

J.-M. Brand¹ · H. Kirchner² · C. Poppe² · P. Schmucker¹

¹ Klinik für Anästhesiologie und ² Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin,
Medizinische Universität zu Lübeck

Zytokinfreisetzung und Verteilung mononukleärer Zellen im peripheren Blut unter dem Einfluß der Allgemeinnarkose

Zusammenfassung

Fragestellung: Die bei der Allgemeinnarkose eingesetzten Pharmaka stehen im Verdacht, ungünstige Einflüsse auf das menschliche Immunsystem auszuüben. Wir untersuchten in unserer Studie Veränderungen in der Zellzahl von Natürlichen Killer (NK)-Zellen, B-Lymphozyten und T-Lymphozyten-Subpopulationen (CD4- und CD8-positive Zellen) im Blut sowie Änderungen in der Zytokinproduktion nach Stimulation durch Mitogene vor und während der Narkose.

Methoden: Untersucht wurden 30 Patienten, die sich einem elektiven operativen Eingriff nach einem Trauma am Bewegungsapparat unterzogen. Die Stimulationsexperimente wurden mit den Mitogenen Lipopolysaccharid, Phytohämagglutinin und inaktiviertem Newcastle-Disease-Virus durchgeführt.

Ergebnisse: Während der Narkose mit Fentanyl, Thiopental, Isofluran und Lachgas beobachteten wir einen signifikanten Abfall der im Blut zirkulierenden NK-Zellen, begleitet von einem Anstieg der B-Zellen und CD8-positiven T-Lymphozyten. Wir maßen einen signifikanten Anstieg von Interferon (IFN)- γ , IFN- α , Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α und dem löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) nach Stimulation, während sich die Konzentrationen von Interleukin (IL)-1 β und IL-6 nicht wesentlich änderten. Nach Operationsbeginn fiel die Zahl der CD8-positiven Zellen wieder zurück auf das Ausgangsniveau vor Einleitung der Narkose, und die NK-Zellzahl stieg leicht an.

Schlußfolgerung: Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß Anästhetika einen Einfluß auf die Anzahl und die Funktion der zirkulierenden Immunzellen haben. Hiermit könnten die vorbeschriebenen Störungen des

menschlichen Immunsystems nach operativen Eingriffen und Allgemeinnarkose erklärt werden.

Schlüsselwörter

Allgemeinnarkose · Periphere Immunzellen · Vollbluttest · Zytokine

Eine Immunsuppression nach operativen Eingriffen ist ein aus dem klinischen Alltag bekanntes Phänomen. Gewebeerletzungen, Streßreaktionen unter der Operation und die Allgemeinnarkose werden als Ursache vermutet. In Abhängigkeit von dem Ausmaß des chirurgischen Eingriffs, von der Anzahl der transfundierten Blutkonserven, vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten sind postoperativ gehäuft Infektionskrankheiten, verzögerte Heilungsreaktionen und, bei malignen Tumorerkrankungen, eine Zunahme der Metastasierung zu beobachten [8, 36]. Opiate, intravenöse und inhalative Narkotika tragen offenbar zu der postoperativen Immunsuppression bei, besonders wenn sie in höheren Dosen und für längere Zeit verabreicht werden. Die Hemmung von T-Zell-Funktionen durch Anästhetika ist eines der zuerst beobachteten Phänomene [17, 35]. Durch neuere Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß unter Narkose supprimierte Effekte auf die Funktion von Monozyten bzw. Makrophagen und Natürlichen Killer (NK)-Zellen auftreten [1, 4].

Trotzdem wurde den Anästhetika bisher eine eher untergeordnete Rolle bei der perioperativen Immunsuppression beigemessen und als Hauptursache für dieses Phänomen der chirurgische Eingriff angesehen mit den darauf folgenden endokrin-metabolischen Veränderungen durch eine gesteigerte Sekretion kataboler Hormone [16]. Die Veränderungen immunologischer Reaktionen ergeben sich demnach aus der bekannten wechselseitigen Beeinflussung des neuroendokrinen Systems mit dem Immunsystem [22, 25].

Zellen und Mediatoren des Immunsystems

Das Immunsystem setzt sich aus einer Vielzahl von Einzelkomponenten zusammen, die man grob zellulären und humoralen, spezifischen und unspezifischen Mechanismen zuordnen kann. An einer gerichteten Immunantwort, z.B. gegen einen eingedrungenen Mikroorganismus, sind immer eine Reihe verschiedener Immunreaktionen der unspezifischen und spezifischen Immunität beteiligt, die erst durch ihr enges Zusammenspiel eine intakte Abwehr gewährleisten. Eine gute Übersicht über das Zusammenwirken der verschiedenen immunologischen Mechanismen ist in dem Artikel von Galley und Webster zusammengestellt [9].

Dr. J.-M. Brand
Klinik für Anästhesiologie, Medizinische
Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160,
D-23538 Lübeck

J.-M. Brand · H. Kirchner · C. Poppe
P. Schmucker

Cytokine release and changes of peripheral blood mononuclear cells by general anaesthesia

Abstract

Objective: Anaesthetic agents are believed to have an adverse effect on human immune defense mechanisms. We investigated changes in peripheral immune cell numbers such as natural killer (NK) cells, B cells and T lymphocyte subpopulations (CD4+ and CD8+ cells) and differences in cytokine production after stimulation with different mitogens before and during narcosis.

Methods: We studied 30 patients undergoing elective orthopedic surgery. Stimulatory experiments were performed with the mitogens lipopolysaccharide (LPS), phytohemagglutinin (PHA) and inactivated Newcastle Disease Virus (NDV).

Results: During general anaesthesia with fentanyl, thiopental, isoflurane and nitrous oxide there was a significant decrease of circulating NK cells in the peripheral blood accompanied by a significant increase of B cells and CD8+ T lymphocytes. We detected a significant anaesthesia-associated increase of interferon (IFN)- γ , IFN- α , tumor necrosis factor (TNF)- α and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) synthesis after stimulation with different mitogens while interleukin (IL)-1 β and IL-6 protein did not change significantly. After the beginning of surgery CD8-positive cells showed a return to control values and NK cell number increased slightly.

Conclusion: These findings suggest that general anaesthesia interferes with immune cell number and immune cell response. This may explain the clinically well-recognized disturbance of human immunity after surgery and general anaesthesia.

Key words

General anaesthesia · Peripheral immune cells · Whole blood assay · Cytokines

Originalien

Besondere Bedeutung bei der Regulierung generalisierter und lokaler Abwehrmechanismen haben die Zytokine, die als lösliche Mediatoren des Immunsystems z.B. von Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten, Endothelzellen und Synovialzellen gebildet werden. Zytokine sind glykosylierte oder nichtglykosylierte Polypeptide mit multifunktionellen Aufgaben, die in Zielzellen oder in den sie produzierenden Zellen über Rezeptoren vermittelte, spezifische Wirkungen ausüben.

