

Aus dem
CharitéCentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies

Habilitationsschrift

Zwischen Immunparalyse und Hyperinflammation: Einflussfaktoren auf die Immunfunktion perioperativ und bei kritisch kranken Patienten

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Gunnar Lachmann

Eingereicht: Juni 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Rolf Rossaint, Aachen

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Christian Werner, Mainz

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1 Klinischer Hintergrund	4
1.2 Immunfunktion allgemein	5
1.3 Immunfunktion unter Allgemeinanästhesie	8
1.4 Immunfunktion bei kritisch kranken Patienten	11
1.5 Zielsetzungen der Veröffentlichungen	13
2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten	15
2.1 Untersuchung der postoperativen Immunfunktion	15
2.2 Untersuchung epidemiologischer Einflussfaktoren	25
2.3 Untersuchung intraoperativer metabolischer Einflussfaktoren	33
2.4 Effekt einer postoperativen Immunstimulation	45
2.5 Untersuchung der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose	62
3. Diskussion	70
3.1 Bedeutung der Immunfunktion im anästhesiologischen Kontext	70
3.2 Einflussfaktoren auf die Immunfunktion	71
3.3 Immunstimulation als therapeutischer Ansatz	73
3.4 Ausblick	75
4. Zusammenfassung	77
5. Literaturangaben	78
Danksagung	87
Erklärung	88

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
APZ	antigenpräsentierende Zelle
BMI	Body-Mass-Index
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CMV	Zytomegalievirus
COX	Cyclooxygenase
DAMP	Damage-associated molecular pattern molecules
EBV	Epstein-Barr-Virus
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-1Ra	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
LPS	Lipopolysaccharid
MHC	Major Histocompatibility Complex
mHLA-DR	monozytäres Humanes Leukozyten-Antigen DR
MOV	Multiorganversagen
NK	Natürliche Killerzelle
NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern molecules
PD	programmierter Zelltod
PG	Prostaglandin
PICS	Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism-Syndrom
PRR	Pattern Recognition-Rezeptor
RCT	randomisiert-kontrollierte Studie
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TGF	Transforming Growth Factor
Th	T-Helferzelle
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Klinischer Hintergrund

66 % aller kritisch kranken Patienten entwickeln eine schwere Immunsuppression, die für 65 % der Todesfälle der Sepsis verantwortlich gemacht wird [1]. Bei diesen Patienten trägt die Immunsuppression durch die fehlende Elimination von Pathogenen zur Entwicklung nosokomialer, häufig opportunistischer Infektionen bei und erhöht dadurch die bereits hohe Sepsisletalität weiter [2-4]. Weltweit stellt die Sepsis die führende Todesursache intensivstationärer Patienten dar, die mit erheblichen sozioökonomischen Implikationen verbunden ist [5, 6]. Im Jahr 2013 entwickelten allein in Deutschland 279.530 Patienten eine Sepsis, insgesamt waren das 1,54 % aller stationären Patienten. 67.849 der Sepsispatienten verstarben (24,3 %), wobei die Rate für den septischen Schock mit 58,8 % deutlich höher liegt [3]. Selbst 5 Jahre nach Krankenhausentlassung ist die Letalität bei Patienten nach überstandener Sepsis bei 74 % [7]. Überlebende Patienten leiden zudem an erheblichen Beeinträchtigungen durch die psychologischen, kognitiven und physischen Langzeitfolgen [8]. Da die Sepsisletalität mit zunehmendem Alter linear ansteigt und 75 % der verstorbenen Sepsispatienten über 65 Jahre alt waren [3, 9], ist durch den demografischen Wandel mit einer deutlichen Zunahme der durch Sepsis verursachten Todesfälle zu rechnen. Aktuell existiert keine kausale Therapie der Sepsis [10].

Maligne Tumoren waren im Jahr 2016 mit 8,8 Mio. verstorbenen Patienten die zweithäufigste Todesursache weltweit [11]. Die 5 häufigsten dieser Tumoren werden durch ausgedehnte thorakale oder abdominelle Operationen kurativ behandelt, allerdings kommt es in der Mehrheit der Patienten innerhalb von 5 Jahren zum Rezidiv mit konsekutiv deutlich kompromittierter Lebenserwartung [12]. Neben der operationsbedingten Streuung maligner Zellen wird zunehmend auch die postoperative Immunsuppression für das Auftreten von Metastasen nach onkochirurgischen Operationen verantwortlich gemacht, obwohl der Primarius entfernt wurde [13, 14].

Die postoperative Immunsuppression führt ebenfalls zu einer vermehrten postoperativen Infektionsrate bis hin zur Sepsis [15, 16], die mit einer höheren Krankenhaus- sowie Langzeitletalität assoziiert ist [17]. 2011 traten in Deutschland bei ca. 500.000 Patienten nosokomiale Infektionen auf [18]. Bei einer Letalität von 2,6 % versterben daran jährlich 15.000 Patienten [15, 19]. 57.900 kritisch kranke Patienten pro Jahr auf Intensivstationen entwickeln eine nosokomiale Infektion, die Letalität ist mit 20,9 % bei der Pneumonie am höchsten [20].

Obwohl 70 % aller tödlichen Sepsisverläufe im Status der schweren Immunsuppression versterben, kann auch eine auftretende Hyperinflammation letal enden [2]. Zwar sind diese Verläufe in der modernen Intensivmedizin durch den frühzeitigen Einsatz supportiver Maßnahmen und

antiinfektiver Therapien selten, betreffen jedoch vor allem das toxische Schocksyndrom und die Meningokokkensepsis [2]. Gefürchtet ist ebenfalls das Hyperinflammationssyndrom Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) – auch Makrophagenaktivierungssyndrom – mit einer sehr hohen Letalitätsrate [21].

1.2 Immunfunktion allgemein

Das menschliche Immunsystem als lebenswichtiges Organsystem durchzieht alle Organe zur adäquaten Elimination einer Infektion sowie maligner Zellen. Seine humoralen sowie zellulären Komponenten stehen über ein hoch-komplexes, dynamisches Netzwerk in Verbindung [22]. Eine Immunantwort besteht sowohl aus einer lokalen als auch einer systemischen Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen, die wiederum spezifische Immunzellen aktivieren [1, 23].

Eine Immunantwort auf humoraler Ebene als Reaktion auf eine Infektion oder Verletzung besteht aus einer akuten pro-inflammatorischen Phase, ausgelöst durch Damage-associated molecular pattern molecules (DAMP) – sog. Alarmins – und Pathogen-associated molecular pattern molecules (PAMP), sowie einer folgenden anti-inflammatorischen Phase [24]. Die pro-inflammatorische Immunantwort zur Eradikation von Pathogenen ist gekennzeichnet durch Leukozyten-Aktivierung, Zytokin-Produktion, Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies und Proteasen sowie Aktivierung der Komplementkaskade und der Gerinnung [25]. Insgesamt sind nach einer ausgeprägten Inflammation 80 % der zellulären Signalwege und Funktionen verändert [26]. DAMPs werden nach aseptischen Verletzungen als endogenes Äquivalent zu den bei Infektionen freigesetzten PAMPs aus dem geschädigten Gewebe abgegeben [27]. Beide aktivieren den Pattern Recognition-Rezeptor (PRR) auf Monozyten und Neutrophilen [28], was wiederum zur Aktivierung von NF- κ B, konsekutiv gesteigerter Synthese und Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6 und IL-12 führt und weitere Inflammationsreaktionen mit einer adaptiven Immunzellantwort auslöst [29, 30]. Die pro-inflammatorischen Zytokine sind entscheidend für die Entstehung von Fieber, der Aktivierung von Endothelzellen, der Migration von Leukozyten zum Infektionsort, der Akute-Phase-Reaktion und der Verschiebung der Myelopoese hin zur Leukopoese [31]. Da sowohl DAMPs als auch PAMPs die gleiche Signalkaskade mit dem klinischen Bild eines sog. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) auslösen [32], lässt sich das klinische Bild zwischen Inflammation und Infektion im klinischen Alltag oft schwer unterscheiden [33]. Durch die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine kommt es ebenfalls zur Aktivierung von Mikroglia, da Zytokine an einigen Stellen die Blut-Hirn-Schranke passieren können [34]. Abhängig vom Aktivierungsgrad besitzen Mikroglia sowohl neuroprotektive als auch neurotoxische Effekte [35]. Besonders der Hippokampus exprimiert eine hohe Anzahl an Rezeptoren für pro-

inflammatorische Zytokine [36]. Sowohl in der postoperativen Phase als auch bei kritisch kranken Patienten können deshalb kurz- und langfristige kognitive Einschränkungen auftreten [37, 38].

Zur Organprotektion und Terminierung einer Immunantwort kommt es ebenfalls zur kompensatorischen Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra), IL-10 und Transforming Growth Factor (TGF)- β , deren Plasmaspiegel stetig in Abhängigkeit der Verletzungsschwere ansteigen – dem sog. Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) [26, 33]. IL-10 als stärkstes anti-inflammatorisches Zytokin kann die Monozytenfunktion bis hin zur schweren Immunsuppression inhibieren und ist mit nosokomialen Infektionen assoziiert [39]. Auch IL-6 als primär pro-inflammatorisches Zytokin zeigt eine anti-inflammatorische Wirkung, da es die T-Helferzellen(Th)₁-Differenzierung inhibiert [40]. Immunsuppressive Effekte werden auch durch neuronale und cholinerge anti-inflammatorische Signalwege sowie eine veränderte Funktion der Nebennierenrinde vermittelt [41, 42]. Das Gleichgewicht zwischen Pro- und Anti-Inflammation ist für das Outcome der Patienten entscheidend [42]. Abhängig davon kommt es entweder zur Rückkehr der Immunfunktion zur Baseline oder zum sog. Persistent Inflammation, Immunsuppression and Catabolism-Syndrom (PICS) mit erhöhtem Risiko für Multiorganversagen (MOV), Sepsis und Versterben [43].

Die zelluläre Komponente der Immunreaktion umfasst die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen (APZ), darunter Monozyten, Neutrophile und dendritische Zellen, nach Stimulation durch humorale Faktoren wie Zytokine oder der Komplementkaskade [44]. Werden diese Zellen des angeborenen Immunsystems aktiviert, kommt es zur Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine sowie Mediatoren, die wiederum weitere Immunzellen aktivieren, die Phagozytose verstärken und antigenbeladene dendritische Zellen stimulieren, nachdem sie in Lymphknoten eingewandert sind [1, 45]. Nach Phagozytose von Antigenen werden diese durch APZ mittels Humanem Leukozyten-Antigen DR (HLA-DR) präsentiert. Über den T-Zell-Rezeptor wird so eine T-Zell-Antwort ausgelöst und die Proliferation antigenspezifischer Lymphozyten stimuliert, was letztlich zur Eradikation der Pathogene und Terminierung der Entzündungsreaktion führt [45, 46]. Dieses Zusammenspiel zwischen APZ und T-Zellen, d.h. HLA-DR und T-Zell-Rezeptor, wird auch als ‚Immunologische Synapse‘ bezeichnet und ist zentraler Bestandteil der adaptiven Immunreaktion [2, 23, 44]. Eine Vielzahl der angeborenen Immunzellen wie Neutrophile, Monozyten und dendritische Zellen können Pathogene auch durch Phagozytose eliminieren [47].

