrophilen Granulozyten [5]. Durch diese vielfältigen Funktionen und Wirkungen kommt IL-10, ebenso wie den anderen Zytokinen, eine wichtige Funktion im Rahmen der immunologischen Homöostase zu. Dabei ist ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen der Aktivierung und der Downregulation einer Entzündung wichtig. Während eine Überexpression von IL-10 mit einer insuffizienten TNF-α-Bildung die Immunabwehr beeinträchtigen kann [166], könnte ein Versagen von IL-10, die proinflammatorische Zytokinantwort zu begrenzen, möglicherweise zu schwerwiegenden Komplikationen durch die systemische Entzündung führen [167]. Sinn der Epiduralanästhesie kann es sein, eine überschießende IL-10 Ausschüttung zu begrenzen und somit die Initiierung einer eingeschränkten postoperativen Immunkompetenz durch die vorwiegend antiinflammatorischen Auswirkungen einzuschränken.

5.5 Abschließende Betrachtung der Ergebnisse

Die Patientengruppe in unserer Studie, die eine postoperative Epiduralanalgesie erhielt, profitierte von einer signifikant besseren Schmerzreduktion während des postoperativen Zeitraumes. Die verminderten bzw. ausgebliebenen postoperativen Reduktionen der CD3+ T-Lymphozyten, CD4+ T-Lymphozyten, CD19+ B-Lymphozyten und der CD4+/CD8+ T-Zell-Ratio in dieser Patientengruppe sprechen zudem für eine verbesserte postoperative Immunfunktion durch dieses Analgesieregime. Der genaue Mechanismus für die weniger stark ausgeprägte postoperative Immunsuppression bei der Anwendung eines epiduralen Blocks konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden. Obwohl eine signifikant bessere Analgesie durch die Anwendung der Epiduralanalgesie in unserer Studie erreicht wurde, sprechen andere Untersuchungsergebnisse gegen eine Beeinflussung des Immunsystems, die allein auf die Schmerzerleichterung zurück zu führen ist [91;71]. Yokoyama et al. konnte zeigen, dass auch bei Patienten ohne Schmerzen und ohne chirurgischen Eingriff die Anwendung eines epiduralen Blocks mit Lidocain zu Reaktionen des Immunsystems führt, die in der Kontrollgruppe, die einen epiduralen Block mit Kochsalzlösung erhielt, ausblieben. Hinsichtlich des lymphozytären Systems beobachteten die Autoren einen statistisch signifikanten Anstieg der CD4+/CD8+ T-Zell-Ratio durch die Verminderung der CD8+ T-Zellzahl und den Anstieg der CD4+ T-Zellen, jedoch keine Veränderungen der Gesamtzahl der Lymphozyten, der CD3+ T-Zellen und der CD19+ B-Zellen [91]. Zudem fand die Arbeitsgruppe einen statistisch signifikanten Abfall der NK-Zellzahl und Verminderung der NK-Zellaktivität [91]. Interessanterweise führte in derselben Studie ein epiduraler Block bei Patienten mit einer über einen Monat andauernden Schmerzanamnese von >50 mm auf der VAS-Skala, neben einer statistisch signifikanten Verminderung der VAS-Werte, zu denselben Ergebnissen der Immunparameter, wie bei den Patienten ohne Schmerzanamnese [91]. Dies bestätigt die Annahme, dass eine Epiduralanalgesie per se Einfluss auf das Immunsystem hat und nicht ausschließlich über den indirekten Weg der Schmerzerleichterung zu Veränderungen im Immunsystem führt.

Die im Rahmen unserer Studie gemessenen Gruppenunterschiede der Lymphozytensubpopulationen scheinen zudem unabhängig von dem Stresshormon Cortisol aufgetreten sein. Dieses nahm zwar postoperativ zu, verhielt sich dabei aber in

beiden Gruppen ähnlich. Diese Beobachtung könnte zu der Annahme führen, dass die Anzahl der CD3+ T-Lymphozyten, CD4+ T-Lymphozyten und CD19+ B-Lymphozyten in der postoperativen Phase überwiegend von anderen Faktoren als Cortisol abhängig zu sein scheint.

Die im Rahmen unserer Studie angewendete Epiduralanalgesie bewirkte keine signifikante Veränderung des postoperativen Verlaufs der überwiegend proinflammatorischen Zytokine TNF-α, IL-6, MIF, MCP-1 und IL-8 verglichen mit der intravenösen Analgesie. Die meisten dieser Parameter waren in beiden Studiengruppen postoperativ zwar erhöht, nahmen jedoch keine kritischen Ausmaße an und erholten sich in den meisten Fällen zum Ende des Untersuchungszeitraumes. Ob eine epidurale Blockade bei stärker erhöhten proinflammatorischen Parametern aufgrund aggressiverer Trigger zu einer Verminderung löslichen Mediatoren gegenüber der intravenösen Opioidtherapie führt, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden.

Die höhere Zellzahl einiger Lymphozytenpopulationen in der PCEA-Gruppe unserer Studie spricht zwar für eine bessere Immunkompetenz, lässt aber keine direkten Rückschlüsse auf die eigentliche Funktion bzw. den Aktivierungszustand der jeweiligen Immunzellen zu. Somit sind Schlussfolgerungen auf die eigentliche Kompetenz des Immunsystems nicht möglich, zumal in keiner Studiengruppe klinische Komplikationen, die mit einer beeinträchtigten Funktion des Immunsystems in Verbindung gebracht werden konnten, auftraten. Es gibt Studien, die auf einen Zusammenhang zwischen postoperativ eingeschränkten lymphozytären Funktionen und klinischen Komplikationen hinweisen. So beobachtete die Arbeitsgruppe um Delogu et al. bei den Patienten die postoperative Infektionen aufwiesen eine signifikant höhere Anzahl apoptotischer CD8+ T-Zellen als bei den Patienten ohne postoperative Infektionen [9]. Demzufolge erscheint es sinnvoll, die postoperative Immunsuppression durch die Anwendung der Epiduralanalgesie zu vermindern. Zukünftige Studien sollten insbesondere die Zusammenhänge zwischen den durch epidurale Analgesie- und Anästhesietechniken veränderten immunologischen Parametern und möglichen klinischen Konsequenzen untersuchen.