Neben der Regulation von Immun- und Entzündungsreaktionen umfaßt ihr Wirkungsbereich die Steuerung der Hämatopoese und die Kontrolle von Vorgängen, die der Regeneration von Gewebe dienen.

Es hat sich als hilfreich erwiesen, proinflammatorische und antiinflammatorische Zytokine voneinander abzugrenzen. Zu den proinflammatorischen Zytokinen gehören Tumornekrose-Faktor (TNF)- α , Interferon (IFN)- γ , Interleukin (IL)-1 β , IL-6 und IL-8. Antiinflammatorische Zytokine sind IL-4, IL-10 und andere. Im gesunden Organismus besteht ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen. Ein Überwiegen der proinflammatorischen Zytokine, z.B. durch die Einschwemmung von Endotoxin bei Sepsis oder bei schwerem Trauma, bewirkt eine Reihe von Symptomen wie Fieber, Schläfrigkeit, Kachexie bis hin zu Hypotension, Gerinnungsstörungen und Schock [46]. Die Produktion proinflammatorischer Zytokine wird durch die Wirkung von Anästhetika beeinflusst [6, 28, 38, 40, 43]. Je nach experimentellem Ansatz sind hier in der Literatur teilweise widersprüchliche Effekte beschrieben.

Ziel der Studie

Verschiedene Studien beziehen sich bei der Betrachtung des Immunsystems auf die postoperative Phase, in der die immunologischen Veränderungen bedingt sind durch das Operationstrauma und die Narkose und machen keine Aussagen zu der Frage, wie die Allgemeinnarkose alleine die immunologischen Abwehrmechanismen des Menschen beeinflusst. An dieser Stelle sei auf die Übersichtsarbeit von McBride et al. verwiesen, der die immunmodulatorischen Eigenschaften von Anästhetika

als zentrales Thema moderner anästhesiologischer Konzepte betrachtet [23]. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkungen der Allgemeinnarkose auf menschliche Immunzellen, insbesondere vor dem Beginn operativer Maßnahmen, zu untersuchen. Das Interesse galt dabei der Betrachtung der Zytokine und der Zahl der peripheren Immunzellen im Blut. Es sollte untersucht werden, ob die Allgemeinnarkose das Immunsystem möglicherweise proinflammatorisch aktiviert und ob Verschiebungen in der Relation peripherer Immunzellen beobachtet werden, die als Suppression oder Aktivierung des Immunsystems gewertet werden können.

Da im Blutplasma im allgemeinen selbst bei schweren Krankheitsbildern [3] nur sehr geringe Zytokinkonzentrationen auftreten, die im unteren Meßbereich oder sogar unterhalb der Nachweisgrenze der Bestimmungsmethoden liegen, verwendeten wir für unsere Untersuchung einen Stimulationstest. Mit der in-vitro-Stimulation von Vollblutkulturen durch die Mitogene Lipopolysaccharid (LPS), Phytohämagglutinin (PHA) und inaktiviertem Newcastle-Disease-Virus (NDV) bestimmten wir vor und nach Einleitung der Narkose die Konzentrationen von IFN- γ und dem löslichen Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) als Parameter für die Lymphozytenaktivität und die Konzentrationen von IFN- α , TNF- α , IL-1 β und IL-6 als Parameter für die Monozytenaktivität. Mit der gewählten Versuchsanordnung und Methodik konnten bestimmte Störgrößen, wie die große interindividuelle Variabilität von Immunreaktionen, tageszeitliche Unterschiede in der Zytokinproduktion und Veränderungen von Zellreaktionen und Zellrelationen durch Aufreinigungsverfahren von vornherein ausgeschlossen werden [7, 12, 33, 41]. Mit der Durchflußzytometrie bestimmten wir zu festgelegten Zeitpunkten die Anzahl der verschiedenen Immunzellen im Blut, wie den Natürlichen-Killer (NK)-Zellen, B-Zellen und T-Lymphozytensubpopulationen (CD4- und CD8-positive Lymphozyten). Leukozytenzahl und Hämoglobinwert wurden zusätzlich mitgemessen. Zum Einsatz kam ein standardisiertes Anästhesieprotokoll, basierend auf der Einleitung mit Thiopental und Fentanyl und Fortführung der Narkose mit Isofluran und Lachgas.

Patienten und Methoden

Wir untersuchten 30 Patienten im Alter zwischen 18–55 Jahren mit Frakturen an der oberen oder unteren Extremität, mit Knie-, Schulter- oder Sprunggelenkverletzungen, die elektiv operiert werden sollten. Nach den Kriterien der American Society of Anesthesiologists (ASA) wurden die Patienten als Grad I–II klassifiziert. Als operative Eingriffe waren Osteosynthesen mit oder ohne offene Repositionen, diagnostische Arthroscopien, Ligamentnähte oder -plastiken vorgesehen. Abgesehen von ihrer Verletzung waren die Patienten gesund mit normaler Herz-, Kreislauf- und Lungenfunktion. Sie standen unter keiner regelmäßigen Medikation und waren nicht alkohol- oder drogenabhängig. Die Blutproben wurden direkt vor Narkoseeinleitung sowie 20 min (vor Hautschnitt) und 50 min (nach Hautschnitt) nach Einleitung abgenommen und innerhalb von 4 h weiterverarbeitet. Das Einverständnis für die Teilnahme an dieser Studie wurde von den Patienten bei der Prämedikationsvisite mündlich eingeholt.

Allgemeinnarkose

Alle Patienten wurden mit 20–40 mg Dikaliumchlorazepat prämediziert. Die Einleitung erfolgte mit 0,2 mg Fentanyl als Bolusgabe und Thiopental 5–7 mg pro kg Körpergewicht. Zur Intubationshilfe wurde Vecuronium 0,08 mg pro kg Körpergewicht verabreicht. Die Narkose wurde mit Isofluran in einer inspiratorischen Konzentration von 0,8–1,5% aufrechterhalten. Beatmet wurde mit 33% Sauerstoff in Lachgas. Durch Kapnometrie wurde eine normokapnische Ventilation erreicht. Der nächtliche Flüssigkeitsverlust wurde durch die Infusion einer balancierten Salzlösung (500–700 ml) kompensiert. Es wurden keine Plasmaersatzmittel oder Blutkonserven prä- oder perioperativ verabreicht. Eine weitere Bolusapplikation von 0,1 mg Fentanyl erfolgte unmittelbar vor Hautschnitt. Das Monitoring bestand aus kontinuierlicher EKG-Überwachung, nichtinvasiver Blutdruckmessung, inspiratorischer Sauerstoff- und endexpiratorischer Kohlendioxidmessung und transkutaner Sauerstoffsättigungsmessung.