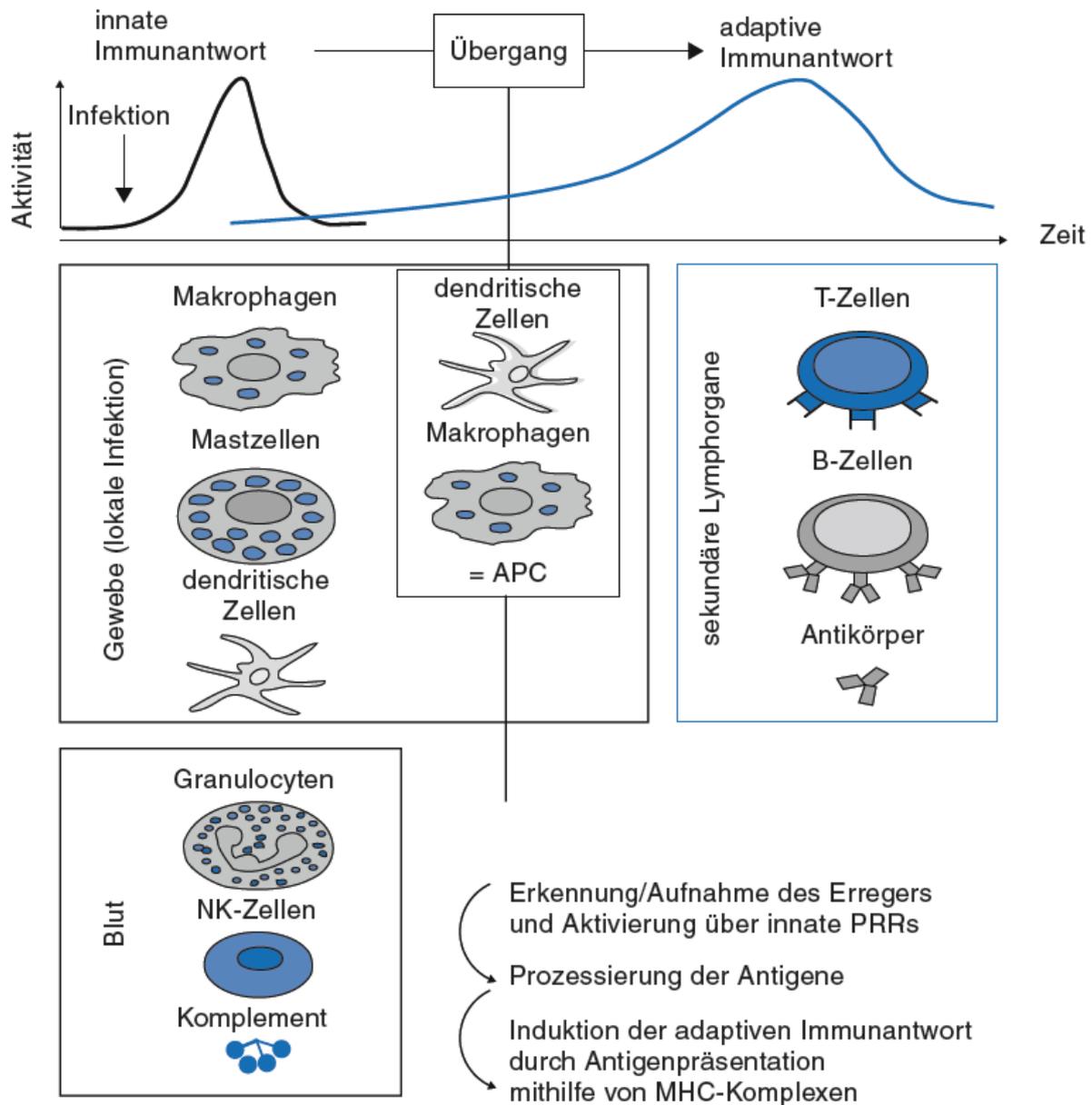


Abbildung 1: Ablauf der zellulären Immunreaktion, entnommen aus Boujard et al. [46]

Natürliche Killerzellen (NK) als Bestandteil des angeborenen Immunsystems spielen bei der Tumor- und Infektionsabwehr durch direkte Zytotoxizität und Produktion pro-inflammatorischer Zytokine wie Interferon (IFN)- γ zur Verstärkung der Immunantwort eine zentrale Rolle [48]. Die Inzidenz und das Überleben maligner Erkrankungen hängen von der tumorösen Infiltration und der Funktion der NK ab [49, 50]. Die Sekretion von IFN- γ steuert die adaptive Immunantwort und korreliert direkt mit dem Tumorstadium und dem Überleben, d.h. eine Einschränkung ist v.a. mit der Entstehung von Metastasen assoziiert [13, 51, 52].

Monozyten sind essenziell für die Erkennung von Pathogenen und die Einleitung einer spezifischen Immunantwort. Eine eingeschränkte Monozytenfunktion ist mit höheren Komplikations- und Sepsisraten assoziiert [53]. Das HLA-DR als Major Histocompatibility Complex (MHC) II-Molekül auf der Oberfläche von Monozyten (mHLA-DR) ist entscheidend für die Antigenpräsentation, die Einleitung einer adaptiven Immunantwort und die Immunkompetenz [45]. Nach ausgeprägter Gewebsverletzung wird die Anzahl der mHLA-DR-Antigene und damit die Fähigkeit zur Antigenpräsentation herunterreguliert, was ebenfalls mit einer Verschiebung der Pro- zur Anti-Inflammation und erhöhter Inzidenz nosokomialer Infektionen assoziiert ist [2, 23, 54]. mHLA-DR wird als übergeordneter funktioneller Marker für die Immunfunktion angesehen und kann zur Prädiktion der Sepsis bei Verbrennungen, Verletzungen, postoperativ und bei intensivstationären Patienten verwendet werden [54-57].

Das erst kürzlich beschriebene Inflammasom auf Makrophagen und Neutrophilen wird ebenfalls als entscheidende Komponente des angeborenen Immunsystems angesehen [58]. Es besteht aus einem Multiprotein-Oligomer von PRRs und Sensoren, die sowohl intra- als auch extrazellulär vorkommen und als Reaktion auf infektiöse Partikel und vom angeborenen Immunsystem freigesetzte Moleküle eine Inflammationsreaktion auslösen. Veränderungen werden mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht [58]. Auch das Fettgewebe wird zunehmend als immunologisches Organ mit einer erhöhten Anzahl an Makrophagen angenommen, weshalb Adipositas mit einer chronischen, niedriggradigen systemischen Entzündungsreaktion assoziiert ist [59, 60].

1.3 Immunfunktion unter Allgemeinanästhesie

Die chirurgische Resektion ist die effektivste Methode zur Entfernung primärer Malignome und Metastasen [61]. Es resultiert der resezierte Tumor, jedoch auch eine erhebliche Gewebs- und Gefäßverletzung, die innerhalb weniger Stunden zu einer ausgeprägten Pro-Inflammation und im weiteren Verlauf durch die ebenfalls ausgelöste Anti-Inflammation zu einer schweren Immunsuppression in Abhängigkeit vom Ausmaß der Operation führt [29, 62]. Durch die bei Operationen ausgelöste vegetative Stressreaktion mit Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und des Sympathikus kommt es zu einer exzessiven Ausschüttung von Zytokinen und Stresshormonen wie Glukokortikoide, Katecholaminen und Prostaglandinen. Diese sowie die traumatisch bedingte Freisetzung von Alarmins führen zu einer ausgeprägten Immunreaktion [11, 63, 64]. Vor allem auch die Verletzung des Peritoneums resultiert in einer deutlichen Inflammation [65]. Es kommt bei gleichzeitigem Abfall der Th₁ und Anstieg der Th₂ zur Verschiebung der Freisetzung der Th₁-Zytokine IL-2, IL-12 und IFN- γ hin zu den Th₂-Zytokinen IL-6, IL-8, IL-10 und TNF- α mit einem Abfall der pro- und Anstieg der anti-inflammatorischen Zytokine [13, 66, 67].

Die Folge ist eine schwere postoperative Immunsuppression vor allem der zellulären Immunreaktion, welche bereits wenige Stunden nach der Operation auftritt, am 3. postoperativen Tag am stärksten ausgeprägt ist und häufig für mehrere Wochen besteht [13, 68, 69]. Damit einhergehend sind ein Funktionsverlust der Monozyten mit Abfall der mHLA-DR-Expression, eine eingeschränkte T-Zell-Immunreaktion durch einen Abfall der CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten sowie eine verminderte Expression des T-Zell-Rezeptors, der Proliferation und IFN- γ -Sekretion [11, 70-72]. Der Abfall des mHLA-DR als Biomarker für die Immunkompetenz korreliert eng mit der postoperativen Komplikationsrate, Sepsis und Letalität [73, 74]. Die Anzahl und Zytotoxizität der NK ist ebenfalls durch einen Abfall der IFN- γ -Sekretion deutlich herabgesetzt [75-77]. Sogar am 28. Tag nach der Operation war die NK-Funktion bei 65,5 % der Patienten noch immer eingeschränkt [77]. Nach Operationen kommt es ebenfalls zu einem Anstieg der myeloiden Suppressorzellen und der regulatorischen T-Zellen, die beide immunsupprimierende Effekte v.a. auf NK aufweisen [77, 78]. Der Funktionsverlust der NK nach Tumor-Operationen ist mit dem gehäuftem Auftreten von Tumor-Rezidiven, Metastasen und einer insgesamt schlechten Prognose assoziiert [11, 79]. Auch eine präoperative Vakzination zur Prognoseverbesserung bei Tumor-Patienten wurde durch die postoperative Immunsuppression komplett inaktiviert [14]. Weiterhin stimulieren die freigesetzten Katecholamine die Tumorzell-Proliferation mittels β -Adrenorezeptor auch direkt [80]. Die Anzahl der Metastasen korreliert direkt mit dem Ausmaß der Operation [13, 81].

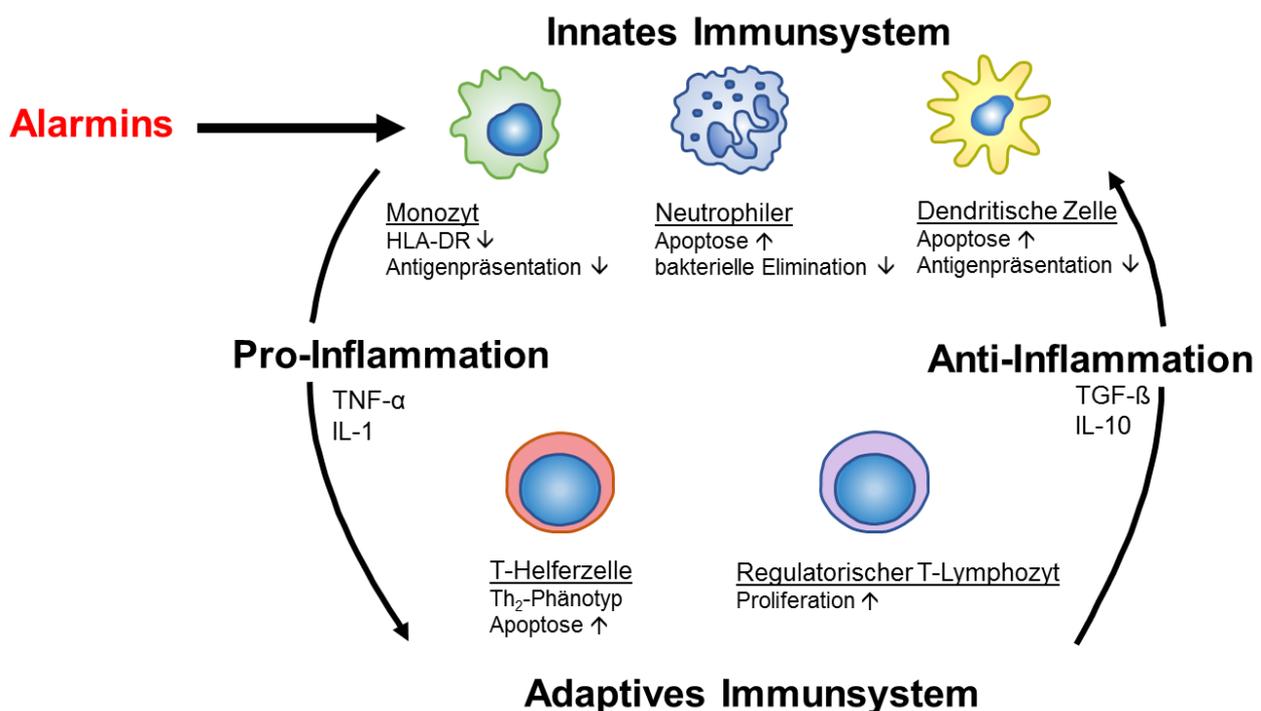


Abbildung 2: Die intraoperative Freisetzung von Alarmins führt durch eine ausgeprägte Anti-Inflammation zur postoperativen Immunsuppression, modifiziert nach Thompson et al. [82]

Durch die Inflammation kommt es zudem zu einer kurzzeitigen Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke mit konsekutiver Neuroinflammation, bei der Mikroglia aktiviert werden und so das Risiko für kurz- und langfristige kognitive Beeinträchtigungen erhöhen [24, 83]. Innerhalb von 12 Stunden sind inflammatorische Zytokine im Liquor nachweisbar [84].