Zusammenfassung

Operationen mit großem Gewebetrauma können mit starken postoperativen Schmerzen und einer ausgeprägten perioperativen Homöostasestörung einhergehen. Dabei werden sowohl hyperinflammatorische als auch immunparalytische Reaktionen beobachtet, die sich negativ auf den postoperativen Verlauf auswirken können. Um eine effektive und sichere Analgesie zu gewähren, werden alternativ zu der intravenösen Therapie mit Opioiden zunehmend epidurale Verfahren eingesetzt. Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie war es, die patientenkontrollierte epidurale Analgesie mit der patientenkontrollierten intravenösen Schmerztherapie hinsichtlich der analgetischen Effektivität und insbesondere der Beeinflussung der postoperativen Immunkompetenz zu vergleichen. Dabei erhielten 54 Patienten bis zum Morgen des vierten postoperativen Tages entweder über einen intraoperativ gelegten epiduralen Katheter (PDK) Ropivacain und Sufentanil (PCEA-Gruppe) oder intravenös Morphin (PCIA-Gruppe). Die Verläufe von Cortisol, der Leukozyten-Populationen, lymphozytären Subpopulationen, monozytären Oberflächenmarkern und der löslichen Mediatoren TNF-alpha, MCP-1, MIF, IL-6, IL-8 und IL-10 wurden perioperativ bestimmt. Zudem wurde die subjektive Schmerzempfindung der Patienten in Ruhe und nach Mobilisation erhoben. Im Vergleich zur PCIA-Gruppe profitierten die Patienten der PCEA-Gruppe von einer deutlich besseren Analgesie. Cortisol wies postoperativ in beiden Studiengruppen einen ähnlich ausgeprägten Anstieg auf. Die Anzahl der HLA-DR- und CD86+ Monozyten fiel im Verlauf deutlich ab mit einem Minimum am ersten postoperativen Tag, erholte sich bis zum siebenten postoperativen Tag nahezu vollständig und zeigte keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dagegen wurde der postoperative Abfall der CD3+ Lymphozyten, CD4+ T-Lymphozyten, CD4+/CD8+ T-Zell-Ratio und CD19+ Lymphozyten bei den Patienten, die eine Epiduralanalgesie erhielten, signifikant vermindert. Hinsichtlich der löslichen Mediatoren gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede. Somit scheint eine Epiduralanalgesie die T-Zellkompetenz während der postoperativen Phase besser zu erhalten, während sich bei den monozytären Oberflächenmarkern und dem Stresshormon Cortisol kein Unterschied zwischen den beiden Analgesieverfahren zeigte.

Literaturverzeichnis

1. Debrunner AM: Orthopädie, Orthopädische Chirurgie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber; 1994; Seite: 630-634, 650-657, 666-667, 672 3-456-81962-5

2. Davis H: Increasing rates of cervical and lumbar spine surgery in the United States, 1979-1990. Spine. 1994; Seite: 1117-1123

3. Hopf C, Reichel W, Brost F: Orthopädische Operationen. Hrsg.: Dick, Encke, Schuster: Prä- und postoperative Behandlung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1995; Seite: 454

4. Inthorn D, Hartl WH: Chirurgischer Stress, parenterale Ernährung. Hrsg.: Denecke H, Reichart B, Muhr G: Saegesser Spezielle chirurgische Therapie. 11., vollständig überarbeitete Auflage. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: 1996; Seite: 69-78

5. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuß T: Anästhesie und perioperative Immunfunktion. Anaesthesist. 1998; *47*; Seite: 538-556

6. Chrousos GP: Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immune-Medicated Inflammation. Massachusetts Medical Society. 1995; *332(20)*; Seite: 1351-1362

7. Dahanukar SA, Thatte UM, Deshmukh UD, Kulkarni MK, Bapat RD: The influence of surgical stress on the psychoneuro-endocrine-immune axis. J Postgrad Med. 1996; *42*; Seite: 12-14

8. Ogawa K, Hirai M, Katsube T et al.: Suppression of cellular immunity by surgical stress. Surgery. 2000; *127(3)*; Seite: 329-336

9. Delogu G, Moretti S, Antonucci A et al.: Apoptosis and Surgical Trauma - Dysregulated Expression of Death and Survival Factors on Peripheral Lymphocytes. Arch Surg. 2000; *135*; Seite: 1141-1147

10. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallmann MJ, Morris PJ: Systemic cytokine response after major surgery. Br J Surg. 1992; *79*; Seite: 757-760

11. Munford RS, Pugin J: Normal Responses to Injury Prevent Systemic Inflammation and Can Be Immunosuppressive. Am J Respir Crit Care Med. 2001; *163*; Seite: 316-321

12. Naito Y, Tamai S, Shingu K et al.: Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. Anesthesiology. 1992; *77(3)*; Seite: 426-431

13. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Sylvester Vizi E: The Sympathetic Nerve-An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. Pharmacol Rev. 2000; *52*; Seite: 595-638

14. Greisen J, Hokland M, Grofte T et al.: Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxity in humans and this response is abolished by local anaesthesia. British Journal of Anaesthesia. 1999; *83(2)*; Seite: 235-240