Durchflußzytometrie

Die Leukozytenzahl, Lymphozytenzahl und die Expression definierter Oberflächenmoleküle auf T-, B- und NK-Zellen wurden mittels Durchflußzytometrie bestimmt (STKS und EPICS XL-MCL, Coulter Electronics GmbH, Krefeld). Dieses Routineverfahren erlaubt durch die von einem Argonlaser erzeugten Streulicht- und Fluoreszenzimpulse in einer Einzelzellsuspension eine genaue Unterscheidung der Zellen nach Größe, zellcharakteristischen Strukturen und spezifischen Oberflächenmarkern [10, 32]. Mit dieser Immunphänotypisierung lassen sich die Zellen im Blut einfach identifizieren und quantifizieren. Die Hämoglobinemessung erfolgte automatisch nach der Cyanhämoglobinmethode. Monoklonale Antikörper wurden von der Firma Coulter Immunology bezogen. Der T-Zellmarker CD3 wurde mit CD3-ECD Antikörpern (Klon HIT3A) gemessen. T4-RD1/T8-FITC-Antikörper (Klon SFC12T4D11/ SFC121ThyD3) dienten zur Differenzierung der CD4- und CD8-positiven Zellen und B4-RD1-Antikörper (Klon 89B) zur Bestimmung des B-Zell-Markers CD19. NK-Zellen wurden mit einer Dreifarbbestimmung identifiziert als CD3 (CD3-ECD)-negativ und CD16/ CD56 (CD16-FITC/NKH-1-RD-1)-positiv (Klon 3G8/B159). Dazu wurden zunächst die CD16/CD56-positiven Lymphozyten gezählt, von denen die CD3-positiven Zellen wieder subtrahiert wurden. Die Antikörpermarkierung wurde in Vollblutproben durch Inkubation mit den monoklonalen Antikörpern durchgeführt. Die Vorbereitung der Blutproben erfolgte automatisch durch schonendes Lysieren der Erythrozyten und Fixierung der Leukozyten-Zellmembranen durch ein immunologisches Präpariergerät (Coulter-Multi-Q-Prep, Coulter Electronics GmbH).

Zellkulturen

Zur Zytokininduktion wurde ein modifizierter Vollbluttest nach Kirchner et al. [18] verwendet. Die Blutproben wurden in Lithium-Heparin beschichteten Röhrchen abgenommen (15 IU Li-Heparin/ml Blut, Sarstedt Monovetten, Nümbrecht) und 1:10 in RPMI 1640 Kulturmedium verdünnt (Biochrom KG, Berlin). Dem Medium waren 2 mM L-Glut-

amin, 100 U/ml Penicillin und 100 µg/ml Streptomycin (Gibco GmbH, Karlsruhe) zugesetzt. Die Blutsuspension wurde in 0,9 ml-Portionen in 5 ml Teströhrchen aliquotiert (PNN, Greiner, Nürtingen), denen dann 0,1 ml Mitogenlösung in definierter Konzentration zugegeben wurde. Gereinigtes PHA (Sigma, Deisenhofen) wurde in einer Endkonzentration von 5 µg/ml verwendet. LPS aus gereinigtem Escherichia coli OIII:B4 Endotoxin (Sigma) wurde in einer Konzentration von 100 ng/ml eingesetzt. UV-bestrahltes NDV (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. R. Zawatzky, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg) wurde auf 1 Hämagglutinationseinheit (HAE)/ml Endkonzentration verdünnt. Die Blutzellkulturen wurden bei 37° C in 5% CO₂ und 95% Luftfeuchtigkeit inkubiert. Die Kulturüberstände wurden nach 48 h (TNF-α, IL1β, IL-6, IFN-γ,) und 120 h (IFN-γ, sIL-2R) entfernt und bei –70° C bis zur Messung der Zytokin- und IL-2-Rezeptorkonzentrationen tiefgefroren. Als Negativkontrollen testeten wir die Zytokin- und IL-2-Rezeptor-Freisetzung in unstimulierten Zellkulturen, denen 0,1 ml Kulturmedium anstelle der Mitogenlösung zugesetzt wurden.

Zytokinmessung im Kulturüberstand

Die Zytokinkonzentrationen wurden mit ELISA-Technik (enzyme-linked immunosorbent assay) quantitativ bestimmt. TNF-α, IL-β, IFN-α, IFN-γ und sIL-2R ELISA wurden von der Firma Laboserv (Laboserv GmbH Diagnostica, Giessen), IL-6 ELISA von der Firma Biermann (Bad Nauheim) bezogen. Die Mikrotiterplatten waren mit einem monoklonalen Capture-Antikörper gegen das jeweilige Zytokin bzw. gegen sIL-2R beschichtet. Das Standardzytokin bzw. der Standardrezeptor war rekombinantes humanes Protein, welches zum jeweiligen ELISA-Testkit gehörte. Die Proben und Standards wurden zunächst in die Mikrotiterplatten pipettiert. Nach einem Waschschriff wurde ein zweiter biotinylierter monoklonaler Antikörper zugegeben, der gegen ein anderes Epitop von TNF-α, IL-1β, IL-6, IFN-γ oder sIL-2R gerichtet war. Nachdem der nicht gebundene Anteil vom Zweitantikörper durch einen Waschschriff entfernt worden war, gaben wir Streptavidin-Peroxidase-Konjugat hinzu, das an Biotin

Tabelle 1

Änderung der Hämoglobinkonzentration (Hb) und Leukozytenzahl vor und nach Narkoseeinleitung

	vor Einleitung	20 min nach Einleitung (vor Hautschnitt)	50 min nach Einleitung (nach Hautschnitt)
Hb (g/dl)	14,9 (12,3–20,0)	13,6 (11,0–18,5)*	13,55 (10,8–18,9)*
Leukozyten/nl	7,05 (3,20–11,90)	6,20 (3,10–10,50)*	6,60 (3,50–12,50)*

Die Werte sind dargestellt als Median (Spannweite)

*=signifikant gegenüber den Ausgangswerten vor Narkoseeinleitung ($p < 0,05$). $n = 30$

bindet. Nach einem Waschschritt zur Entfernung des nicht gebundenen Konjugats fügten wir Substratlösung hinzu, die mit dem gebundenen Enzym einen Farbkomplex bildet. Die Intensität der Farbe ist proportional zur Zytokin- bzw. Rezeptorkonzentration. Die Farbintensität wurde photometrisch bei 450 nm in einem ELISA Mikrotiterplatten-Meßgerät gemessen (Anthos Labtec, Salzburg, Österreich).