Neben dem chirurgischen Eingriff durch das Gewebstrauma beeinflusst auch die anästhesiologische Narkoseführung die postoperative Immunkompetenz und Überlebensrate [61]. Sowohl Anästhetika als auch Analgetika verringern die Proliferation und Funktion von NK und T-Lymphozyten [85, 86]. Morphin als eines der am häufigsten klinisch genutzten Opiate verringert die zelluläre Toxizität der NK und die Differenzierung der T-Lymphozyten und fördert gleichzeitig die lymphozytäre Apoptose und das Tumorwachstum durch Erhöhung der Angiogenese, Tumorzellmigration und Zellproliferation [11, 61, 76, 87]. Fentanyl und Sufentanil verringern ebenfalls die NK-Zytotoxizität bei gleichzeitiger Erhöhung der regulatorischen T-Lymphozyten und des Metastasenwachstums [88, 89]. Im Gegensatz dazu erhöhen Cyclooxygenase (COX)-2-Hemmer die Zytotoxizität der NK und vermindern die myeloiden Suppressorzellen [90, 91]. Volatile Anästhetika vermindern die NK-Aktivität, induzieren eine Apoptose in B- und T-Lymphozyten und wirken direkt auf Tumorzellen [92, 93]. Sevofluran induziert eine Apoptose von T-Lymphozyten und vermindert die NK. Isofluran vermindert die Aktivität der NK und induziert eine Apoptose der B- und T-Lymphozyten [61]. Xenon als aufgrund seines Nebenwirkungsprofils vielversprechendes volatiles Anästhetikum hatte vergleichbare Effekte wie Sevofluran [94]. Auch Ketamin und Thiopental vermindern die NK-Aktivität und stimulieren das Wachstum von Metastasen [61]. Ketamin induziert zusätzlich die Apoptose von Lymphozyten, inhibiert die Reifung dendritischer Zellen und vermindert die pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α . Thiopental hemmt die Funktion der Neutrophilen, Monozyten und via NF- κ B die Aktivierung von T-Lymphozyten sowie die Freisetzung von IL-2, IL-6, IL-8 und IFN- γ . Midazolam beeinträchtigt die Funktion von Monozyten und Neutrophilen, allerdings nicht die Aktivität von T-Lymphozyten [61]. Im Gegensatz dazu inhibiert Propofol die Angiogenese und das Einwandern von Tumorzellen, induziert deren Apoptose, erhöht die Aktivität der T-Lymphozyten, vermindert pro-inflammatorische Zytokine, aber schwächt jedoch nicht die zelluläre Immunkompetenz [95]. Eine alleinige oder additive Regionalanästhesie vermindert die endokrine Stressreaktion und konsekutive zelluläre Immunsuppression [33].

Weiterhin tragen der intraoperative Blutverlust, Bluttransfusionen, präoperative Nahrungskarenz, Hypotensionen und Hypothermie zur postoperativen Immunsuppression bei [11, 44, 76]. Bluttransfusionen verringern die Funktion der Th und NK und erhöhen ebenfalls das Risiko für Infektionen und Rezidive [96, 97]. Die Lagerungsdauer der Blutprodukte ist dabei mit dem Grad der Immunsuppression assoziiert [98]. 70 % aller onkochirurgischen Patienten entwickeln eine

intraoperative Hypothermie, d.h. eine Kerntemperatur $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ [99]. Intraoperative Hypothermie vermindert die Aktivität der NK und fördert das Tumorstadium [100, 101]. Ebenso wird das Risiko für postoperative Komplikationen und Infektionen erhöht sowie das Überleben bei Tumorkranken vermindert [102]. Eine postoperative Infektion verzögert dabei die Gabe einer adjuvanten Chemotherapie, was das Rezidiv- und Metastasenrisiko weiter erhöht [103].

Insgesamt erhöht die anhaltende postoperative Immunsuppression, bedingt durch chirurgische und anästhesiologische Faktoren, das Risiko für das Auftreten von Tumor-Rezidiven, Metastasen und nosokomialen Infektionen deutlich [11, 77]. Obwohl die Dauer der perioperativen Phase im Verhältnis zur primären Tumorentstehung sehr gering ist, ist sie ganz entscheidend für das Outcome und das Langzeitüberleben der Patienten [11, 61].

1.4 Immunfunktion bei kritisch kranken Patienten

Sowohl Patienten mit Sepsis als auch schwerkranke Patienten nach ausgeprägten Verletzungen, Verbrennungen und Schlaganfällen können eine schwere Immundefunktionsstörung mit konsekutiver Immunsuppression entwickeln, die sowohl Zellen der angeborenen als auch erworbenen Immunabwehr betrifft und wiederum selbst ein Risikofaktor für Sepsis ist [104, 105]. Die 2016 publizierte, neue Sepsis-Leitlinie definiert Sepsis als lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Immunantwort auf eine Infektion [106]. Am Beginn dieser fehlregulierten Immunantwort kommt es durch eine Infektion zur gleichzeitigen Entwicklung von SIRS und CARS [107] mit Fieber, hyperdynamer Kreislaufsituation und Schock [2].

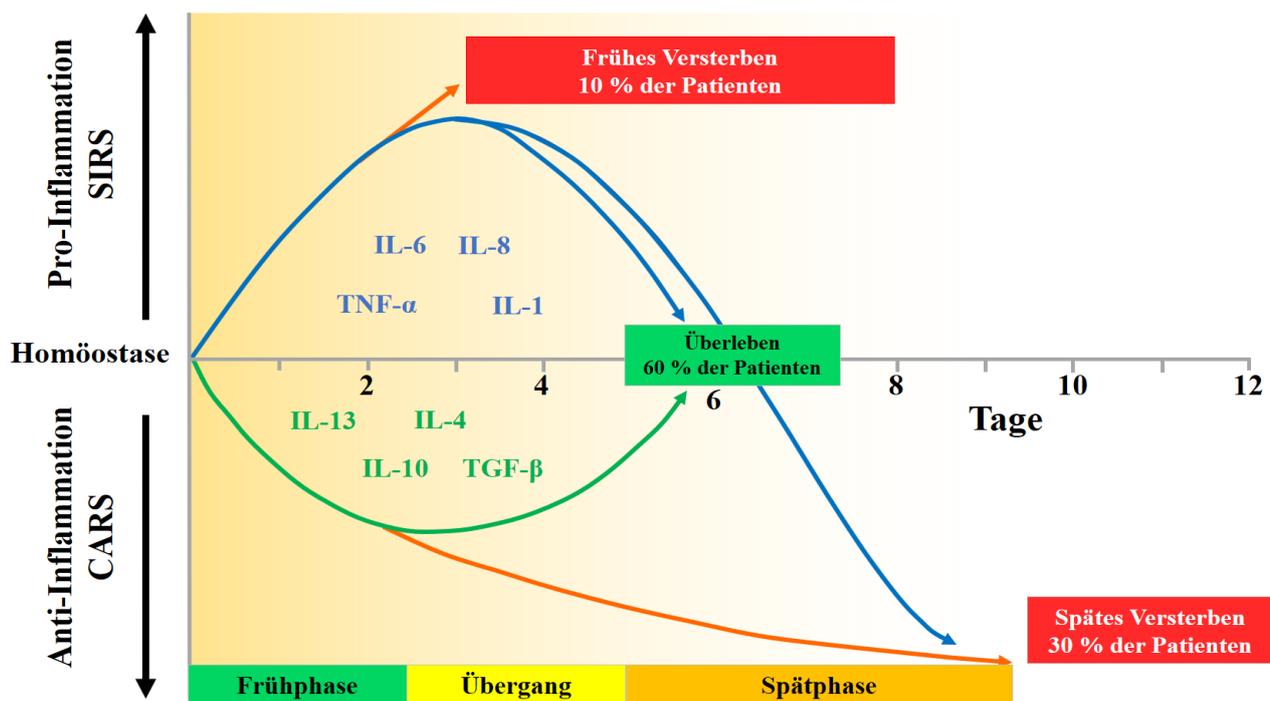


Abbildung 3: Die Immunantwort bei Sepsis, modifiziert nach Keane et al. [10]

Die frühere Theorie einer sequentiellen Abfolge dieser beiden Syndrome wurde durch Zytokin- und Genexpressions-Messungen sowie Bestimmung des Immunstatus‘ wieder verlassen [107]. Die Letalität der frühen Phase wird bestimmt durch Kreislauf- und MOV, ist durch moderne intensivmedizinische Maßnahmen jedoch deutlich reduziert worden [2].

Während einer Sepsis kommt es zum Apoptose-induzierten Abfall von B-Lymphozyten, CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten, NK sowie dendritischen Zellen, wobei sich die Anzahl der regulatorischen T-Lymphozyten nicht verändert und die der myeloiden Suppressorzellen sogar ansteigt [2, 13, 44, 107]. Weiterhin ist die Fähigkeit zur Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine, zur Phagozytose und zur Antigenpräsentation deutlich eingeschränkt [44]. Auch die Th₁- und Th₂-Zytokine sind verringert [107]. Der zur Apoptose führende programmierte Zelltod (PD)-1-Rezeptor auf Immunzellen ist hochreguliert und mit Immundysfunktion und schlechtem Outcome assoziiert [108]. Im Gegensatz zur konsekutiven Immunaktivierung nach nekrotischem Zellzerfall kommt es beim apoptotischen Zelltod der Immunzellen zur Produktion und Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine [109]. Insgesamt entsteht durch die Sepsis ein immunsuppressives Plasmamilieu mit erhöhten Spiegeln von IL-10, IL-33, TGF- β und Prostaglandin (PG)E₂ [107].

Neutrophile setzen weniger IL-1 und IL-8 frei und sind in ihrer Funktion deutlich herabgesetzt [107]. NK sezernieren weniger IFN- γ und sind besonders in der antibakteriellen Abwehr geschwächt [107]. Durch den Funktionsverlust der NK kommt es ebenfalls zur eingeschränkten Abwehr maligner Zellen [13]. Die Funktion der Monozyten, d.h. die Fähigkeit zur Freisetzung von IL-1 α , IL-1 β , IL-6 und TNF- α , ist stark eingeschränkt [107]. mHLA-DR wird in Abhängigkeit des Verletzungs- oder Infektionsausmaßes innerhalb weniger Stunden herunterreguliert und korreliert mit der Immunkompetenz, dem Auftreten nosokomialer Infektionen sowie der Letalität, weshalb es als zuverlässiger Biomarker für die Immunfunktion angesehen wird [104, 107, 109, 110]. Monozyten und dendritische Zellen verlieren dadurch ihre Fähigkeit, Antigene zu präsentieren [2]. Verstorbene Patienten wiesen die niedrigsten Werte bzw. die fehlende Erholung von mHLA-DR auf [107].

Der weitere Verlauf der Sepsis führt entweder zur Terminierung der Infektion mit Wiederherstellung der Immunhomöostase oder durch Fortbestehen des CARS zur schweren Immunsuppression, die entscheidend das Outcome der Patienten bestimmt [2, 10, 24, 107]. Es kann die mehrfache Organdysfunktion auftreten, darunter der Lunge (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)), der Niere (akute Niereninsuffizienz), des zentralen Nervensystems (Delir, schwere Bewusstseinsstörungen, septische Enzephalopathie), der Leber (akute Leberinsuffizienz), des Herzkreislauf- (Schock, septische Kardiomyopathie) und des Gerinnungssystems (disseminierte intravasale Koagulopathie) [10, 109]. Von der Immunsuppression sind nicht nur Immunzellen selbst betroffen, sondern auch Hepatozyten, Zellen von Milz und Lunge sowie des zentralen

Nervensystems [111, 112]. In der Phase der schweren Immunsuppression kommt es gehäuft zur viralen Reaktivierung von Zytomegalievirus (CMV), Herpes-Simplex-Virus (HSV) bzw. Epstein-Barr-Virus (EBV) sowie zu opportunistischen Infektionen, die durch avirulente Erreger wie Enterokokken, Acinetobakter, Stenotrophomonas und Candida entstehen [4, 113-115].

Eine sehr schwere Komplikation der Sepsis ist die sekundäre Form der HLH. Dieses Hyperinflammationssyndrom entsteht durch eine erworbene Fehlfunktion der NK oder zytotoxischen T-Lymphozyten mit exzessiver Freisetzung von Zytokinen, dem sog. Zytokinsturm. Es kommt zu progressivem Fieber, Hepatosplenomegalie, Leberinsuffizienz, Panzytopenie und Hyperferritinämie mit konsekutivem MOV [21, 116]. Das klinische Bild ist der Sepsis sehr ähnlich, weshalb die Erkennung oft erschwert ist [117]. Die Letalität ist mit 68 % sehr hoch [118].