15. Päth G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA: Interleukin-6 and the Interleukin-6 Receptor in the Human Adrenal Gland: Expression and Effects on Steroidogenesis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997; *82(7)*; Seite: 2343-2349

16. Päth G, Bornstein SR, Spath-Schwalbe E, Scherbaum WA: Direct effects of interleukin-6 on human adrenal cells. Endocr Res. 1996; *22(4)*; Seite: 867-873

17. Call GB, Husein OF, McIlmiol CJ, Adams A, Heckmann RA, Judd AM: Bovine Adrenal Cells Secrete Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor in Vitro. General and Comparative Endocrinology. 2000; *118*; Seite: 249-261

18. Darling G, Goldstein DS, Stull R, Gorschboth CM, Norton JA: Tumor necrosis factor: immune endocrine interaction. Surgery. 1989; *106(6)*; Seite: 1155-1160

19. Panuncio AL, De La Pena S, Gualco G, Reissenweber N: Adrenergic innervation in reactive human lymph nodes. J Anat. 1999; *194(Pt1)*; Seite: 143-146

20. Alito AE, Romeo HE, Baler R, Chuluyan HE, Braun M, Cardinali DP: Autonomic nervous system regulation of murine immune responses as assessed by local surgical sympathetic and parasympathetic denervation. Acta Physiol Pharmacol Latinoam.. 1987; *37(3)*; Seite: 305-319

21. Sanders VM, Baker RA, Ramer-Quinn DS, Kasprowicz DJ, Fuchs BA, Street NE: Differential Expression of the ß2-Adrenergic Receptor by Th1 and Th2 Clones - Implications for Cytokine Production and B Cell Help. The Journal of Immunology. 1997; *158*; Seite: 4200-4210

22. Mills PJ, Berry CC, Dimsdale JE, Ziegler MG, Nelesen RA, Kennedy BP: Lmphocyte Subset Redistribution in Response to Acute Experimental Stress: Effects of Gender, Ethnicity, Hypertension, and the Sympathetic Nervous System. Brain, Behavior, And Immunity. 1995; *9*; Seite: 61-69

23. Torres KCL, Antonelli LRV, Souza ALS, Teixeira MM, Dutra WO, Gollob KJ: Norepinephrine, dopamine and dexamethasone modulate discrete leukocyte subpopulations and cytokine profiles from human PBMC. Journal of Neuroimmunology. 2005; *166*; Seite: 144-157

24. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, Leclerc JL, Vincent JL: Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. Surgery. 1996; *119(1)*; Seite: 76-80

25. Bloemena E, Weinreich S, Schellekens PT: The influence of prednisolone on the recirculation of peripheral blood lymphocytes in vivo. Clin Exp Immunol. 1990; *80(3)*; Seite: 460-466

26. Pountain GD, Keogan MT, Hazleman BL, Brown DL: Effects of single dose compared with three days' prednisolone treatment of healthy volunteers: contrasting effects on circulating lymphocyte subsets. J Clin Path. 1993; *46(12)*; Seite: 1089-1092

27. Ramierz F, Fowell DJ, Puklavec M, Simmonds S, Mason D: Glucocorticoids promote a TH2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro. J Immunol. 1996; *156(7)*; Seite: 2406-2412

28. Calandra T, Bernhagen J, Metz CN et al.: MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. Nature. 1995; *377(6544)*; Seite: 68-71

29. Gelin JL, Moldawer LL, Iresjo BM, Lundholm KG: The role of the adrenals in the acute phase response to interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha. J Surg Res. 1993; *54(1)*; Seite: 70-78

30. Rhodes J, Ivanyi J, Cozens P: Antigen presentation by human monocytes: effects of modifying major histocompatibility complex class II antigen expression and interleukin 1 production by using recombinant interferons and corticosteroids. Eur J Immunol. 1986; *16(4)*; Seite: 370-375

31. Davis JM, Albert JD, Tracy KJ et al.: Increased neutrophil mobilization and decreased chemotaxis during cortisol and epinephrine infusions. J Trauma. 1991; *31(6)*; Seite: 725-731

32. Hogevold HE, Lyberg T, Kähler H, Haug E, Reikeras O: Changes in Plasma IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 after Total Hip Replacement Surgery in General or Regional Anaesthesia. Cytokine. 2000; *12(7)*; Seite: 1156-1159

33. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF et al.: Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxity and a reduced stress response. American Journal of Surgery. 1996; *171(1)*; Seite: 68-72

34. Hashimoto T, Hashimoto S, Hori Y, Nakagawa H, Hosokawa T: Epidural anaesthesia blocks changes in peripheral lymphocytes subpopulation during gastrectomy for stomach cancer. Acta Anaesthesiol Scand. 1995; *39*; Seite: 294-298

35. Rem J, Brandt MR, Kehlet H: Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia. Lancet. 1980; *1(8163)*; Seite: 283-284

36. Hollmann MW, Durieux ME: Local Anesthetics and the Inflammatory Response - A New Therapeutic Indication? Anesthesiology. 2000; *93*; Seite: 858-875

37. Eisenstein TK, Hilburger ME: Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. Journal of Neuroimmunology. 1998; *83*; Seite: 36-44

38. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S: Attenuation of the Tumor-promoting Effect of Surgery by Spinal Blockade in Rats. Anesthesiology. 2001; *94*; Seite: 1066-1073

39. Koga C, Itoh K, Aoki M et al.: Anxiety and pain suppress the natural killer cell activity in oral surgery outpatients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; *91*; Seite: 654-658

40. Marshall GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ: Cytokine Dysregulation Associated with Exam Stress in Healthy Medical Students. Brain, Behavior, And Immunity. 1998; *12*; Seite: 297-307

41. Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H: Duale Reihe, Anästhesie und Intensivmedizin. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme; 2000, 2002; Seite: 271-272

42. Ready B: Acute Postoperative Pain. Hrsg.: Miller RD: Anesthesia. Band 2.; New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, Milan, Tokyo: Verlag Churchill-Livingstone; 1994; Seite: 2328-2329, 2334

43. Duggan J, Drummond GBF: Activity of lower intercostal and abdominal muscle after surgery in humans. Anesth Analg. 1987; *66*; Seite: 852-855

44. Ford GT, Whitelaw WA, Rosenal TW, Cruse PJ, Guenter CA: Diaphragm function after upper abdominal surgery in humans. Am Rev Resp Dis. 1983; *127*; Seite: 431-436

45. Larsen R: Anästhesie. 7. Auflage. München, Jena: Verlag Urban und Fischer; 2001; Seite: 788

46. Heine G, Gabriel H, Weindler J, Ruprecht KW, Kindermann W: Painful regional anaesthesia induces an immunologic stress reaction: the model of retrobulbar anaesthesia. European Journal of Anaesthesiology. 2001; *18*; Seite: 505-510

47. Sato N, Kikuchi S, Sato K: Quantifying the stress induced by distress in patients with lumbar disc herniation in terms of natural killer cell activity measurements: chronium release assay versus multiparameter flow cytometric assay. Spine. 2002; *27(19)*; Seite: 2095-2100

48. Schütz-Steinbach: Postoperative Analgesie. Hrsg.: Dick, Encke, Schuster: Prä- und Postoperative Behandlung. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 1995; Seite: 257, 262-263, 267-269

49. Lehmann KA: Recent Developments in Patient-Controlled Analgesia. J Pain Symptom Manage. 2005; *29(5S)*; Seite: S72-S89

50. Brill S, Gurman GM, Fisher A: A history of neuraxial administration of local analgesics and opioids. European Journal of Anaesthesiology. 2003; *20*; Seite: 682-689

51. Büch HP, Rummel W: Lokalanästhetika, Lokalanästhesie. Hrsg.: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag; 1996; Seite: 227

52. Scherer R, Schmutzler M, Erhard J, Lenz A, Stocker L: The integration of thoracic epidural anesthesia into anesthesia for intra-abdominal surgery. Anaesthesist. 1992; *41(5)*; Seite: 260-265

53. Royakkers AANM, Willigers H, Van Der Ven AJ, Wilmink J, Durieux M, Van Kleef M: Catheter-related epidural abscesses - Don't wait for neurological deficits. Acta Anaesthesiol Scand. 2002; *46*; Seite: 611-615

54. Kehlet H, Holte K: Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. Br J Anaesth. 2001; *87(1)*; Seite: 62-72

55. Liu SS, Allen HW, Olsson GL: Patient-controlled Epidural Analgesia with Bupivacaine and Fentanyl on Hospital Wards: Prospective Experience with 1,030 Surgical Patients. Anesthesiology. 1998; *88(3)*; Seite: 688-695

56. Rigg JRA, Jamrozik K, Myles PS et al.: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. Lancet. 2002; *359*; Seite: 1276-1282

57. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM: Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br J Anaesth. 2002; *89(3)*; Seite: 409-423

58. Joshi GP, McCarroll SM, O'Rourke K: Postoperative Analgesia After Lumbar Laminectomy: Epidural Fentanyl Infusion Versus Patient-Controlled Intravenous Morphine. Anesth Analg. 1995; *80*; Seite: 511-514

59. Gottschalk A, Freitag M, Tank S et al.: Quality of Postoperative Pain Using an Intraoperatively Placed Epidural Catheter after Major Lumbar Spinal Surgery. Anesthesiology. 2004; *101*; Seite: 175-180

60. Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K: Kontinuierliche Periduralanalgesie versus patientenkontrollierte intravenöse Analgesie - Schmerztherapie nach Thorakotomien Anaesthesist. 2000; *49*; Seite: 9-17

61. Hübler M, Litz RJ, Sengebusch KH et al.: A comparison of five solutions of local anaesthetics and/or sufentanil for continuous, postoperative epidural analgesia after major urological surgery. European Journal of Anaesthesiology. 2001; *18*; Seite: 450-457

62. Chestnut DH: Efficacy and Safety of Epidural Opioids for Postoperative Analgesia. Anesthesiology. 2005; *102*; Seite: 221-223

63. Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu H, Omote K, Namiki A: The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. Can J Anesth. 2005; *52(2)*; Seite: 181-185

64. Pouzeratte Y, Delay JM, Brunat G et al.: Patient-Controlled Epidural Analgesia After Abdominal Surgery: Ropivacaine Versus Bupivacaine. Anesth Analg. 2001; *93*; Seite: 1587-1592

65. Torda TA, Hann P, Mills G, De Leon G, Penman D: Comparison of extradural fentanyl, bupivacaine and two fentanyl-bupivacaine mixtures for pain relief after abdominal surgery. Br J Anaesth. 1995; *74*; Seite: 35-40

66. Tsuji H, Shirasaka C, Asoh T, Uchida I: Effects of epidural administration of local anaesthetics or morphine on postoperative nitrogen loss and catabolic hormones. Br J Surg. 1987; *74(5)*; Seite: 421-425

67. Christensen P, Brandt MR, Rem J, Kehlet H: Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery. Br J Anaesth. 1982; *54(1)*; Seite: 23-27

68. Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jorfeldt L, Martensson J, Schildt B: Effects of the extradural administration of morphine, or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. Br J Anaesth. 1984; *56(3)*; Seite: 233-238

69. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H: The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. Acta Anaesthesiol Scand. 1977; *21(4)*; Seite: 330-335

70. Kehlet H: The stress response to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. Acta Chir Scand Suppl. 1988; *550*; Seite: 22-28

71. Liu S, Carpenter RL, Neal JM: Epidural Anesthesia and Analgesia: Their Role in Postoperative Outcome. Anesthesiology. 1995; *82(6)*; Seite: 1474-1506

72. Moss NM, Gough DB, Jordan AL et al.: Temporal correlation of impaired immune response after thermal injury with susceptibility to infection in a murine model. Surgery. 1988; *104(5)*; Seite: 882-887

73. Lundy J, Lovett EJ 3rd, Hamilton S, Conran P: Halothane, surgery, immunosuppression and artificial pulmonary metastases. Cancer. 1978; *41(3)*; Seite: 827-830

74. Tanemura H, Sakata K, Kunieda T, Saji S, Yamamoto S, Takekoshi T: Influences of operative stress on cell-mediated immunity and on tumor metastasis and their prevention by nonspecific immunotherapy: experimental studies in rats. J Surg Oncol. 1982; *21(3)*; Seite: 189-195

75. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E et al.: The Effects of postoperative Pain Management on Immune Response to Surgery. Anesth Analg. 2003; *97*; Seite: 822-827

76. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. Anesthesiology. 1987; *66(6)*; Seite: 729-736

77. Cuschieri RJ, Morran CG, Howie JC, McArdle CS: Postoperative pain and pulmonary complications: comparison of three analgesic regimens. Br J Surg. 1985; *72(6)*; Seite: 495-498

78. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S et al.: The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Reg Anesth. 1994; *19(5)*; Seite: 307-315

79. Jayr C, Mollie A, Bourgain JL et al.: Postoperative pulmonary complications: general anesthesia with postoperative parenteral morphine compared with epidural analgesia. Surgery. 1988; *104(1)*; Seite: 57-63

80. Brodner G, Mertes N, Van Aken H et al.: What Concentration of Sufentanil Should be Combined with Ropivacaine 0.2% wt/vol for Postoperative Patient-Controlled Epidural Analgesia? Anesth Analg. 2000; *90*; Seite: 649-657

81. De Cosmo G, Primieri P, Adducci E, Fiorenti M, Beccia G: Epidural analgesia in abdominal surgery: 0.2% ropivacaine with sufentanil. Minerva Anestesiol. 2004; *70(6)*; Seite: 503-508

82. Casati A, Santorsola R, Cerchierini E, Moizo E: Ropivacaine. Minerva Anestesiol. 2001; *67(9 Suppl 1)*; Seite: 15-19

83. Scholz J, Steinfath M, Koch C, Rundshagen I: Pharmakologische Grundlagen der postoperativen Schmerztherapie - Epidurale Opioidapplikation Anaesthesist. 1997; *46[Suppl 3]*; Seite: S154-S158

84. Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS Crit Care Med. 1996; *24(7)*; Seite: 1125-1128

85. Guirao X, Lowry SF: Biologic Control of Injury and Inflammation: Much More than Too Little or Too Late. Workl J Surg. 1996; *20(4)*; Seite: 437-446

86. Lin E, Calvano SE, Lowry SF: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. Surgery. 2000; *127(2)*; Seite: 117-126

87. Polk HC Jr, George CD, Wellhausen SR et al.: A systematic study of host defense processes in badly injured patients. Ann Surg. 1986; *204(3)*; Seite: 282-299

88. Faist E: Der Einfluß der ausgedehnten operativen Intervention auf die zellvermittelte Immunantwort. Gynäkologe. 1995; *28*; Seite: 72-83

89. Aosasa S, Ono S, Mochizuki H et al.: Activation of Monocytes and Endothelial Cells Depends on the Severity of Surgical Stress. World J Surg. 2000; *24(1)*; Seite: 10-16

90. Ziegenfuß T, Wanner GA, Grass G et al.: Mixed agonistic-antagonistic cytokine response in whole blood from patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. Intensive Care Med. 1999; *25*; Seite: 279-287

91. Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S et al.: The Effects of Epidural Block on the Distribution of Lymphocyte Subsets and Natural-Killer Cell Activity in Patients with and without pain. Anesth Analg. 2001; *92*; Seite: 463-469

92. Novak-Jankovic V, Paver-Erzen V, Bovill JG, Ihan A, Osredkar J: Effect of epidural and intravenous clonidine on the neuro-endocrine and immune stress response in patients undergoing lung surgery. European Journal of Anaesthesiology. 2000; *17*; Seite: 50-56

93. Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S, Hashimoto Y: Elevated Plasma Levels of Interleukin-6, Interleukin-8, and Granulocyte Colony-Stimulating Factor During and After Major Abdominal Surgery. J Clin Anesth. 1997; *9*; Seite: 293-298

94. Shimaoka M, Hosotsubo K, Sugimoto M et al.: The influence of surgical stress on T cells: enhancement of early phase lymphocyte activation. Anesth Analg. 1998; *87*; Seite: 1431-1435

95. Akural EI, Salomäki TE, Bloigu AH et al.: The effects of pre-emptive epidural sufentanil on human immune function. Acta Anaesthesiol Scand. 2004; *48*; Seite: 750-755

96. Toft P, Tonnesen E, Helbo-Hansen HS, Lillevang ST, Rasmussen JW, Christensen NJ: Redistribution of granulocytes in patients after major surgical stress. APMIS. 1994; *102(1)*; Seite: 43-48

97. Toft P, Svendsen P, Tonnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ: Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. Acta Anaesthesiol Scand. 1993; *37(3)*; Seite: 245-249