Statistik

Die Daten wurden mit einer zseitigen Varianzanalyse nach Friedmann und dem Wilcoxon-Wilcox-Test ausgewertet. Dargestellt sind Median und Spannweite der Meßwerte.

Ergebnisse**Hämoglobinkonzentration und Leukozytenzahl**

In Tabelle 1 sind die Veränderungen des Hämoglobinwerts und der Leukozytenzahl unter Allgemeinnarkose dargestellt. Nach Narkoseeinleitung kam es zu einem signifikanten Abfall beider Werte. 50 min nach Einleitung und nach Hautschnitt veränderten sich beide Werte nur noch unwesentlich.

Lymphozytenzahl, Lymphozytensubpopulationen und NK-Zellen

Die Änderung der Lymphozytenzahl, NK-Zellen und Lymphozytensubpopulationen im Blut unter Narkose sind in Tabelle 2 gezeigt. Ein nichtsignifikanter Abfall in der Gesamtlymphozytenzahl wurde nach Narkoseeinleitung beobachtet, gefolgt von einem signifikanten Anstieg nach Hautschnitt. Der prozentuale Anteil an CD3-positiven Zellen

zeigte einen signifikanten Abfall nach Hautschnitt im Vergleich zu den Werten unter Narkose alleine.

Die Zahl der CD8-positiven Zellen stieg signifikant nach Einleitung an und fiel nach Operationsbeginn wieder auf das Niveau vor Narkoseeinleitung, während sich bei den CD4-positiven Zellen statistisch keine wesentlichen Veränderungen fanden. Der CD4/CD8-Quotient zeigte einen leichten Abfall nach Narkosebeginn, der nach Operationsbeginn statistisch signifikant wurde. Allein unter Narkose kam es zu einem signifikanten Abfall der NK-Zellen. Auch nach Hautschnitt blieben die Zahlen deutlich erniedrigt im Vergleich zu den Werten vor Narkoseeinleitung. Der Prozentsatz an CD19-positiven Zellen stieg nach Einleitung signifikant an und blieb nach Operationsbeginn erhöht.

Zytokininduktion

Als Antwort auf die LPS-Stimulation wurden keine signifikanten Unterschiede

de in der Synthese von IL-1 β und IL-6 beobachtet, während die Produktion von TNF- α nach Narkoseeinleitung signifikant anstieg und auch nach Hautschnitt erhöht blieb. Auch eine deutliche Erhöhung der Konzentration von IFN- α nach Stimulaton mit NDV wurde unter der Narkose beobachtet, der nach Hautschnitt statistisch signifikant wurde (Tabelle 3). Nichtstimulierte Blutkulturen (Mediumkontrollen) zeigten keine meßbaren Spiegel von TNF- α , IL-1 β oder IFN- α und nur geringe Konzentrationen von IL-6. Die Veränderungen der von den Lymphozyten synthetisierten Proteine zeigt der untere Teil von Tabelle 3. Als Antwort auf die Stimulation mit LPS stiegen die Konzentrationen von IFN- γ und sIL-2R signifikant unter der Narkose an und blieben auch nach Operationsbeginn erhöht. Die gleichen Ergebnisse zeigten sich bei der Stimulation mit dem T-Zell-Mitogen PHA mit Ausnahme bei der sIL-2R-Synthese, wo erst nach Hautschnitt eine signifikante Erhöhung auftrat. In unstimulierten Kulturen konnten keine meßbaren IFN- γ -Konzentrationen nachgewiesen werden. Für die spontane Freisetzung von sIL-2R fand sich kein statistisch beweisbarer Unterschied zwischen den Zeitpunkten vor oder während der Narkose.

Diskussion

Zelluläre und humorale immunologische Mechanismen haben bei Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen, einen wesentlichen Ein-

Tabelle 2

Änderungen der peripheren Lymphozytensubpopulationen und NK-Zellen vor und nach Narkoseeinleitung

	vor Einleitung	20 min nach Einleitung (vor Hautschnitt)	50 min nach Einleitung (nach Hautschnitt)
Lymphozyten/nl	2,00 (1,00–3,00)	1,85 (0,90–3,00)	2,10 (1,00–3,90) ⁺
CD3 (%)	73,3 (53,9–82,4)	74,1 (48,0–81,6)	71,1 (52,0–81,4) ⁺
CD4 (%)	42,7 (28,0–59,8)	44,8 (25,7–58,9)	43,7 (23,0–57,5)
CD8 (%)	23,1 (12,2–41,8)	24,0 (12,4–42,8)*	22,9 (13,1–43,9)
CD19 (%)	12,6 (5,8–25,5)	15,9 (6,5–28,7)*	15,0 (6,3–27,4)*
NK (%)	8,3 (2,4–18,2)	6,4 (1,1–19,7)*	7,2 (1,6–18,6)
CD4/CD8	1,95 (0,9–3,9)	1,8 (0,8–4,1)	1,7 (0,7–4,2)*

Lymphozytenzahl und Anteil positiv gefärbter Zellen durch den jeweiligen monoklonalen Antikörper in Prozent, dargestellt als Median (Spannweite)

*=signifikant gegenüber den Ausgangswerten vor Narkoseeinleitung ($p < 0,05$)

⁺=signifikant zwischen 20 min und 50 min nach Narkoseeinleitung. $n = 30$

Tabelle 3

Zytokininduktion vor und nach Narkoseeinleitung mit verschiedenen Mitogenen

Zytokin (Stimulus)	vor Einleitung	20 min nach Einleitung (vor Hautschnitt)	50 min nach Einleitung (nach Hautschnitt)
TNF- α (LPS)	203 (78–404)	257 (85–466)*	238 (91–452)*
(Medium-Kontrolle)	0	0	0
IFN- α (NDV)	536 (40–3414)	600 (27–1646)	746 (35–2868)*
(Medium-Kontrolle)	0	0	0
IL-1 β (LPS)	1327 (539–3486)	1155 (533–3230)	1313 (664–3314)
(Medium-Kontrolle)	0	0	0
IL-6 (LPS)	3407 (2090–5762)	3714 (1668–6504)	3833 (1975–6784)
(Medium-Kontrolle)	3 (0–27)	3 (0–41)	4 (0–37)
IFN- γ (LPS)	184 (32–1664)	494 (41–8795)*	631 (119–9770)*
IFN- γ (PHA)	573 (107–3892)	1021 (90–4604)*	1075 (181–4950)*
(Medium-Kontrolle)	0	0	0
sIL-2R (LPS)	448 (208–833)	526 (258–1282)*	633 (288–1550)*
sIL-2R (PHA)	1784 (368–6311)	2270 (368–6387)	2393 (603–6142)*
(Medium-Kontrolle)	341 (185–584)	317 (155–462)	323 (197–529)

Die Werte sind dargestellt als Median (Spannweite)