Sepsispatienten versterben in den häufigsten Fällen einige Wochen nach dem Auftreten der schweren Immunsuppression, durch die sie nosokomiale Infektionen entwickeln oder trotz Breitspektrum-Antibiotika und Fokussanierungen eine bestehende Infektion nicht terminieren können [2, 109]. Über 80 % der verstorbenen Sepsispatienten zeigten unsanierte Infektionsherde trotz antiinfektiver Therapien [119]. Die Sepsis-induzierte Immunsuppression wird für die Mehrheit aller durch Sepsis bedingten Todesfälle verantwortlich gemacht, die auch erst Jahre nach der Krankenhausentlassung auftreten können [109, 110].

1.5 Zielsetzungen der Veröffentlichungen

Neben kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen zählen postoperative Patienten während einer schweren Immunsuppression ebenfalls zu den kritisch kranken Patienten. Zur Verbesserung des Outcomes dieser Patienten ist es entscheidend, Einflussfaktoren zu kennen und damit die Patienten bestmöglich zu behandeln. Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeiten dieser Habilitationsschrift ist die Analyse ausgewählter Einflussfaktoren auf die Immunfunktion, um diese im klinischen Alltag durch geeignete Maßnahmen gezielt behandeln zu können und so das Outcome zu verbessern.

Um die postoperative Immunsuppression genauer zu verstehen, bedurfte es zunächst der separaten Analyse der angeborenen und erworbenen Immunfunktion postoperativ. Die Zielsetzung der ersten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel „*Innate immunity recovers earlier than acquired immunity during severe postoperative immunosuppression*“ (siehe Abschnitt 2.1) war deshalb die Untersuchung von Unterschieden zwischen angeborener und erworbener Immunfunktion während einer postoperativen Immunsuppression.

Zur Untersuchung der Immunfunktion in der perioperativen Phase musste als Nächstes geklärt werden, ob es Unterschiede im Hinblick auf epidemiologische Einflüsse gibt. Daher war die Zielsetzung der zweiten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel „*Smoking*,

Gender, and Overweight Are Important Influencing Factors on Monocytic HLA-DR before and after Major Cancer Surgery“ (siehe Abschnitt 2.2) die Untersuchung des Einflusses epidemiologischer Faktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Diabetes und Rauchen auf die Immunfunktion präoperativ und im postoperativen Verlauf.

Neben den epidemiologischen Einflussfaktoren wurden im nächsten Schritt auch intraoperative Einflussfaktoren analysiert. Zielsetzung der dritten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel ***„Severe perioperative hyperglycemia attenuates postoperative monocytic function, basophil count and T cell activation“*** (siehe Abschnitt 2.3) war deshalb der Einfluss von intraoperativer Hyperglykämie auf die postoperative Immunfunktion.

Im Rahmen der nächsten Untersuchung wollten wir herausfinden, inwieweit sich die postoperative Immunfunktion durch eine Immunstimulation positiv beeinflussen lässt. In der vierten in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel ***„Influence of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor or Influenza Vaccination on HLA-DR, Infection and Delirium Days in Immunosuppressed Surgical Patients: Double Blind, Randomised Controlled Trial“*** (siehe Abschnitt 2.4) führten wir deshalb eine dreiarmlige, randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) durch. mHLA-DR-gesteuert wurden die Patienten an maximal drei postoperativen Tagen mittels Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) oder Influenza-Vakzination Placebo-kontrolliert immunstimuliert und hinsichtlich der Immunfunktion und Komplikationen untersucht.

Da neben der Immunsuppression die Letalität auch von einer Hyperinflammation bestimmt wird, untersuchten wir in der fünften in dieser Arbeit zusammengefassten Publikation mit dem Titel ***„Hemophagocytic Lymphohistocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units“*** (siehe Abschnitt 2.5) das Hyperinflammationssyndrom HLH auf Intensivstationen. Zielstellung der retrospektiven Studie war die Inzidenz der HLH auf Intensivstationen, die Nichterkennensrate sowie die Prognose der Patienten.

2. Zusammenfassung der Ergebnisse eigener Arbeiten

2.1 Untersuchung der postoperativen Immunfunktion

Die postoperative Immunfunktion ist gekennzeichnet von einer ausgeprägten Immunsuppression [2]. Während die humorale Immunfunktion überwiegend intakt bleibt, ist dabei die zelluläre Immunantwort meist für mehrere Tage supprimiert [120]. Zum Verständnis der postoperativen Immundysfunktion ist jedoch auch die weitere Unterscheidung zwischen angeborener und erworbener Immunfunktion nötig, die bisher noch nicht untersucht war. Im Rahmen dieser Studie analysierten wir die Wiederherstellung der zellulären Immunfunktion zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem während einer postoperativen Immunsuppression.

Innate immunity recovers earlier than acquired immunity during severe postoperative immunosuppression

Lachmann G, von Haefen C, Kurth J, Yuerek F, Spies C

Int J Med Sci. 2018 Jan 1;15(1):1-9.

<https://doi.org/10.7150/ijms.21433>

Es wurden 10 Patienten nach elektiver Pankreas- oder Ösophagusresektion untersucht, bei denen präoperativ sowie täglich bis zum 5. postoperativen Tag jeweils morgens eine Blutentnahme zur Bestimmung der Immunzellen sowie deren Funktion stattfand. Als Ergebnis sahen wir bis zum 5. postoperativen Tag eine schnellere Erholung der Immunzellen des angeborenen im Vergleich zu den Zellen des erworbenen Immunsystems. Am 2. postoperativen Tag erholten sich bereits die Eosinophilen, am 3. postoperativen Tag die Neutrophilen und am 5. postoperativen Tag die Monozytenfunktion, d.h. mHLA-DR und die Freisetzung von TNF- α und IL-10 nach entsprechender Stimulation *ex vivo*. Die Zellen des erworbenen Immunsystems sowie deren Funktion konnten bis zum 5. postoperativen Tag nicht wiederhergestellt werden. Maßgeblich an der Wiederherstellung der postoperativen Immunfunktion beteiligt sind damit die Zellen der angeborenen Immunfunktion. Die Zellen der erworbenen Immunfunktion tragen somit entscheidend zur postoperativen Immunsuppression bei. Zu beachten ist deshalb, dass eine Erholung von mHLA-DR nicht mit der vollständigen Wiederherstellung der Immunfunktion gleichzusetzen ist.

Nach der Analyse der verschiedenen Immunzellen sowie deren Funktion sollten im nächsten Schritt Einflussfaktoren auf die postoperative Immunfunktion untersucht werden.

2.2 Untersuchung epidemiologischer Einflussfaktoren

Generell können hohes Alter [121], Adipositas [122], Diabetes [123] und Rauchen [124] die Immunfunktion nachhaltig beeinträchtigen. Ein chirurgischer Eingriff stellt allerdings einen besonderen Risikofaktor für eine beeinträchtigte Immunkompetenz im Sinne einer postoperativen Immunsuppression dar. In dieser Studie wurde deshalb der Einfluss von Alter, Übergewicht, Diabetes, Rauchen und Geschlecht auf die mHLA-DR-Expression im perioperativen Setting untersucht.

Smoking, Gender, and Overweight Are Important Influencing Factors on Monocytic HLA-DR before and after Major Cancer Surgery

Lachmann G, von Haefen C, Kurth J, Yuerek F, Wernecke KD, Spies C

Biomed Res Int. 2017;2017:5216562.

<https://doi.org/10.1155/2017/5216562>

Dabei wurden 20 Patienten nach elektiver Pankreas- oder Ösophagusresektion untersucht, bei denen präoperativ sowie täglich bis zum 5. postoperativen Tag jeweils morgens eine Blutentnahme zur Bestimmung der mHLA-DR-Expression als Marker der Immunfunktion stattfand. Wir sahen dabei eine geringere präoperative Immunfunktion bei Rauchern und ebenso einen Trend zur verminderten Immunfunktion am 5. postoperativen Tag. Männliche Patienten hatten am 3. und 5. postoperativen Tag eine geringere Immunkompetenz im Vergleich zu Frauen. Übergewichtige Patienten zeigten eine geringere Immunkompetenz am 3. und 4. postoperativen Tag. Rauchen, Geschlecht und Übergewicht sind somit wichtige epidemiologische Einflussfaktoren auf die prä- bzw. postoperative Immunfunktion. Das generell schlechtere postoperative Outcome von Rauchern und übergewichtigen Patienten wäre dabei zumindest teilweise erklärbar. Rauchen und Übergewicht stellen damit beeinflussbare Risikofaktoren dar, mit deren Vermeidung ein positiver Einfluss auf die prä- bzw. postoperative Immunfunktion genommen werden kann.

Neben den epidemiologischen Einflussfaktoren sollten in der nächsten Arbeit auch intraoperative Einflussfaktoren untersucht werden.

2.3 Untersuchung intraoperativer metabolischer Einflussfaktoren

Der intraoperative Verlauf beeinflusst in hohem Maß die postoperative Immunfunktion und damit das Outcome der Patienten. Zur Verbesserung des Outcomes ist es wichtig, alle beeinflussbaren Faktoren zu kennen. Diabetes mit assoziierten hohen Blutglukosespiegeln kann die Immunfunktion langfristig beeinträchtigen, jedoch trat dieser Effekt auch nach kurzfristigen Hyperglykämien auf [125, 126]. Für den intraoperativen Verlauf war der Effekt jedoch unklar. Die vorliegende Studie untersuchte deshalb den Einfluss intraoperativer Hyperglykämie auf die postoperative Immunfunktion.

Severe perioperative hyperglycemia attenuates postoperative monocytic function, basophil count and T cell activation

Lachmann G, von Haefen C, Wollersheim T, Spies C

Minerva Anesthesiol 2017;83:921-9.

<https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.11638-X>

32 Patienten wurden nach elektiver Pankreas- oder Ösophagusresektion untersucht, bei denen präoperativ sowie am 1. postoperativen Tag jeweils morgens eine Blutentnahme zur Bestimmung der Immunzellen sowie der Monozyten- und T-Lymphozyten-Funktion stattfand. Intraoperativ wurden die Blutglukosespiegel stündlich gemessen. Es zeigten sich bereits präoperativ eine erhöhte CD4⁺/CD8⁺-Ratio, Anzahl von CD4⁺-Zellen sowie Freisetzung von IFN- γ und TNF- α nach T-Lymphozyten-Stimulation *ex vivo* bei Patienten mit intraoperativer Hyperglykämie, d.h. mind. eine Glukosemessung ≥ 180 mg/dL. Postoperativ sahen wir bei diesen Patienten eine verminderte Anzahl von Basophilen und HLA-DR-exprimierenden CD8⁺-T-Lymphozyten, einen stärkeren Abfall von IFN- γ und TNF- α nach T-Lymphozyten-Stimulation *ex vivo* sowie einen Trend zu stärker supprimierter IL-10-Freisetzung nach Stimulation von Vollblut mit Lipopolysaccharid (LPS) *ex vivo*. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine intraoperative Hyperglykämie zu einer stärkeren postoperativen Immunsuppression führt und somit einen beeinflussbaren Faktor der postoperativen Immunfunktion darstellt. Zur Verbesserung der postoperativen Immunkompetenz sollten intraoperative Hyperglykämien deshalb durch gezielte Überwachung und frühzeitige Therapie vermieden werden.

Neben den bisher untersuchten epidemiologischen und intraoperativen Faktoren könnte eine postoperative Immunstimulation die Immunfunktion verbessern, was im nächsten Schritt untersucht wurde.

2.4 Effekt einer postoperativen Immunstimulation

Eine schwere postoperative Immunsuppression ist mit einer schlechten Prognose des Patienten assoziiert [2]. Zur Verbesserung dieser ist die schnellstmögliche Erholung der Immunfunktion von entscheidender Bedeutung. Für Intensivpatienten konnte bereits gezeigt werden, dass die Immunfunktion bei schwerer Immunsuppression durch eine Stimulation mittels GM-CSF wiederhergestellt werden kann [127]. Für den perioperativen Verlauf war das jedoch noch nicht untersucht. Im Rahmen dieser Studie analysierten wir deshalb den Effekt einer postoperativen Immunstimulation mittels GM-CSF oder Influenza-Vakzination bei Patienten mit schwerer postoperativer Immunsuppression auf die Immunfunktion und postoperative Komplikationen.