98. Oka M, Hirazawa K, Yamamoto K et al.: Induction of Fas-Mediated Apoptosis on Circulating Lymphocytes by Surgical Stress. Ann Surg. 1996; *223(4)*; Seite: 434-440

99. Cheadle WG, Hershman MJ, Wellhausen SR, Polk HC Jr.: HLA-DR antigen expression on peripheral blood monocytes correlates with surgical infection. Am J Surg. 1991; *161(6)*; Seite: 639-645

100. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JR, Guillou PJ: Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. Br J Surg. 1993; *80(2)*; Seite: 205-209

101. Ho CSK, Lopez JA, Vuckovic S, Pyke CM, Hockey RL, Hart DNJ: Surgical and physical stress increases circulating blood dendritic cell counts independently of monocyte counts. Blood. 2001; *98(1)*; Seite: 140-145

102. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, Tomihisa T, Okamoto K, Shigematsu A: Surgical Stress Induces Endotoxin Hyporesponsiveness and an Early Decrease of Monocyte mCD14 and HLA-DR Expression During Surgery. Anesth Analg. 2001; *92*; Seite: 1322-1326

103. Volk T, Döpfmer UR, Schmutzler M et al.: Stress induced IL-10 does not seem to be essential for early monocyte deactivation following cardiac surgery. Cytokine. 2003; *24*; Seite: 237-243

104. de Metz J, Romijn JA, Endert E et al.: Interferon-gamma increases monocyte HLA-DR expression without effects on glucose and fat metabolism in postoperative patients. J Appl Physiol. 2004; *96*; Seite: 597-603

105. Klava A, Windsor AC, Farmery SM et al.: Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. Arch Surg. 1997; *132(4)*; Seite: 425-429

106. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H et al.: Interleukin 10 (IL-10) and Viral IL-10 Strongly Reduce Antigen-specific Human T Cell Proliferation by Diminishing the Antigen-presenting Capacity of Monocytes via Downregulation of Class II Major Histocompatibility Complex Expression. J Exp Med. 1991; *174*; Seite: 915-924

107. Guo Y, Dickerson C, Chrest FJ, Adler WH, Munster AM, Winchurch RA: Increased levels of circulating interleukin 6 in burn patients. Clin Immunol Immunopathol. 1990; *54(3)*; Seite: 361-371

108. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW: IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. Immunology Today. 1997; *18(9)*; Seite: 428-432

109. Zhou D, Kusnecov AW, Shurin MR, DePaoli M, Rabin BS: Exposure to Physical and Psychological Stressors Elevates Plasma Interleukin 6: Relationship to the Activation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Endocrinology. 1993; *133*; Seite: 2523-2530

110. Keller P, Keller C, Robinson LE, Pedersen BK: Epinephrine infusion increases adipose interleukin-6 gene expression and systemic levels in humans. Journal of Applied Physiology. 2004; *97*; Seite: 1309-1312

111. Shalaby MR, Waage A, Aarden L, Espevik T: Endotoxin, tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 induce interleukin 6 production in vivo. Clin Immunol Immunopathol. 1989; *53(3)*; Seite: 488-498

112. DeRijk R, Michelson D, Karp B et al.: Exercise and Circadian Rhythm-Induced Variations in Plasma Cortisol Differentially Regulate Interleukin-1beta (IL-1beta), IL-6, and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFalpha) Production in Humans: High Sensitivity of TNFalpha and Resistance of IL-6. J Clin Endocrinol Metab. 1997; *82*; Seite: 2182-2191

113. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU: How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions. Endocrine Reviews. 2000; *21(1)*; Seite: 55-89

114. Hagiwara E, Abbasi F, Mor G, Ishigatsub Y, Klinman DM: Phenotye and Frequency of Cells secreting IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN AND TNF-alpha in Human Peripheral Blood. Cytokine. 7(8); *1995*; Seite: 815-822

115. Shalaby MR, Waage A, Espevik T: Cytokine regulation of interleukin 6 production by human endothelial cells. Cell Immunol. 1989; *121(2)*; Seite: 372-382

116. Gloddek J, Lohrer P, Stalla J, Arzt E, Stalla GK, Renner U: The intrapituitary stimulatory effect of lipopolysaccharide on ACTH secretion is mediated by paracrine-acting IL-6. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001; *109*; Seite: 410-415

117. Gonzalez-Hernandez JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Spath-Schwalbe E, Jirikowski G, Scherbaum WA: Interleukin-6 messenger ribonucleic acid expression in human adrenal gland in vivo: new clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. J Clin Endocrinol Metab. 1994; *79(5)*; Seite: 1492-1497

118. Steensberg A, Fischer CP, KellerC, Møller K, Pedersen BK: IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; *285*;

119. Van Snick J: Interleukin-6: An Overview. Annu Rev Immunol. 1990; *8*; Seite: 253-278

120. Bethin KE, Vogt SK, Muglia LJ: Interleukin-6 is an essential, corticotropin-releasing hormone-independent stimulator of the adrenal axis during immune system activation. PNAS. 2000; *97(16)*; Seite: 9317 - 9322

121. Sheeran P, Hall GM: Cytokines in anaesthesia. Br J Anaesth. 1997; Seite: 201-219

122. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JWM: Circulating Cytokines as Mediators of Fever. Clinical Infectious Diseases. 2000; *31(Suppl 5)*; Seite: S178–S184

123. Wu CT, Jao SW, Bores CO et al.: The Effect of Epidural Clonidine on Perioperative Cytokine Response, Postoperative Pain, and Bowel Function in Patients Undergoing Colorectal Surgery. Anesth Analg. 2004; *99*; Seite: 502-509