*=signifikant gegenüber den Ausgangswerten vor Narkoseeinleitung ($p < 0,05$). $n=30$. Konzentration in pg/ml

fluß auf das Operationsergebnis und den Heilungserfolg. Mit dem zunehmenden Wissen um die immunmodulatorischen Wirkungen der während einer Narkose eingesetzten Medikamente wächst auch die Suche nach neuen Konzepten, um potentiell schädliche Nebeneffekte auf die komplexen Komponenten der Immunabwehr zu vermeiden, vielleicht sogar der postoperativen Immunsuppression entgegenzuwirken [24, 31, 39]. Dies gilt besonders bei Patienten, deren Immunsystem schon vor dem operativen Eingriff beeinträchtigt ist. Wir haben in dieser Studie versucht, die Einflüsse eines Narkoseverfahrens auf immunologische Reaktionen aufzuzeigen, die möglicherweise von maßgeblicher Bedeutung für den postoperativen Heilungsverlauf sind. Dazu haben wir die Immunantworten auf verschiedene Stimulanzen und die Anzahl peripherer Immunzellen im Blut vor und nach Narkoseeinleitung miteinander verglichen. Für die Studie wurden Patienten ausgesucht, die sich einem selektiven Eingriff nach einem Trauma am Bewegungsapparat unterzogen. Der chirurgische Eingriff lag zeitlich mindestens um einen Tag nach dem Verletzungseignis versetzt, so daß ein wesentlicher Einfluß des Traumas auf die beobachteten immunologischen Veränderungen

unwahrscheinlich ist. Eine präoperative medikamentöse Schmerzbehandlung war bei unserem Patientengut in den meisten Fällen nicht erforderlich. Nur in drei Fällen wurde das nichtsteroidale Antiphlogistikum Ibuprofen gegeben, dem eine supprimierende Wirkung auf die Zytokinfreisetzung und Hormonausschüttung (ACTH, Kortisol) unter chirurgischer Manipulation zugeschrieben wird [5]. Um den Einfluß unserer perioperativen Infusionstherapie in Bezug auf die absoluten Zellzahlen abschätzen zu können, haben wir die Hämoglobinkonzentration und die Leukozyten- und Lymphozytenzahl zwischen den Messungen vor und nach Narkoseeinleitung mit aufgeführt. Zum Ausgleich des Flüssigkeitsverlusts durch präoperative, mindestens 10 h umfassende Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz wurde den Patienten zwischen den Blutentnahmen 500–700 ml balanzierte Salzlösung infundiert. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme von Hämoglobinkonzentration und Leukozytenzahl bei nur mäßigem Abfall der Gesamtlymphozytenzahl. Offensichtlich kommen unter der Narkose mit Thiopental, Fentanyl, Isofluran und Lachgas Mechanismen zur Wirkung, die zu einer vermehrten Mobilisierung von Lymphozyten in die Blutzirkulation führen.

Prozentuale Änderung der Zellpopulationen

Wir stellten fest, daß der prozentuale Anteil der B-Lymphozyten und CD8-positiven T-Lymphozyten unter der Narkose signifikant anstieg, während die Anzahl der NK-Zellen signifikant abfiel. Die Verschiebungen fanden vor Beginn der chirurgischen Maßnahmen statt und sind unabhängig von Verdünnungsartefakten, da hier prozentuale Verhältnisse der Zellen betrachtet werden. Diese Veränderungen sind in der Literatur bei verschiedenen Narkoseverfahren beschrieben, wobei jedoch immer ein Opiat zum Einsatz kam. Durch unsere Versuchsanordnung konnten die Ergebnisse noch einmal bestätigt werden [30, 45]. Die erhöhte Zahl der B-Lymphozyten könnte auf eine vermehrte Freisetzung dieser Zellen aus den lymphatischen Organen hinweisen. Ein Abfall anderer Zellpopulationen in der Blutzirkulation, wie der NK-Zellen, kann Ausdruck einer Umverteilung in andere Organe, z.B. in Milz und Leber, oder allgemein ein Hinweis auf eine vermehrte Adhäsion dieser Zellen an Endothelien sein. Im Prinzip vermögen die untersuchten Zellen das Blutgefäßsystem durch die Venenwand überall zu passieren.

NK-Zellen haben zytotoxische Eigenschaften, die sie gegen eine Reihe von Zielzellen, wie z.B. Tumorzellen oder virusinfizierte Zellen richten [14, 15]. Nicht nur ihre Anzahl, auch die zytotoxische Aktivität wird durch Anästhetika vermindert [2, 21]. Zusammen mit einer Zunahme an CD8-positiven Suppressorzellen könnte so eine Schwächung der körpereigenen Immunabwehr resultieren. Nach Hautschnitt beobachteten wir weitere Veränderungen in der Verteilung der peripheren mononukleären Zellen. Während die Zahlen der B-Lymphozyten und NK-Zellen auch nach Hautschnitt deutlich von den Werten vor Narkoseeinleitung abwichen, fielen die CD8-positiven Zellen im Verlauf zurück auf ihre Ausgangswerte. Im Gegensatz dazu fiel der CD4/CD8-Quotient kontinuierlich ab. Auch diese Beobachtung wird von anderen Autoren bestätigt [13, 26]. Die zugrundeliegenden Mechanismen der Fluktuation mononukleärer Zellen sind unbekannt, jedoch scheinen endokrine Streßreaktionen eine Rolle zu spielen

[36]. Besonders für Kortisol und Adrenalin sind Effekte auf NK-Zellen und Lymphozyten-Subpopulationen beschrieben [26]. In Abhängigkeit vom Operationstrauma wären somit auch postoperativ unterschiedliche Zahlenverhältnisse bei diesen Zellen zu erwarten. Nach Hysterektomien unter Allgemeinnarkose wurden in einer Studie am ersten postoperativen Tag erniedrigte Zahlen der NK-Zellen im peripheren Blut gemessen [31], eine andere Studie konnte bei Patienten nach Herzoperationen und Einsatz der Herzlungenmaschine, also nach einem sicherlich größeren Operationstrauma, eine erhöhte Anzahl der NK-Zellen postoperativ aufzeigen [45]. Auch die B-Lymphozyten fielen bei den Herzpatienten im weiteren postoperativen Verlauf schneller wieder auf das präoperative Ausgangsniveau zurück als bei den Patienten nach Hysterektomie. Die in unserer Studie beschriebenen Veränderungen der Immunzellverteilung unter Narkose können reversibel sein und nur geringe Auswirkungen auf das Immunsystem gesunder junger Menschen haben. Sie können aber bei Patienten im fortgeschrittenen Alter, bei malignen Erkrankungen, bakteriellen Infektionen oder bei ausgedehnten chirurgischen Traumata eine wichtige Rolle spielen.