Influence of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor or Influenza Vaccination on HLA-DR, Infection and Delirium Days in Immunosuppressed Surgical Patients: Double Blind, Randomised Controlled Trial

Spies C, Luetz A, Lachmann G, Renius M, von Haefen C, Wernecke KD, Bahra M, Schiemann A, Paupers M, Meisel C

PLoS One. 2015 Dec 7;10(12):e0144003.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144003>

Im Rahmen einer randomisiert-kontrollierten Pilotstudie wurden 61 postoperativ immunsupprimierte Patienten, d.h. mHLA-DR am 1. postoperativen Tag < 10.000 Antigene/Monozyt, nach elektiver Pankreas- oder Ösophagusresektion maximal bis zum 4. postoperativen Tag Placebo-kontrolliert mittels GM-CSF oder Influenza-Vakzination immunstimuliert. mHLA-DR zur Quantifizierung der Immunfunktion wurde dabei täglich bis zum 5. postoperativen Tag bestimmt. Patienten wurden bis zum 9. postoperativen Tag täglich auf Infektionen und das Vorhandensein eines Delirs untersucht.

Durch die postoperative Gabe von GM-CSF konnten wir dabei die mHLA-DR-Expression und somit die Immunkompetenz wiederherstellen. Außerdem war die Dauer einer stattgehabten Infektion in der GM-CSF-Gruppe im Vergleich zu Placebo geringer. Hinsichtlich des Effekts auf die Letalität lässt sich bei der kleinen Kohorte leider keine Aussage treffen. Die Influenza-Vakzination hatte keinen Einfluss auf die postoperative Immunfunktion, erhöhte jedoch die Dauer eines Delirs. Wir konnten damit erstmalig zeigen, dass Patienten mit postoperativer Immunsuppression von einer postoperativen Immunstimulation mittels GM-CSF profitieren können. Sie stellt damit einen weiteren Faktor dar, mit der die postoperative Immunfunktion und damit die Prognose verbessert werden kann.

Neben der bisher untersuchten Immunsuppression bei kritisch kranken Patienten sollte im nächsten Schritt auch eine Hyperinflammation hinsichtlich der Inzidenz und Prognose untersucht werden.

Erklärung: Daten dieser Studie wurden ebenfalls in der Dissertation "Einfluss einer postoperativen Stimulation durch GM-CSF oder Mutagrip auf die Infektparameter Temperatur, Leukozyten, CRP, PCT und IL-6" (Autor: Gunnar Lachmann) verwendet. Die Ergebnisse der Publikation, auf die sich die vorliegende Habilitationsschrift bezieht, unterscheiden sich jedoch grundlegend von der Dissertation.

2.5 Untersuchung der Hämophagozytischen Lymphohistiozytose

Neben einer schweren Immunsuppression ist ebenfalls eine Hyperinflammation prognoserelevant [2]. Diese Hyperinflammation kann im Rahmen des Hyperinflammationssyndroms HLH auftreten. Dabei kommt es durch eine erworbene Fehlfunktion von NK oder zytotoxischer T-Lymphozyten zu einem Zytokinsturm mit konsekutivem MOV und Hämophagozytose [21]. Da das klinische Bild dem der Sepsis sehr ähnlich ist, wird davon ausgegangen, dass die HLH häufig nicht diagnostiziert wird [117]. Eine frühe Diagnose ist jedoch für das Überleben ganz entscheidend. Im Rahmen dieser Studie untersuchten wir die HLH auf Intensivstationen, um die Inzidenz, die Rate unerkannter Fälle und die Letalität zu ermitteln.

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units

Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P

Shock. 2018 Aug;50(2):149-155.

<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001048>

Wir untersuchten retrospektiv alle Patienten unserer anästhesiologischen Intensivstationen, bei denen zwischen 2006 und 2013 mindestens eine Plasma-Ferritinmessung vorlag. Insgesamt wurden 244 Patienten mit Hyperferritinämie ≥ 500 mg/L in die Studie eingeschlossen. Die HLH wurde anhand der empfohlenen HLH-2004-Kriterien [128] und eines Expertenreviews retrospektiv diagnostiziert. Als Ergebnis zeigte sich eine Inzidenz von 9 von 244 Patienten (3,7 %), die eine HLH entwickelten. Sieben dieser 9 Patienten wurden nicht diagnostiziert (77,8 %), wobei 4 von 9 Patienten verstarben (44,4 %). Die HLH ist damit ein sehr häufig unerkanntes Hyperinflammationssyndrom auf Intensivstationen, das eine höhere Letalitätsrate als die Sepsis aufweist. Somit ist neben einer Immunsuppression auch ein Hyperinflammationssyndrom prognoserelevant. Neben den in dieser Schrift gezeigten Einflussfaktoren auf die Immunsuppression sollte gleichzeitig bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen immer auch ein Hyperinflammationssyndrom in Betracht gezogen werden, das das Überleben der Patienten ebenfalls entscheidend beeinflusst.

3. Diskussion

3.1 Bedeutung der Immunfunktion im anästhesiologischen Kontext

Zur bestmöglichen prä-, intra- und postoperativen Versorgung der Patienten, insbesondere auch in der Intensivmedizin, ist die Kenntnis der Immunfunktion und deren Einflussfaktoren unerlässlich. Unabhängig vom chirurgischen Eingriff beeinflusst der anästhesiologische Verlauf v.a. durch Anästhetika und Analgetika die Immunkompetenz [33]. Perioperativ sowie bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen kommt es regelhaft zur Immundysfunktion im Sinne eines Organ- bzw. Multiorganversagens, die das Risiko für Infektionen, Metastasen und Tumorrezidive sowie die Letalität deutlich erhöht [61, 129]. Diese Immundysfunktion kann jeder Patient mit zuvor suffizienter Immunfunktion entwickeln und selbst nach Krankenhausentlassung langfristig bestehen bleiben [2, 130].

Von der Immunsuppression sind vor allem Monozyten, NK und Lymphozyten betroffen [2]. Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass sich die angeborenen Immunzellen nach einer ausgeprägten postoperativen Immunsuppression schneller erholen als die Zellen des erworbenen Immunsystems: Die Monozytenfunktion erholte sich am 5. postoperativen Tag, während die NK und Lymphozyten supprimiert blieben. Für eine adäquate Immunreaktion ist das Zusammenspiel zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem von Bedeutung [45]. Besonders die Funktion der NK ist nach Tumoroperationen für das Outcome entscheidend [45]. Unsere Arbeit deutet darauf hin, dass Immunzellen von einer Immundysfunktion in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sind. Weiterhin kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine wiederhergestellte Monozytenfunktion, insbesondere mHLA-DR-Expression, mit dem Wiedererlangen der Immunhomöostase gleichgesetzt werden kann.

In den letzten Jahren erfolgte ein Paradigmenwechsel hin zum Erkennen, dass die schwere Immunsuppression eine entscheidende Immundysfunktion darstellt und sowohl perioperativ als auch bei kritisch kranken Patienten zu hoher Morbidität und Letalität führen kann [2, 109]. Obwohl der Primarius durch den operativen Eingriff entfernt wird, steht dieser im Verdacht, durch die postoperative Immunsuppression das Risiko für Rezidive und Metastasen zu erhöhen, was das primäre, überlebensverlängernde Ziel der Operation gefährdet [61]. Durch den demografischen Wandel – über 60 % der Sepsispatienten sind bereits über 65 Jahre alt [9] – mit zunehmender Immunoseneszenz und steigender Anzahl relevanter Begleiterkrankungen wird sich die Inzidenz und Letalität der Sepsis infolge einer schweren Immunsuppression weiter erhöhen. Es ist davon auszugehen, dass neue antiinfektive Therapiemöglichkeiten nur in geringem Maß die Letalität der Sepsis senken, da diese die eigentliche Immunsuppression als Ursache nicht kausal behandeln [2].

Da bisher keine Therapiemöglichkeiten der Immundysfunktion existieren, ist die Aufrechterhaltung der Immunhomöostase von entscheidender Bedeutung, die durch den anästhesiologischen und intensivmedizinischen Verlauf sowohl positiv als auch negativ beeinflusst werden kann [61].

Da kein klinisches Zeichen die Immundysfunktion zeigt, wird sie häufig nicht diagnostiziert und kann deshalb nur anhand von Biomarkern bestimmt werden [44, 104]. mHLA-DR ist ein verlässlicher Biomarker für die Immunfunktion, der allerdings aufgrund sehr aufwendiger Messungen bisher nicht in der klinischen Routine etabliert ist [104, 110]. Vielversprechend erscheint in diesem Zusammenhang die Entwicklung eines Durchflusszytometers für die bettseitige Bestimmung von mHLA-DR zur Erkennung, Verlaufsbeurteilung und Therapie der Immundysfunktion als eigenständige Organdysfunktion [44, 104].

Obwohl die wenigsten Patienten aufgrund moderner intensivmedizinischer Maßnahmen an einer Hyperinflammation versterben, weisen Hyperinflammationssyndrome eine sehr hohe Letalität auf [10, 118]. In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass die HLH in 78 % aller Fälle durch die Ähnlichkeit zur Sepsis nicht erkannt wird und deshalb häufiger auftritt, als bisher angenommen. Von 244 Patienten mit Ferritinbestimmung während der Intensivtherapie entwickelten 9 eine HLH, was einer Inzidenz von 3,7 % entspricht. Außerdem war die Letalität mit 44,4 % deutlich höher als bei Sepsispatienten. Die HLH kann sich zudem auch während einer Sepsis, vor allem während einer schweren Immunsuppression entwickeln. Die frühzeitige Diagnose und Therapie ist von enormer Bedeutung für das Überleben der Patienten [21].

3.2 Einflussfaktoren auf die Immunfunktion

Die Immunhomöostase lässt sich durch verschiedene Faktoren perioperativ und intensivmedizinisch beeinflussen [61]. Aufgrund des schlechten Outcomes einer Immundysfunktion ist es wichtig, diese Faktoren zu kennen und die Patienten bestmöglich zu versorgen [2]. Im Rahmen dieser Arbeit fanden wir heraus, dass Raucher bereits präoperativ eine eingeschränkte Immunfunktion im Vergleich zu Nichtrauchern aufweisen. Die Erholung einer schweren Immunsuppression war ebenfalls verzögert. Weiterhin wiesen übergewichtige Patienten eine verzögerte Wiederherstellung der Immunfunktion im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten auf. Diese Faktoren lassen sich durch das ärztliche Handeln nicht direkt beeinflussen, zeigen jedoch eine Abhängigkeit der Immunfunktion vom Lebensstil der Patienten. Der intraoperative Glukosemetabolismus ist jedoch ein beeinflussbarer Faktor: Wir konnten zeigen, dass eine schwere intraoperative Hyperglykämie zu einer ausgeprägteren postoperativen Immunsuppression im Vergleich zur Normoglykämie und leichten Hyperglykämie führt. Bereits ein einziger Glukosewert von mindestens 180 mg/dL bei

stündlicher Messung beeinflusst die Immunfunktion, weshalb schwere Hyperglykämien durch gezielte Messung und bedarfsgerechte Therapie unbedingt vermieden werden sollten.

Das Anästhesieverfahren beeinflusst ebenfalls die Immunfunktion. Weniger Infektionen treten nach Spinalanästhesie im Vergleich zur Allgemeinanästhesie auf [131]. Eine kombinierte Epidural- und Allgemeinanästhesie zeigt Vorteile verglichen mit alleiniger Allgemeinanästhesie im Hinblick auf die postoperative Immunsuppression [132, 133]. Propofol und Regionalanästhesien vermindern im Vergleich zu volatilen Anästhetika und Opioiden neben der postoperativen Immunsuppression auch direkt die Angiogenese der Tumorzellen [61, 95]. Bezogen auf den operativen Eingriff spielt die chirurgische Technik ebenfalls eine Rolle: Der Vergleich zwischen minimalinvasiven und offenen Techniken zeigt eine Überlegenheit der minimalinvasiven Technik in der Stressantwort, zellulären Immunantwort und Wiederherstellung der Immunfunktion [76]. Der zur Immunsuppression beitragende Blutverlust kann durch moderne chirurgische Verfahren minimiert werden: Nur 6-10 % der fortgeschrittenen Tumorpatienten erleiden intraoperativ einen signifikanten Blutverlust [134].