124. Ertel W, Morrison MH, Ayala A, Perrin MM, Chaudry IH: Anti-TNF monoclonal antibodies prevent haemorrhage-induced suppression of Kupffer cell antigen presentation and MHC class II antigen expression. Immunology. 1991; *74(2)*; Seite: 290-297

125. Welters I: Opioide und Immunsuppression - Klinische Relevanz? Anaesthesist. 2003; *52*; Seite: 442-452

126. Bernardini R, Kamilaris TC, Calogero AE et al.: Interactions between tumor necrosis factor-alpha, hypothalamic corticotropin-releasing hormone, and adrenocorticotropin secretion in the rat. Endocrinology. 1990; *126(6)*; Seite: 2876-2881

127. Watanobe H, Takebe K: Intravenous administration of tumor necrosis factor-alpha stimulates corticotropin releasing hormone secretion in the push-pull cannulated median eminence of freely moving rats. Neuropeptides. 1992; *22(2)*; Seite: 81-84

128. Barney M, Call GB, McIlmoil CJ et al.: Stimulation by interleukin-6 and inhibition by tumor necrosis factor of cortisol release from bovine adrenal zona fasciculata cells through their receptors. Endocrine. 2000; *13(3)*; Seite: 369-377

129. Foex BA: Systemic responses to trauma. British Medical Bulletin. 1999; *55(4)*; Seite: 726-743

130. Damas P, Canivet J-L, De Groote D et al.: Sepsis and serum cytokine concentrations. Crit Care Med. 1997; *25(3)*; Seite: 405-412

131. Helmy SAK, Wahby MAM, El-Nawaway M: The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. Anaesthesia. 1999; *54*; Seite: 733-738

132. Nishino T, Bernhagen J, Shiiki H, Calandra T, Dohi K, Bucala R: Localization of macrophage migration inhibitory factor (MIF) to secretory granules within the corticotrophic and thyrotrophic cells of the pituitary gland. Mol Med. 1995; *1(7)*; Seite: 781-788

133. Bacher M, Meinhardt A, Lan HY et al.: Migration inhibitory factor expression in experimentally induced endotoxemia. Am J Pathol. 1997; *150(1)*; Seite: 235-246

134. Baugh JA, Bucala R: Macrophage migration inhibitory factor. Crit Care Med. 2002; *30(Suppl. 1)*; Seite: S27-S35

135. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA et al.: MIF is a pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxaemia. Nature. 1993; *365(6448)*; Seite: 756-759

136. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R: The Macrophage Is an Important and Previously Unrecognized Source of Macrophage Migration Inhibitory Factor. J Exp Med. 1994; *179*; Seite: 1895-1902

137. Bacher M, Metz CN, Calandra T et al.: An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; *93*; Seite: 7849-7854

138. Koebernick H, Grode L, David JR et al.: Macrophage migration inhibitory factor (MIF) plays a pivotal role in immunity against Salmonella typhimurium. PNAS. 2002; *99(21)*; Seite: 13681–13686

139. Calandra T, Spiegel LA, Metz CN, Bucala R: Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of the activation of immune cells by exotoxins of Gram-positive bacteria. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; *95*; Seite: 11383–11388

140. Gando S, Nishihira J, Kobayashi S, Morimoto Y, Nanzaki S, Kemmotsu O: Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med. 2001; *27*; Seite: 1187-1193

141. Lehmann LE, Novender U, Schroeder S et al.: Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis. Intensive Care Med. 2001; *27*; Seite: 1412-1415

142. Beishuizen A, Thijs L, Haanen C, Vermes I: Macrophage Migration Inhibitory Factor and Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Function during Critical Illness. J Clin Endocrinol Metab. 2001; *86*; Seite: 2811–2816

143. Gando S, Nishihira J, Kobayashi S, Morimoto Y, Matsushita M, Kemmotsu K: Systemic Macrophage Migration Inhibitory Factor Release Following Hepatic Resection. Surg Today. 2001; *31*; Seite: 605–609

144. Hira E, Ono T, Dhar DK et al.: Overexpression of Macrophage Migration Inhibitory Factor Induces Angiogenesis and Deteriorates Prognosis after Radical Resection for Hepatocellular Carcinoma. Cancer. 2005; *103*; Seite: 588–598

145. Meyer-Siegler K, Hudson PB: Enhanced expression of macrophage migration inhibitory factor in prostatic adenocarcinoma metastasis. Urology. 1996; *48*; Seite: 448-452

146. Akbar AMF, Abe M, Murakami H et al.: Macrophage migration inhibitory factor in hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis; relevance to pathogenesis. Cancer Letters. 2001; *171*; Seite: 125-132

147. Hogaboam CM, Lukacs NW, Chensue SW, Strieter RM, Kunkel SL: Monocyte Chemoattractant Protein-1 Synthesis by Murine Lung Fibroblasts Modulates CD4+ T Cell Activation. The Journal of Immunology. 1998; *160*; Seite: 4606-4614

148. Volk T, Hensel M, Schuster H, Kox WJ: Secretion of MCP-1 and IL-6 by cytokine stimulated production of reactive oxygen species in endothelial cells. Mol Cell Biochem. 2000; *206*; Seite: 105–112

149. al-Mughales J, Blyth TH, Hunter JA, Wilkinson PC: The chemoattractant activity of rheumatoid synovial fluid for human lymphocytes is due to multiple cytokines. Clin Exp Immunol. 1996; *106(2)*; Seite: 230-236

150. Tonouchi H, Miki C, Ohmori Y et al.: Serum Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Patients with Postoperative Infectious Complications from Gastrointestinal Surgery for Cancer. World J Surg. 2004; *28(2)*; Seite: 130-136