Funktionelle Untersuchungen

Um Aussagen über die Funktion einzelner Zellpopulationen machen zu können, haben wir die Zytokinproduktion nach Mitogenstimulation *in vitro* betrachtet. Ein überraschendes Ergebnis unserer Studie war die erhöhte Freisetzung bestimmter Zytokine unter Allgemeinnarkose. Interessanterweise ist auch bei Patienten mit schweren Infektionskrankheiten die Synthese einiger Zytokine durch pathogene Mikroorganismen erhöht. Diese Zytokinfreisetzung während einer Infektion induziert eine erhöhte Schlafbereitschaft [19]. Nur wenig ist über die Interaktion zwischen Zytokinen und Neurotransmittern bei der Schlafregulation bekannt, jedoch scheinen TNF- α und IFN- α hypnogene Eigenschaften zu besitzen [11]. Wir konnten bei beiden Zytokinen kurz nach der Narkoseeinleitung im

Vollbluttest deutlich erhöhte Spiegel messen. TNF- α kann als zentraler Mediator bei Sepsis betrachtet werden. Es teilt sich die Rolle mit IL-1 und führt zur Auslösung der Zytokin- und Komplementkaskade sowie zur Aktivierung von Monozyten/Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten. Diese Mechanismen sind entscheidend für die pathophysiologisch ablaufenden Prozesse bei Sepsis [3]. Neue Therapieansätze sehen daher in der Unterbrechung der Zytokinkaskade eine Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit Sepsis [40].

Der lösliche IL-2-Rezeptor ist, wie auch IFN- γ , ein sensitiver und quantitativer Marker für die Aktivierung von Lymphozyten [34]. IFN- γ wird auch als der Hauptaktivierungsfaktor für Monozyten/Makrophagen betrachtet. Wir konnten unter der Narkose eine erhöhte Synthese beider Marker nach Stimulation mit LPS oder PHA feststellen. Diese Beobachtung ist möglicherweise ein kombinierter Effekt aus endokrinologischen Veränderungen beim Patienten und der Wirkung der verschiedenen zur Narkose eingesetzten Medikamente, da Opiate allein die Produktion von IFN- γ *in vitro* hemmen sollen [28]. Es gibt deutliche Hinweise darauf, daß IFN- γ und TNF- α die Durchlässigkeit des Darmepithels für Bakterien und Endotoxin erhöhen [37, 42, 44]. Damit könnten unter ungünstigen perioperativen Umständen Bakterien und Toxine vermehrt in die portale und periphere Blutzirkulation gelangen und so eine systemische inflammatorische Reaktion auslösen. Ferner haben TNF- α und IL-2 negativ inotrope Effekte [39, 46].

Wir fanden keine wesentlichen Veränderungen in der Synthese von IL-1 β und IL-6 unter der Narkose. Verschiedene Autoren haben über perioperativ erhöhte Blutplasmaspiegel von TNF- α , IL-1 β und IL-6 als Antwort auf das chirurgische Trauma berichtet [20, 43]. Allein unter Allgemeinnarkose wurden dagegen keine Veränderungen in der IL-1 β - oder IL-6-Synthese beschrieben [6]. Wir konnten in unserer Studie ohne Mitogenstimulation (Medium-Kontrolle) keine Unterschiede in der Freisetzung dieser Zytokine innerhalb der ersten 50 min nach Narkoseeinleitung beobachten.

Schlußbemerkungen

Unsere Ergebnisse deuten auf eine erhöhte Empfindlichkeit von Lymphozyten und Monozyten unter Allgemeinnarkose gegenüber LPS und anderen Stimulanzen wie Viren hin. Dabei werden bei einer Zellaktivierung offensichtlich nicht alle Zytokine gleichermaßen vermehrt sezerniert, sondern es erfolgt eine verstärkte Expression bestimmter Schlüsselmediatoren. Über die Ursachen gibt es derzeit keine gesicherten Erkenntnisse. Bekannt ist, daß eine Allgemeinnarkose ausgeprägte endokrinologische Veränderungen verursacht. Nach der Narkoseeinleitung kommt es zu einem Abfall von Noradrenalin, Adrenalin und Kortisol im Serum, während die Konzentration von Prolaktin ansteigt [6, 45]. Dies sind Effekte, die möglicherweise über Opiatrezeptoren im Zentralnervensystem vermittelt werden [27, 29]. Durch die enge Beziehung zwischen endokrinen System und Immunsystem wäre so eine Beeinflussung immunologischer Reaktionen möglich. Aber auch direkte Wirkungen von Opiaten, Thiopental, Isofluran und Lachgas auf die Funktion von Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen und die Zytokinproduktion sind beschrieben [23, 29, 38].

Unsere Beobachtungen werfen die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Allgemeinnarkose und dem Auftreten einer Sepsis auf. Bisher kann diese Frage mit den vorliegenden Daten aus der Literatur nicht beantwortet werden. Möglicherweise sind die beobachteten Veränderungen in der Zytokinproduktion allein zu gering, um relevante klinische Symptome hervorzurufen. Im Zusammenhang mit der durch das operative Trauma bedingten Suppression der zellulären und humoralen Immunität ist jedoch ein negativer Einfluß der Allgemeinnarkose auf den postoperativen Heilungsverlauf des Patienten nicht auszuschließen. Ob auch antiinflammatorische Zytokine unter einer Allgemeinnarkose in veränderten Konzentrationen sezerniert werden, ist in der vorliegenden Studie nicht untersucht worden. Hier ergeben sich weitere Fragestellungen für folgende Untersuchungen. Erste eigene Experimente zu IL-10 zeigen jedoch keine derartigen Effekte.

Fazit für die Praxis

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung an 30 Patienten, die sich einem elektiven unfallchirurgischen Eingriff unterziehen mußten, war der Einfluß einer balancierten Anästhesie auf Funktionen des Immunsystems. Nach Induktion der Anästhesie kam es zu einem Abfall der im Blut zirkulierenden natürlichen Killerzellen, während die B-Zellen und die CD8-positiven T-Lymphozyten anstiegen. Darüberhinaus zeigte sich in einem ex vivo Stimulationsassay von Patientenblut ein Anstieg von Interferon- γ , Interferon- α und des Tumor Nekrose Faktor- α .

Schlußfolgerungen

- Eine balancierte Allgemeinanästhesie kann zu Veränderungen von Immunfunktionen führen.
- In weiteren Studien sollte untersucht werden, wie sich diese Veränderungen auf den postoperativen Krankheitsverlauf auswirken und welche Unterschiede zwischen verschiedenen Anästhesieförmungen bestehen.