Weitere Studien fanden einen Einfluss durch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) und Lidocain: Die präoperative Gabe von NSAID erhöht die Infiltration von aktivierten Immunzellen in das Tumorgewebe [135], während Lidocain die Aktivität der NK verbessert [136]. Das NSAID Ketolorac ist mit einer fünffachen Reduktion der Tumorrezidivrate 5 Jahre nach Resektion von Mamma-Karzinomen assoziiert [137]. COX-2-Inhibitoren reduzieren das Risiko für Mamma- und kolorektale Karzinome [138, 139]. Propranolol und Etodolac wurden perioperativ zur Abschwächung der freigesetzten Katecholamine und PG getestet, deren Wirkung auf das Transkriptom der Tumorzellen nachgewiesen werden konnte [140, 141]. Die anti-inflammatorischen Effekte dieser Medikamente während der Operation führen möglicherweise zu einer Hemmung der direkten pro-inflammatorischen Effekte auf Tumorzellausbreitung und Angiogenese [61].

Die optimale Allgemeinanästhesie zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist hinsichtlich der Immunfunktion die Propofol-Anästhesie ohne volatile Anästhetika sowie die Gabe von COX-2-Antagonisten in Kombination mit einer Epiduralanästhesie, sofern es die OP-Indikation zulässt [76]. Weiterhin sollten die Patienten durch die immunsupprimierenden Effekte normotherm und normoglykäm gehalten werden, Bluttransfusionen restriktiv erfolgen und präoperative Anämien sowie prolongierte Nüchternheit vermieden werden [11, 44, 76]. Obwohl zumindest die letztgenannten Faktoren bei intensivmedizinischen Patienten bezüglich der Immunfunktion wenig untersucht sind, scheint die Empfehlung für diese Patienten ebenfalls sinnvoll. Bezüglich der sedierenden Medikamente sind α_2 -Agonisten hinsichtlich der Immunfunktion bei intensivmedizinischen Patienten anderen Sedativa wie Propofol, Benzodiazepinen und Opioiden klar überlegen [142]. Auch eine Immunadsorption konnte bei diesen Patienten die Immundysfunktion vermindern [143].

3.3 Immunstimulation als therapeutischer Ansatz

Der Forschungsfokus der letzten Jahrzehnte lag bei der Suppression der Pro-Inflammation [2]: Über 40 RCTs (z.B. Toll-like-Rezeptor (TLR)-Antagonisten, Kortikosteroide, Anti-Zytokine wie anti-TNF- α , IL-1Ra) blieben in nichtselektierten Patientengruppen erfolglos [10, 44]. Kortikosteroide führen sogar zu einer stärkeren Immunsuppression und höheren Letalität [10]. Aufgrund dieser Studien erfolgte in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel hin zur Immunsuppression als Ursache der hohen Sepsisletalität und der Erkenntnis, dass nur bestimmte Patientengruppen von Immuntherapeutika profitieren [109]. Ein Beispiel dafür ist Anakinra bei Patienten mit Zeichen der Hyperinflammation [144]. Aus diesem Grund wurden verschiedene Möglichkeiten der Immunstimulation in kleineren Studien bei immunsupprimierten Patienten getestet, um die Immunhomöostase wiederherzustellen [109]. Die vielversprechendsten Immuntherapeutika sind bisher GM-CSF, IFN- γ , IL-7 und PD-1-Inhibitoren, wobei GM-CSF und IFN- γ am besten untersucht sind [44].

Für GM-CSF wurde in RCTs gezeigt, dass die Therapie bei immunsupprimierten Sepsispatienten die Infektionsrate reduziert [145, 146], die Monozytenfunktion erhöht [127, 146-148] sowie den Gasaustausch verbessert [127, 146, 149]. Meisel et al. konnten die Beatmungszeit und die Behandlungsdauer reduzieren [127]. Bei Schlaganfall-Patienten verbessert GM-CSF die Immunfunktion der Lunge und das Langzeitoutcome [150]. In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass auch die postoperative GM-CSF-Gabe bei immunsupprimierten Patienten sicher war, die Monozytenfunktion verbessert und die Dauer der Infektion reduziert. GM-CSF erscheint damit bei einer Immunsuppression in der postoperativen Phase und bei kritisch kranken Patienten eine erfolgsversprechende Therapieoption, deren Effekt jedoch in großen multizentrischen RCTs noch gezeigt werden muss.

Für IFN- γ existiert bisher keine RCT bei intensivstationären Patienten [151]. Dennoch konnte IFN- γ die Monozytenfunktion während einer Sepsis wiederherstellen [152-154]. Inhalatives IFN- γ führte zur Erholung der Funktion der Alveolarmakrophagen und verringerte die Inzidenz von beatmungsassoziierter Pneumonie [155]. Außerdem wurden die Immunfunktion und das Outcome bei invasiven Pilzinfektionen verbessert [153].

Die Kombination von PD-1-Inhibitoren (sog. Immun-Checkpoint-Inhibitoren) und PG-Antagonisten konnte die postoperative Funktion der T-Lymphozyten komplett wiederherstellen und die Immunabwehr deutlich stärken [156]. Nach postoperativer, neoadjuvanter Behandlung mittels Nivolumab erhöhte sich die Anzahl an peripheren und tumorinfiltrierenden T-Lymphozyten [157]. Die Monozytenfunktion und das Überleben wurden durch PD-1-Inhibitoren im Mausmodell ebenfalls verbessert [158]. Da bei der Sepsis das PD-1-System hochreguliert ist, verstärkt dessen

Hemmung die Immunantwort und die Funktion der T-Lymphozyten [108, 112]. Bisher gibt es allerdings keine RCT, die die PD-1-Inhibition während einer Sepsis untersucht.

Eine weitere RCT konnte mittels IL-7 die Funktion und Proliferation von Lymphozyten wiederherstellen, die bei der Sepsis hochgradig vermindert sind [2, 159, 160]. IL-7 wirkt anti-apoptotisch und verstärkt dadurch die Lymphozyten-Funktion [160]. Es wird als eines der vielversprechendsten Immunstimulatoren während einer Sepsis-induzierten Immunsuppression angesehen [2, 151].

Die präoperative Gabe von IFN- α [161] bzw. IL-2 [162-164] zeigte weniger Suppression der NK und der T-Lymphozyten bei gleichzeitig verbessertem Outcome [164, 165]. IL-2 zeigte signifikant weniger Rezidive nach 4,5 Jahren [164] sowie ein längeres progressionsfreies Überleben [162, 165]. IL-15 verhinderte die Apoptose von CD8⁺-T-Lymphozyten, NK sowie dendritischen Zellen und verbesserte das Überleben im Sepsis-Mausmodell [166].

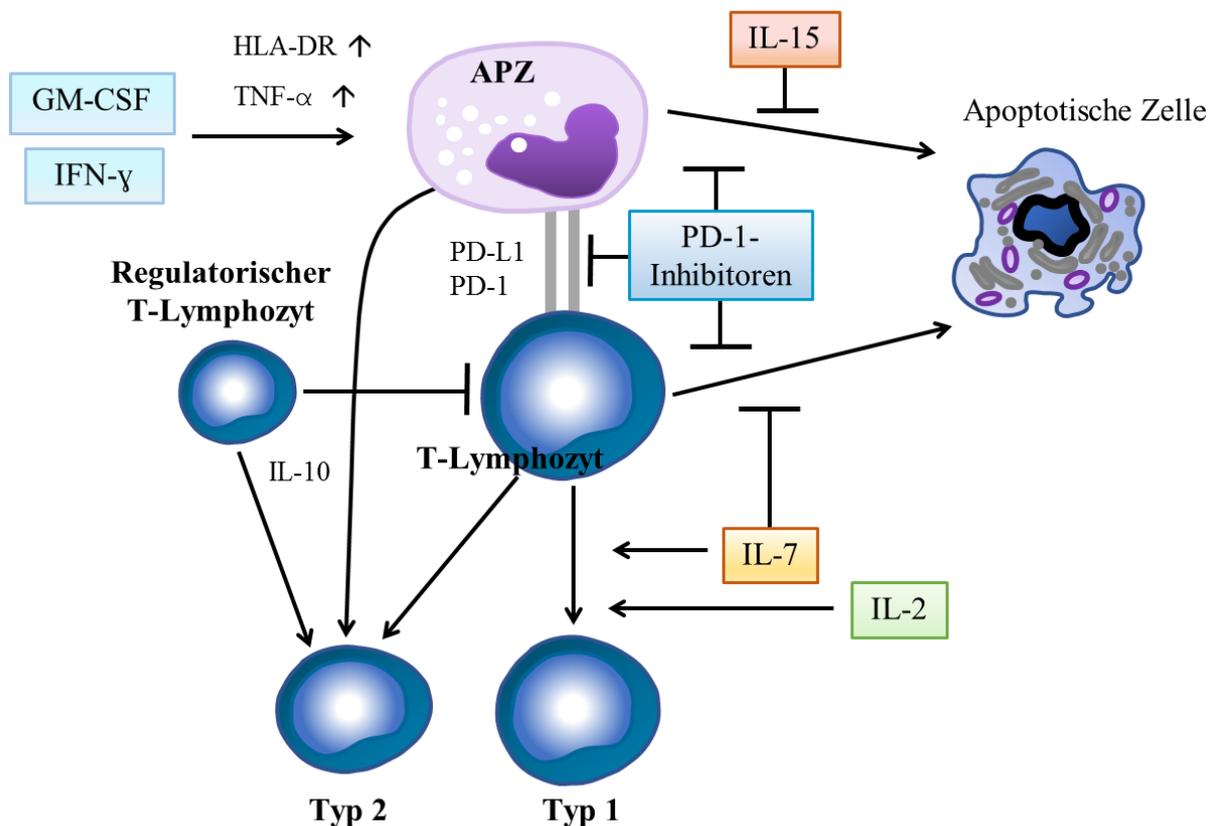


Abbildung 4: Wirkmechanismen der beschriebenen Immunmodulatoren mit immunstimulierender Wirkung, modifiziert nach Pfortmüller et al. [44]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Biomarker-gesteuerte Immunstimulation bei ausgewählten, d.h. immunsupprimierten Patienten eine aussichtsreiche Therapieoption darstellt. Dabei erweist sich mHLA-DR als zuverlässiger Biomarker zur Risikostratifizierung der Patienten,

die am meisten davon profitieren [2, 109]. Patienten mit mHLA-DR < 8.000 Antigene/Monozyt zeigen eine schwere Immunsuppression [167]. Die Biomarker-gesteuerte Therapie erhöht die Sicherheit der Patienten, da eine Immunstimulation bei nicht-immunsupprimierten Patienten zu einem Hyperinflammationssyndrom mit hoher Letalität führen kann [2, 109]. Die Immunstimulation verbessert sowohl die angeborene als auch erworbene Immunkompetenz, erhöht dadurch die Abwehr primärer Infektionen, vermindert die Inzidenz sekundärer Infektionen sowie die Virusreaktivierung und könnte durch die Stimulation der NK-Aktivität die Patienten vor Rezidiven und Metastasen schützen, was das Überleben der Patienten verbessern würde [2, 11, 109]. Besonders wichtig ist das gezeigte Ausbleiben von schwerwiegenden Nebenwirkungen der bisher angewendeten Therapeutika [44, 109]. Phase-3-Studien sind noch ausstehend, könnten jedoch bei entsprechendem Studiendesign und selektierten Patientengruppen die erhofften Letalitätsunterschiede zeigen [2, 109, 151].

3.4 Ausblick

Der Paradigmenwechsel der Sepsisforschung hin zur Immunsuppression birgt das Potenzial, das Outcome der Patienten durch innovative und personalisierte Therapiestrategien deutlich zu verbessern, die sich auch auf die perioperative Phase übertragen lassen [109]. So könnte das Überleben nach onkochirurgischen Operationen oder einer Sepsis verbessert und die Infektionsrate gesenkt werden. Patienten mit Hyperinflammation benötigen eine immunsuppressive Behandlung, während immunsupprimierte Patienten von einer immunstimulierenden Behandlung profitieren [109]. Die Forschung zur Immunstimulation steht jedoch erst am Anfang [151]. Da die Sepsis viele immunologische Gemeinsamkeiten zu Malignomen aufweist [168], können deren Therapiekonzepte wertvolle Hinweise liefern [151]. Wünschenswert ist auch eine Implementierung eines Immunmonitorings zur schnelleren Diagnose einer Immundysfunktion im klinischen Alltag, das durch neue Technologien zukünftig ermöglicht werden könnte [104]. Trotz des Paradigmenwechsels dürfen Hyperinflammationssyndrome nicht übersehen werden [21].