151. Hermanowski-Vosatka A, Mundt SS, Ayala JM et al.: Enzymatically Inactive Macrophage Migration Inhibitory Factor Inhibits Monocyte Chemotaxis and Random Migration. Biochemistry. 1999; *38*; Seite: 12841-12849

152. Carr MW, Roth SJ, Luther E, Rose SS, Springer TA: Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. Proc Natd Acad Sci USA. 1994; *91*; Seite: 3652-3656

153. Gu L, Tseng S, Horner RM, Tam C, Loda M, Rollins BJ: Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. Nature. 2000; *404*; Seite: 407-411

154. Zisman DA, Kunkel SL, Strieter RM et al.: MCP-1 Protects Mice in Lethal Endotoxemia. J Clin Invest. 1997; *99(12)*; Seite: 2832–2836

155. Penson RT, Kronish K, Duan Z et al.: Cytokines IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF and TNFalpha in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship to treatment with paclitaxel. Int J Gynecol Cancer. 2000; *10*; Seite: 33-41

156. Kawahito K, Adachi H, Ino T: Influence of Surgical Procedures on Interleukin-6 and Monocyte Chemotactic and Activating Factor Responses: CABG vs. Valvular Surgery. Journal of Interferon and Cytokine Research. 2000; *20*; Seite: 1-6

157. Jedynak M, Siemiatkowski A, Gacko M, Mroczko B, Borkowski J: Serum concentrations of MCP-1 and RANTES in patients during aortic surgery: the relationship with ischemia-reperfusion. Arch Immunol Ther Exp. 2004; *52*; Seite: 201–207

158. Huang T-J, Hsu RW-W, Li Y-Y, Cheng C-C: Less systemic cytokine response in patients following microendoscopic versus open lumbar discectomy. Journal of Orthopaedic Research. 2005; *23*; Seite: 406–411

159. Sari R, Sevinc A: The effects of laparascopic cholecystectomy operation on C-reactive protein, hormones, and cytokines. J Endocrinol Invest. 2004; *27*; Seite: 106-110

160. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J et al.: The Effects of Different Ventilatory Settings on Pulmonary and Systemic Inflammatory Responses During Major Surgery. Anesth Analg. 2004; *98*; Seite: 775–781

161. Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y: Interleukin-10 Production During and After Upper Abdominal Surgery. Journal of Clinical Anesthesia. 1998; *10*; Seite: 184 –188

162. Opal SM, Wherry JC, Grint P: Interleukin-10: Potential Benefits and Possible Risks in Clinical Infectious Diseases. Clinical Infectious Diseases. 1998; *27*; Seite: 1497–1507

163. Taga K, Tosato G: IL-10 Inhibits Human T Cell Proliferation and IL-2 Production. The Journal of Immunology. 1992; *148(4)*; Seite: 1143-1148

164. Mocellin S, Panelli M, Wang E et al.: IL-10 stimulatory effects on human NK cells explored by gene profile analysis. Genes Immun. 2004; *5(8)*; Seite: 621-630

165. Rousset F, Garcia E, Defrance T et al.: Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. Proc Nati Acad Sci USA. 1992; *89*; Seite: 1890-1893

166. Westendorp RGJ, Langermans JAM, Huizinga TWJ et al.: Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. Lancet. 1997; *349*; Seite: 170–173

167. Gomez-Jimenez J, Martin MC, Sauri R et al.: Interleukin-10 and the monocyte/macrophage-induced inflammatory response in septic shock. J Infect Dis. 1995; *171(2)*; Seite: 472-475

Anhang

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Kristina Voigt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Einfluss der patientenkontrollierten epiduralen Analgesie versus der patienten-kontrollierten intravenösen Analgesie auf immunologische Parameter nach großen Wirbelsäulenoperationen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 08.09.05

Danksagung

Mein Dank gilt besonders Herrn PD Dr. Thomas Volk und Herrn Dr. Michael Schenk für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die intensive kompetente Unterstützung und menschlich sehr angenehme Betreuung.

Meiner Familie danke ich für die vielseitige Hilfe und den finanziellen Rückhalt, die die Durchführung dieser Arbeit sehr erleichterten.

Bei meinen Kommilitonen Sandra Eberwein und Björn Kügler möchte ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung bei der Erhebung der Daten bedanken.

Frau Egerer möchte ich meinen Dank für die Durchführung zahlreicher Messungen und die Unterstützung bei der Arbeit im Labor aussprechen.

Meinen Freunden, insbesondere Dorothea Müth und Petra Rostock, danke ich für die motivierenden Anregungen und die konstruktive Kritik.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
ASA	American Society of Anesthesiologists
CARS	counter-regulatory anti-inflammatory response syndrome
CD	cluster of differentiation
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid = Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
FiO_2	fraction of inspired oxygen = inspirierter Sauerstoffanteil
GH	growth hormone = Wachstumshormon
HLA	human leucoyte antigen
i. v.	intravenös
IL	Interleukin
IL-1RA	Interleukin-1 Rezeptorantagonist
ITS	Intensivstation
KG	Körpergewicht
LPS	Lipopolysaccharide
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
MHCII	major histocompatibility complex II
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
p. o.	per os
PCA	Patienten-kontrollierte Analgesie
PCEA	Patienten-kontrollierte epidurale Analgesie

PCIA	Patienten-kontrollierte intravenöse Analgesie
PMN	Polymorphonukleare Zellen
PO_2	Sauerstoffpartialdruck
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
sTNF-R	soluble tumor necrosis factor receptor
TGF-β	transforming growth factor-beta
T_H-Zellen	T-Helfer-Zellen
TNF-α	tumor necrosis factor-alpha = Tumornekrosefaktor-alpha
ZVK	zentraler Venenkatheter