Literatur

1. Beilin B, Shavit Y, Cohn S, Kedar E (1992) **Narcotic-induced suppression of natural killer cell activity in ventilated and non-ventilated rats.** Clin Immunol Immunopathol 64:173–176
2. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H (1996) **Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period.** Anesth Analg 82:492–497
3. Blackwell TS, Christman JW (1996) **Sepsis and cytokines: current status.** Br J Anaesth 77:110–117
4. Carrera J, Catala J, Monedero P, Hidalgo F, Carrascosa F, Arroyo J (1993) **Comparison of the effects of isoflurane and alfentanil of the mononuclear-phagocytic system.** Rev Esp Anestesiol Reanim 40:3–8
5. Chambrier C, Chassard D, Bienvenu J, Saudin F, Paturel B, Garrigue C, Barbier Y, Bouletreau P (1996) **Cytokine and hormonal changes after cholecystectomy. Effect of ibuprofen pretreatment.** Ann Surg 224:178–182
6. Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D (1994) **Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery.** Br J Anaesth 72:280–285
7. Doldi K, Leroux M, Augustin R, Kirchner H, Kalden JR (1985) **Proliferation and interferon production in whole blood samples and isolated lymphocyte preparations.** J Interferon Res 5:55–64
8. Eggermont AM, Steller EP, Sugarbaker PH (1987) **Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine activated killer cells.** Surgery 102:71–78
9. Galley HF, Webster NR (1996) **The immunoinflammatory cascade.** Br J Anaesth 77:11–16
10. Ginaldi L, Farahat N, Matutes E, De Martinis M, Morilla R, Catovsky D (1996) **Differential expression of T cell antigens in normal peripheral blood lymphocytes: a quantitative analysis by flow cytometry.** J Clin Pathol 49:539–544
11. Grazia de Simoni M, Imeri L, De Matteo W, Perego C, Simard S, Terrazzino S (1995) **Sleep regulation: Interactions among cytokines and classical neurotransmitters.** Adv Neuroimmunol 5:189–200
12. De Groote D, Gevaert Y, Lopez M, Gathy R, Fauchet F, Dehart J, Jadoul M, Radoux D, Frachimont P (1993) **Novel method for the measurement of cytokine production by a one-stage procedure.** J Immunol Methods 163:259–267
13. Hashimoto T, Hashimoto S, Hori Y, Nakagawa H, Hosokawa T (1995) **Epidural anaesthesia blocks changes in peripheral lymphocytes subpopulation during gastrectomy for stomach cancer.** Acta Anaesthesiol Scand 39:294–298
14. Herbermann RB, Ortaldo JR (1981) **Natural killer cells: Their role in defenses against disease.** Science 214:24–30
15. Herbermann RB (1986) **Natural killer cells.** Annu Rev Med 37:347–352
16. Kehlet H (1989) **The stress response to surgery. Release mechanisms and the modifying effect of pain relief.** Acta Chir Scand 550:22–28
17. Kemp AS, Berke G (1973) **Inhibition of lymphocyte-mediated cytotoxicity by the local anesthetics benzyl and salicyl alcohol.** Eur J Immunol 3:674–677
18. Kirchner H, Kleinicke C, Diegel W (1982) **A whole blood technique for testing production of human interferon by leukocytes.** J Immunol Methods 48:213–219
19. Krüger JM, Takahashi S, Kapas L, Bredow S, Roky R, Fang J, Floyd R, Renegar KB, Guha-Thakurta N, Novitsky S (1995) **Cytokines in sleep regulation.** Adv Neuroimmunol 5:171–188
20. Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, Bar I, Merin G (1992) **Serum levels of IL-1, IL-6 and tumor necrosis factors in patients undergoing coronary artery bypass grafts or cholecystectomy.** Clin Exp Immunol 89:255–260
21. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM (1993) **Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane.** Anesthesiology 70:700–706
22. Masterson GR, Hunter JM (1996) **Does anaesthesia have long-term consequences?** Br J Anaesth 77:569–571
23. McBride WT, Armstrong MA, McBride SJ (1996) **Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia.** Anaesthesia 51:465–473
24. McBride WT, Armstrong A, McMurray TJ (1996) **An investigation of the effects of heparin, low molecular weight heparin, protamine, and fentanyl on the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in in-vitro monocyte cultures.** Anaesthesia 51:634–640
25. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y, Mori K (1992) **Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery.** Anesthesiology 77:426–431
26. Nomoto Y, Karasawa S, Uehara K (1994) **Effect of hydrocortisone and adrenaline on natural killer cell activity.** Br J Anaesth 73:318–321
27. Pan JT, Teo KL (1989) **Fentanyl stimulates prolactin release through μ -opioid receptors, but not the serotonergic system.** Endocrinology 125:1863–1869
28. Peterson PK, Sharp B, Gekker G, Brummitt C, Keane WF (1987) **Opioid-mediated suppression of interferon-gamma production by cultured peripheral blood mononuclear cells.** J Clin Invest 80:824–831
29. Peterson PK, Molitor TW, Chao CC (1993) **Mechanisms of morphine-induced immunomodulation.** Biochem Pharmacol 46:343–348
30. Pirttikangas CO, Perttälä J, Salo M, Vainio O, Liukko-Sipi S (1994) **Propofol infusion anaesthesia and immune response in minor surgery.** Anaesthesia 49:13–16
31. Pirttikangas CO, Salo M, Mansikka M, Grönroos J, Pulkki K, Peltola O (1995) **The influence of anaesthetic technique upon the immune response to hysterectomy.** Anaesthesia 50:1056–1061
32. Quirke P, Dyson JE (1986) **Flow cytometry: methodology and applications in pathology.** J Pathol 149:79–87
33. Reinzi P, Ginns LC (1987) **Analysis of T cell subsets in normal adults. Comparison of whole blood lysis technique to Ficoll-Hypaque separation by flow cytometry.** J Immunol Methods 98:53–56
34. Rubin LA, Nelson DL (1990) **The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application.** Ann Intern Med 113:619–627