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse kleinerer Studien rechtfertigen die Durchführung großer RCTs. Bedeutungsvoll ist dabei die genaue Festlegung der primären Endpunkte, da sich die Immundysfunktion oft langanhaltend zeigt [169]. Zahlreiche Studien sind auf dem Weg, die zielgerichtet die optimale Therapie und den bestmöglichen Zeitpunkt bei der richtigen, d.h. am meisten profitierenden Patientengruppe untersuchen. Zwei laufende Studien analysieren dabei die Aktivität der NK als primären Endpunkt: NCT02998736, NCT02987296. Eine multizentrische RCT prüft die perioperative Gabe von Betarezeptorantagonisten und COX-2-Inhibitoren auf die postoperative Immundefunktion und die Rezidivrate von Malignomen: NCT00888797. Eine große GM-CSF-Studie ist weit fortgeschritten und könnte wegweisende Erkenntnisse bringen:

NCT02361528. Eine Phase-1-Studie zur Behandlung der Sepsis mit Nivolumab wurde erst kürzlich beendet: NCT02960854. Die PROVIDE-Studie (NCT03332225) bestimmt die Immunfunktion bei kritisch kranken Patienten und behandelt zielgerichtet mit IFN- γ bei Immunsuppression oder Anakinra bei Hyperinflammation.

Obwohl die Sepsisforschung in den letzten Jahrzehnten nur wenige Erfolge im Hinblick auf eine Letalitätsreduktion gezeigt hat, wurde das Problem der Immundysfunktion, v.a. der Immunsuppression als gleichgestellte Organdysfunktion erkannt [168]. 2017 rief die World Health Organization (WHO) deshalb eine Resolution mit dem Ziel der Prävention, Diagnose und des Managements der Sepsis ins Leben [170]. Die Immundysfunktion wurde ebenfalls perioperativ als outcomerelevant erkannt [68, 69]. Die aktuellen Ansätze und laufenden Studien erscheinen auf dem richtigen Weg und sind vielversprechend.

4. Zusammenfassung

Die Immunfunktion ist für das Outcome perioperativ und von kritisch kranken Patienten entscheidend, eine Immundysfunktion stellt eine eigenständige Organdysfunktion dar. Eine postoperative Immunsuppression ist vor allem mit dem Auftreten von Infektionen und Metastasen assoziiert, während diese bei kritisch kranken Intensivpatienten häufig das Outcome der Sepsis bestimmt. Auch eine überschießende Immunreaktion im Sinne des Hyperinflammationssyndroms HLH kann zum MOV mit Erhöhung der Letalität führen. Eine positive Einflussnahme auf die Immunfunktion, d.h. sowohl die Vermeidung einer Immunsuppression als auch das Erkennen eines Hyperinflammationssyndroms mit Erhalt der Immunhomöostase ist deshalb von herausragender klinischer Relevanz.

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Studien untersuchten Einflussfaktoren und Zusammenhänge der Immunfunktion perioperativ und bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen. Damit soll diese Arbeit dazu beitragen, Patienten bestmöglich zu behandeln und die fatalen Folgen zu verringern.

Wir konnten zunächst anhand der durchgeführten Studien zeigen, dass die postoperative Immunkompetenz hauptsächlich durch die Zellen der angeborenen Immunfunktion wiederhergestellt wird. Weiterhin sahen wir in den Ergebnissen, dass Rauchen und Übergewicht die prä- bzw. postoperative Immunfunktion entscheidend schwächen. Intraoperativ stellte sich eine Hyperglykämie als wichtiger Faktor für die postoperative Immunsuppression heraus.

Anhand einer RCT konnten wir zeigen, dass die postoperative Gabe von GM-CSF bei immunsupprimierten Patienten die postoperative Immunkompetenz wiederherstellt und die Dauer einer Infektion verringert. Im Rahmen einer Studie zum Hyperinflammationssyndrom HLH fanden wir heraus, dass dieses ebenfalls mit einer hohen Letalität assoziiert ist, jedoch in 78 % aller Fälle nicht diagnostiziert wird. Ein frühzeitiges Erkennen verbessert dabei das Überleben.

Die Immunfunktion unterliegt damit Faktoren, die sich positiv beeinflussen lassen und so das Outcome der Patienten verbessern. Das betrifft neben Rauchen, Übergewicht und intraoperativer Hyperglykämie ebenfalls die Möglichkeit der Immunstimulation. Überlebensentscheidend ist vor allem auch das Erkennen eines Hyperinflammationssyndroms.

5. Literaturangaben

1. Venet, F., A.C. Lukaszewicz, D. Payen, et al., *Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies*. *Curr Opin Immunol*, 2013. **25**(4): p. 477-83.
2. Hotchkiss, R.S., G. Monneret and D. Payen, *Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach*. *Lancet Infect Dis*, 2013. **13**(3): p. 260-8.
3. Fleischmann, C., D.O. Thomas-Rueddel, M. Hartmann, et al., *Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. **113**(10): p. 159-66.
4. Otto, G.P., M. Sossdorf, R.A. Claus, et al., *The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate*. *Crit Care*, 2011. **15**(4): p. R183.
5. Vincent, J.L., J.C. Marshall, S.A. Namendys-Silva, et al., *Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit*. *Lancet Respir Med*, 2014. **2**(5): p. 380-6.
6. Fleischmann, C., A. Scherag, N.K. Adhikari, et al., *Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016. **193**(3): p. 259-72.
7. Weycker, D., K.S. Akhras, J. Edelsberg, et al., *Long-term mortality and medical care charges in patients with severe sepsis*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(9): p. 2316-23.
8. Iwashyna, T.J., E.W. Ely, D.M. Smith, et al., *Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis*. *JAMA*, 2010. **304**(16): p. 1787-94.
9. Martin, G.S., D.M. Mannino and M. Moss, *The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. *Crit Care Med*, 2006. **34**(1): p. 15-21.
10. Keane, C., M. Jerkic and J.G. Laffey, *Stem Cell-based Therapies for Sepsis*. *Anesthesiology*, 2017. **127**(6): p. 1017-1034.
11. Bakos, O., C. Lawson, S. Rouleau, et al., *Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity*. *J Immunother Cancer*, 2018. **6**(1): p. 86.
12. Seth, R., L.H. Tai, T. Falls, et al., *Surgical stress promotes the development of cancer metastases by a coagulation-dependent mechanism involving natural killer cells in a murine model*. *Ann Surg*, 2013. **258**(1): p. 158-68.
13. Tai, L.H., C.T. de Souza, S. Belanger, et al., *Preventing postoperative metastatic disease by inhibiting surgery-induced dysfunction in natural killer cells*. *Cancer Res*, 2013. **73**(1): p. 97-107.
14. Ananth, A.A., L.H. Tai, C. Lansdell, et al., *Surgical Stress Abrogates Pre-Existing Protective T Cell Mediated Anti-Tumor Immunity Leading to Postoperative Cancer Recurrence*. *PLoS One*, 2016. **11**(5): p. e0155947.
15. Geffers, C., D. Sohr and P. Gastmeier, *Mortality attributable to hospital-acquired infections among surgical patients*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008. **29**(12): p. 1167-70.
16. Mokart, D., M. Merlin, A. Sannini, et al., *Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery*. *Br J Anaesth*, 2005. **94**(6): p. 767-73.
17. Mokart, D., E. Giaoui, L. Barbier, et al., *Postoperative sepsis in cancer patients undergoing major elective digestive surgery is associated with increased long-term mortality*. *J Crit Care*, 2016. **31**(1): p. 48-53.
18. Behnke, M., S. Hansen, R. Leistner, et al., *Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(38): p. 627-33.
19. Gastmeier, P. and C. Geffers, *[Nosocomial infections in Germany. What are the numbers, based on the estimates for 2006?]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. **133**(21): p. 1111-5.

20. Geffers, C. and P. Gastmeier, *Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany: epidemiological data from KISS (the Hospital Infection Surveillance System)*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(6): p. 87-93.
21. Lachmann, G., P. La Rosee, T. Schenk, et al., [*Hemophagocytic lymphohistiocytosis : A diagnostic challenge on the ICU*]. Anaesthesist, 2016. **65**(10): p. 776-786.
22. Rieckmann, J.C., R. Geiger, D. Hornburg, et al., *Social network architecture of human immune cells unveiled by quantitative proteomics*. Nat Immunol, 2017. **18**(5): p. 583-593.
23. Monneret, G., F. Venet, A. Pachot, et al., *Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony*. Mol Med, 2008. **14**(1-2): p. 64-78.
24. Forsberg, A., S. Cervenka, M. Jonsson Fagerlund, et al., *The immune response of the human brain to abdominal surgery*. Ann Neurol, 2017. **81**(4): p. 572-582.
25. Angus, D.C. and T. van der Poll, *Severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2013. **369**(9): p. 840-51.
26. Xiao, W., M.N. Mindrinos, J. Seok, et al., *A genomic storm in critically injured humans*. J Exp Med, 2011. **208**(13): p. 2581-90.
27. Chan, J.K., J. Roth, J.J. Oppenheim, et al., *Alarmins: awaiting a clinical response*. J Clin Invest, 2012. **122**(8): p. 2711-9.
28. Akira, S. and K. Takeda, *Toll-like receptor signalling*. Nat Rev Immunol, 2004. **4**(7): p. 499-511.
29. Stoecklein, V.M., A. Osuka and J.A. Lederer, *Trauma equals danger--damage control by the immune system*. J Leukoc Biol, 2012. **92**(3): p. 539-51.
30. Saxena, S. and M. Maze, *Impact on the brain of the inflammatory response to surgery*. Presse Med, 2018. **47**(4 Pt 2): p. e73-e81.
31. Faix, J.D., *Biomarkers of sepsis*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2013. **50**(1): p. 23-36.
32. Zhang, Q., M. Raouf, Y. Chen, et al., *Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury*. Nature, 2010. **464**(7285): p. 104-7.
33. O'Dwyer, M.J., H.C. Owen and H.D. Torrance, *The perioperative immune response*. Curr Opin Crit Care, 2015. **21**(4): p. 336-42.
34. Matt, S.M. and R.W. Johnson, *Neuro-immune dysfunction during brain aging: new insights in microglial cell regulation*. Curr Opin Pharmacol, 2016. **26**: p. 96-101.
35. Dilger, R.N. and R.W. Johnson, *Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system*. J Leukoc Biol, 2008. **84**(4): p. 932-9.
36. Rothwell, N.J. and S.J. Hopkins, *Cytokines and the nervous system II: Actions and mechanisms of action*. Trends Neurosci, 1995. **18**(3): p. 130-6.
37. Lachmann, G., I. Feinkohl, F. Borchers, et al., *Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2018. **46**(3-4): p. 193-206.
38. Muller, A., G. Lachmann, A. Wolf, et al., *Peri- and postoperative cognitive and consecutive functional problems of elderly patients*. Curr Opin Crit Care, 2016. **22**(4): p. 406-11.
39. Couper, K.N., D.G. Blount and E.M. Riley, *IL-10: the master regulator of immunity to infection*. J Immunol, 2008. **180**(9): p. 5771-7.
40. Diehl, S. and M. Rincon, *The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation*. Mol Immunol, 2002. **39**(9): p. 531-6.
41. Picq, C.A., D. Clarencon, V.E. Sinniger, et al., *Impact of Anesthetics on Immune Functions in a Rat Model of Vagus Nerve Stimulation*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e67086.
42. Burk, A.M., M. Martin, M.A. Flierl, et al., *Early complementopathy after multiple injuries in humans*. Shock, 2012. **37**(4): p. 348-54.