35. Salo M (1978) **Effect of anesthesia and surgery on the number of and mitogen-induced transformation of T- and B-lymphocytes.** *Ann Clin Res* 10:1–13
36. Salo M (1992) **Effects of anaesthesia and surgery on immune response.** *Acta Anaesthesiol Scand* 36:201–220
37. Sanders SE, Madara JL, McGuirk DK, Gelman DS, Colgan SP (1995) **Assessment of inflammatory events in epithelial permeability: a rapid screening method using fluorescein dextrans.** *Epithelial Cell Biol* 4:25–34
38. Sato W, Enzan K, Masakai Y, Kayaba M, Suzuki M (1995) **The effect of isoflurane on the secretion of TNF-alpha and IL-1 beta from LPS-stimulated human peripheral blood monocytes.** *Masui* 44:971–975
39. Sheeran P, Hall GM (1997) **Cytokines in anaesthesia.** *Br J Anaesth* 78:201–219
40. Shimada M, Winchurch RA, Beloucif S, Robotham JL (1993) **Effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine levels.** *J Crit Care* 8:109–116
41. Smith CJ, Edwards AE, Gemmell LW, Ferguson BJM, Gower DE, Gough JD (1988) **Lectin-stimulated lymphocyte responses: use and misuse in clinical research.** *Eur J Anaesth* 5:269–278
42. Swank GM, Deitch EA (1996) **Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes.** *World J Surg* 20:411–417
43. Sweed Y, Puri P, Reen DJ (1992) **Early induction of IL-6 in infants undergoing major abdominal surgery.** *J Pediatr Surg* 27:1033–1036
44. Tateishi H, Mitsuyama K, Toyonaga A, Tomoyose M, Tanikawa K (1997) **Role of Cytokines in experimental colitis: relation to intestinal permeability.** *Digestion* 58:271–281
45. Tonnesen E, Briklöv MM, Christensen NJ, Olesen AS, Madsen T (1987) **Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response.** *Anesthesiology* 67:526–533
46. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P (1996) **The role of cytokines in cardiac surgery.** *Int J Cardiol [Suppl]* 53:1–10

R. Gross, M. Löffler
Prinzipien der Medizin
Eine Übersicht ihrer Grundlagen und Methoden

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1997. 442 S., 86 Abb., 36 Tab., (ISBN 3-540-61158-4), geb., DM 98,—

In den vor mehr als 30 Jahren erschienenen „Prinzipien der Medizin“ von Karl E. Rothschild heißt es: „Die innere Medizin hat wohl die größte Tradition und Erfahrung in der Bemühung um theoretische Durchdringung und Systematik. Von ihr haben die Principia medica überhaupt ihren Ausgang genommen und in ihr blieb der Trieb zur Systematik immer lebendig“.

Dieses Diktum wird einmal mehr auch durch das Buch von Gross und Löffler bestätigt. Es intendiert ebenso wie seinerzeit Rothschild eine Übersicht über die sachlichen und logischen Strukturen einschließlich philosophischer Aspekte der Medizin hinsichtlich ihrer Systematik, Methodologie und Logik als Grundlage ärztlichen Denkens und Tuns. Was hat sich seit damals geändert? Neu hinzugekommen ist die Molekularbiologie mit ihrer ständigen Verbreiterung der ätiologischen Basis vieler Krankheiten, weiterhin die bildgebenden Verfahren mit ihrer zunehmenden Digitalisierung, ferner der Einfluß nichtlinearer dynamischer Systeme wie z. B. der Chaostheorie auf die Krankheitsdeutung und schließlich die biostatistische Schlußverfahren unter Unsicherheit, die vor allem vom Medizininformatiker Löffler bearbeitet wurden. Es mag dahingestellt bleiben, ob diese Entwicklungen tatsächlich, wie Gross annimmt, einen Paradigmenwechsel in der Medizin beinhalten; denn auf eine abgeschlossene systematische Theorie der Medizin, wie sie Uexküll und Wesiack mit ihrer „Theorie der Humanmedizin“ beanspruchten, wird jedenfalls verzichtet.

Die einzelnen Abschnitte des ersten Teils über die grundlegenden Begriffe und Zusammenhänge zur ärztlichen Praxis und ihren theoretischen Grundlagen sind präzise und konzentriert abgehandelt. Sie werden ergänzt durch einprägsame Schemata und angereichert durch eine große Zitatensfülle aus den 2200 Literaturstellen bis hin zur medizinischen Begriffsgeschichte „von Cicero bis Stegmüller“.

Der zweite Teil behandelt die diagnostisch-therapeutischen sowie die prognostischen Methoden und Entscheidungen, wie sie Gross schon 1969 in seiner „Medizinischen Diagnostik“ entworfen und nun weitergeführt hat.

Insgesamt kann dieses überaus reichhaltige Werk nicht nur dem Internisten, sondern jedem Arzt, der über bloße „Kochrezepte“ für seine Praxis hinaus an deren konzeptionellen Grundlagen interessiert ist, empfohlen werden, ebenso aber auch Grundlagenwissenschaftlern für ein oft fehlendes besseres Verständnis der klinischen Medizin.

E. Buchborn (München)

L. Brandt
Illustrierte Geschichte der Anästhesie

Stuttgart: WVG, 1997. 272 S., 337 Abb., (ISBN 3-8047-1501-x), Hardcover, DM 198,—

Die „Illustrierte Geschichte der Anästhesie“ ist für jeden an der Anästhesie Interessierten ein uneingeschränkt zu empfehlendes Buch. Wie der Titel vermuten läßt, beginnt die Darstellung mit den Problemen der „Anästhesie“ vor 1846, zeigt dann die Bedeutung des „Äthertages von Boston“ und geht über zu den Anfängen der „Modernen Anästhesie“.

Die folgenden Abschnitte zeigen die immer stürmischere Entwicklung des Fachgebietes in den beiden Hälften des 20. Jahrhunderts. Im letzten Kapitel erfolgt eine eigene Darstellung zur Entwicklung der Regionalanästhesie. Vor dem Stichwortverzeichnis finden sich Zeittafel und Glossar. In allen Abschnitten des Bandes beeindruckt das hochwertige Bildmaterial.

Das Buch bietet eine schlüssige Darstellung der wissenschaftlichen Entwicklung der modernen Anästhesie. Dabei werden sowohl die pharmakologischen Fortschritte, die Beiträge der Physiologie, wie auch die technischen Errungenschaften, von den ersten Beatmungsgeräten und Intubationsinstrumentarien bis hin zu modernen Narkosegeräten und der Larynxmaske, vorgestellt. Ebenso werden die verschiedenen und letztlich noch immer unbefriedigenden Narkosetheorien auch für den Nicht-Anästhesisten verständlich dargestellt oder z. B. die Kontroversen zwischen Kuhn und Sauerbruch zur Überdrucknarkose aufgezeigt. Verschwiegen werden neben allen Fortschritten keineswegs die Rückschläge und „übelen Zufälle ... welche die Operateure und Assistenten während der Narkose in gewisse Unruhe versetzten“. Neben diesen wissenschaftlichen Themen kommen auch die berufspolitischen Auseinandersetzungen, beispielsweise die Etablierung als eigenständiges Fachgebiet in Deutschland im Vergleich zu den USA zur Darstellung. Weiteren Wert gewinnt das Buch durch die Bezüge zum jeweiligen gesellschaftlichen Umfeld. So z. B. die Beschreibungen der „Lachgasparties“ und „Ether-Frolics“, untermalt durch entsprechendes zeitgenössisches Bildmaterial.

A. Ostermeier (München)