43. Gentile, L.F., A.G. Cuenca, P.A. Efron, et al., *Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care.* J Trauma Acute Care Surg, 2012. **72**(6): p. 1491-501.
44. Pfortmueller, C.A., C. Meisel, M. Fux, et al., *Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers.* Intensive Care Med Exp, 2017. **5**(1): p. 49.
45. Roche, P.A. and K. Furuta, *The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation.* Nat Rev Immunol, 2015. **15**(4): p. 203-16.
46. Boujard, D., B. Anselme, C. Cullin, et al., *Immunsystem,* in *Zell- und Molekularbiologie im Überblick.* 2014, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 409-452.
47. Pauwels, A.M., M. Trost, R. Beyaert, et al., *Patterns, Receptors, and Signals: Regulation of Phagosome Maturation.* Trends Immunol, 2017. **38**(6): p. 407-422.
48. Lanier, L.L., *NK cell recognition.* Annu Rev Immunol, 2005. **23**: p. 225-74.
49. Imai, K., S. Matsuyama, S. Miyake, et al., *Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population.* Lancet, 2000. **356**(9244): p. 1795-9.
50. Pasero, C., G. Gravis, S. Granjeaud, et al., *Highly effective NK cells are associated with good prognosis in patients with metastatic prostate cancer.* Oncotarget, 2015. **6**(16): p. 14360-73.
51. Menard, C., J.Y. Blay, C. Borg, et al., *Natural killer cell IFN-gamma levels predict long-term survival with imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor-bearing patients.* Cancer Res, 2009. **69**(8): p. 3563-9.
52. Lee, J., K.H. Park, J.H. Ryu, et al., *Natural killer cell activity for IFN-gamma production as a supportive diagnostic marker for gastric cancer.* Oncotarget, 2017. **8**(41): p. 70431-70440.
53. Schinkel, C., R. Sendtner, S. Zimmer, et al., *Functional analysis of monocyte subsets in surgical sepsis.* J Trauma, 1998. **44**(5): p. 743-8; discussion 748-9.
54. Cheron, A., B. Floccard, B. Allaouchiche, et al., *Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma.* Crit Care, 2010. **14**(6): p. R208.
55. Hershman, M.J., W.G. Cheadle, S.R. Wellhausen, et al., *Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient.* Br J Surg, 1990. **77**(2): p. 204-7.
56. Monneret, G., A. Lepape, N. Voirin, et al., *Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock.* Intensive Care Med, 2006. **32**(8): p. 1175-83.
57. Venet, F., S. Tissot, A.L. Debard, et al., *Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock.* Crit Care Med, 2007. **35**(8): p. 1910-7.
58. Martinon, F., K. Burns and J. Tschopp, *The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta.* Mol Cell, 2002. **10**(2): p. 417-26.
59. Sun, S., Y. Ji, S. Kersten, et al., *Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue.* Annu Rev Nutr, 2012. **32**: p. 261-86.
60. Grant, R.W. and V.D. Dixit, *Adipose tissue as an immunological organ.* Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(3): p. 512-8.
61. Kim, R., *Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence.* J Transl Med, 2018. **16**(1): p. 8.
62. Boo, Y.J., W.B. Kim, J. Kim, et al., *Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study.* Scand J Clin Lab Invest, 2007. **67**(2): p. 207-14.

63. Gottschalk, A., S. Sharma, J. Ford, et al., *Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(6): p. 1636-43.
64. Horowitz, M., E. Neeman, E. Sharon, et al., *Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015. **12**(4): p. 213-26.
65. Brokelman, W.J., M. Lensvelt, I.H. Borel Rinkes, et al., *Peritoneal changes due to laparoscopic surgery*. *Surg Endosc*, 2011. **25**(1): p. 1-9.
66. Lin, E., S.E. Calvano and S.F. Lowry, *Inflammatory cytokines and cell response in surgery*. *Surgery*, 2000. **127**(2): p. 117-26.
67. Neeman, E., O. Zmora and S. Ben-Eliyahu, *A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins*. *Clin Cancer Res*, 2012. **18**(18): p. 4895-902.
68. Ogawa, K., M. Hirai, T. Katsube, et al., *Suppression of cellular immunity by surgical stress*. *Surgery*, 2000. **127**(3): p. 329-36.
69. Coffey, J.C., J.H. Wang, M.J. Smith, et al., *Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost*. *Lancet Oncol*, 2003. **4**(12): p. 760-8.
70. Menger, M.D. and B. Vollmar, *Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression?* *Langenbecks Arch Surg*, 2004. **389**(6): p. 475-84.
71. De, A.K., K.M. Kodys, J. Pellegrini, et al., *Induction of global anergy rather than inhibitory Th2 lymphokines mediates posttrauma T cell immunodepression*. *Clin Immunol*, 2000. **96**(1): p. 52-66.
72. Jie, H.Y., J.L. Ye, H.H. Zhou, et al., *Perioperative restricted fluid therapy preserves immunological function in patients with colorectal cancer*. *World J Gastroenterol*, 2014. **20**(42): p. 15852-9.
73. Strohmeyer, J.C., C. Blume, C. Meisel, et al., *Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients*. *Cytometry B Clin Cytom*, 2003. **53**(1): p. 54-62.
74. Haveman, J.W., A.P. van den Berg, E.L. Verhoeven, et al., *HLA-DR expression on monocytes and systemic inflammation in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms*. *Crit Care*, 2006. **10**(4): p. R119.
75. Ramirez, M.F., D. Ai, M. Bauer, et al., *Innate immune function after breast, lung, and colorectal cancer surgery*. *J Surg Res*, 2015. **194**(1): p. 185-93.
76. Behrenbruch, C., C. Shembrey, S. Paquet-Fifield, et al., *Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process*. *Clin Exp Metastasis*, 2018. **35**(4): p. 333-345.
77. Angka, L., A.B. Martel, M. Kilgour, et al., *Natural Killer Cell IFN γ Secretion is Profoundly Suppressed Following Colorectal Cancer Surgery*. *Ann Surg Oncol*, 2018. **25**(12): p. 3747-3754.
78. Wang, J., L. Yang, L. Yu, et al., *Surgery-induced monocytic myeloid-derived suppressor cells expand regulatory T cells in lung cancer*. *Oncotarget*, 2017. **8**(10): p. 17050-17058.
79. Fujisawa, T. and Y. Yamaguchi, *Autologous tumor killing activity as a prognostic factor in primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung*. *Cancer*, 1997. **79**(3): p. 474-81.
80. Coelho, M., C. Soares-Silva, D. Brandao, et al., *beta-Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives*. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017. **143**(2): p. 275-291.
81. Tsuchiya, Y., S. Sawada, I. Yoshioka, et al., *Increased surgical stress promotes tumor metastasis*. *Surgery*, 2003. **133**(5): p. 547-55.
82. Thompson, K.B., L.T. Krispinsky and R.J. Stark, *Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies*. *Mil Med Res*, 2019. **6**(1): p. 11.

83. van Gool, W.A., D. van de Beek and P. Eikelenboom, *Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide*. *Lancet*, 2010. **375**(9716): p. 773-5.
84. Hirsch, J., S. Vacas, N. Terrando, et al., *Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery*. *J Neuroinflammation*, 2016. **13**(1): p. 211.
85. Vallejo, R., O. de Leon-Casasola and R. Benyamin, *Opioid therapy and immunosuppression: a review*. *Am J Ther*, 2004. **11**(5): p. 354-65.
86. Markovic, S.N., P.R. Knight and D.M. Murasko, *Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane*. *Anesthesiology*, 1993. **78**(4): p. 700-6.
87. Ash, S.A. and D.J. Buggy, *Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2013. **27**(4): p. 441-56.
88. Shavit, Y., S. Ben-Eliyahu, A. Zeidel, et al., *Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study*. *Neuroimmunomodulation*, 2004. **11**(4): p. 255-60.
89. Gong, L., Q. Qin, L. Zhou, et al., *Effects of fentanyl anesthesia and sufentanil anesthesia on regulatory T cells frequencies*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014. **7**(11): p. 7708-16.
90. Benish, M., I. Bartal, Y. Goldfarb, et al., *Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis*. *Ann Surg Oncol*, 2008. **15**(7): p. 2042-52.
91. Veltman, J.D., M.E. Lambers, M. van Nimwegen, et al., *COX-2 inhibition improves immunotherapy and is associated with decreased numbers of myeloid-derived suppressor cells in mesothelioma. Celecoxib influences MDSC function*. *BMC Cancer*, 2010. **10**: p. 464.
92. Yuki, K., N.S. Astrof, C. Bracken, et al., *Sevoflurane binds and allosterically blocks integrin lymphocyte function-associated antigen-1*. *Anesthesiology*, 2010. **113**(3): p. 600-9.
93. Huitink, J.M., M. Heimerikxs, M. Nieuwland, et al., *Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells*. *Anesth Analg*, 2010. **111**(6): p. 1411-5.
94. Fahlenkamp, A.V., M. Coburn, R. Rossaint, et al., *Comparison of the effects of xenon and sevoflurane anaesthesia on leucocyte function in surgical patients: a randomized trial*. *Br J Anaesth*, 2014. **112**(2): p. 272-80.
95. Gudaityte, J., D. Dvylys and I. Simeliunaite, *Anaesthetic challenges in cancer patients: current therapies and pain management*. *Acta Med Litu*, 2017. **24**(2): p. 121-127.
96. Fragkou, P.C., H.D. Torrance, R.M. Pearse, et al., *Perioperative blood transfusion is associated with a gene transcription profile characteristic of immunosuppression: a prospective cohort study*. *Crit Care*, 2014. **18**(5): p. 541.
97. Cata, J.P., H. Wang, V. Gottumukkala, et al., *Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions*. *Br J Anaesth*, 2013. **110**(5): p. 690-701.
98. Torrance, H.D., M.E. Vivian, K. Brohi, et al., *Changes in gene expression following trauma are related to the age of transfused packed red blood cells*. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015. **78**(3): p. 535-42.
99. Forstot, R.M., *The etiology and management of inadvertent perioperative hypothermia*. *J Clin Anesth*, 1995. **7**(8): p. 657-74.
100. Nduka, C.C., M. Puttick, P. Coates, et al., *Intraperitoneal hypothermia during surgery enhances postoperative tumor growth*. *Surg Endosc*, 2002. **16**(4): p. 611-5.
101. Ben-Eliyahu, S., G. Shakhar, E. Rosenne, et al., *Hypothermia in barbiturate-anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis: a role for adrenergic mechanisms*. *Anesthesiology*, 1999. **91**(3): p. 732-40.

102. Moslemi-Kebria, M., S.A. El-Nashar, G.D. Aletti, et al., *Intraoperative hypothermia during cytoreductive surgery for ovarian cancer and perioperative morbidity*. *Obstet Gynecol*, 2012. **119**(3): p. 590-6.
103. Kang, K.M., K.S. Hong, G.T. Noh, et al., *Optimal time of initiating adjuvant chemotherapy after curative surgery in colorectal cancer patients*. *Ann Coloproctol*, 2013. **29**(4): p. 150-4.
104. Zouiouich, M., M. Gossez, F. Venet, et al., *Automated bedside flow cytometer for mHLA-DR expression measurement: a comparison study with reference protocol*. *Intensive Care Med Exp*, 2017. **5**(1): p. 39.
105. Lord, J.M., M.J. Midwinter, Y.F. Chen, et al., *The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment*. *Lancet*, 2014. **384**(9952): p. 1455-65.
106. Singer, M., C.S. Deutschman, C.W. Seymour, et al., *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *JAMA*, 2016. **315**(8): p. 801-10.
107. Cavaillon, J.M. and E.J. Giamarellos-Bourboulis, << *Immunosuppression* >> is *Inappropriately Qualifying the Immune Status of Septic and SIRS Patients*. *Shock*, 2018.
108. Huang, X., F. Venet, Y.L. Wang, et al., *PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(15): p. 6303-8.
109. Peters van Ton, A.M., M. Kox, W.F. Abdo, et al., *Precision Immunotherapy for Sepsis*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 1926.
110. Zorio, V., F. Venet, B. Delwarde, et al., *Assessment of sepsis-induced immunosuppression at ICU discharge and 6 months after ICU discharge*. *Ann Intensive Care*, 2017. **7**(1): p. 80.
111. Sauer, M., C. Haubner, T. Mencke, et al., *Impaired cell functions of hepatocytes incubated with plasma of septic patients*. *Inflamm Res*, 2012. **61**(6): p. 609-16.
112. Boomer, J.S., K. To, K.C. Chang, et al., *Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure*. *JAMA*, 2011. **306**(23): p. 2594-605.
113. Walton, A.H., J.T. Muenzer, D. Rasche, et al., *Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis*. *PLoS One*, 2014. **9**(2): p. e98819.
114. Heininger, A., H. Haeberle, I. Fischer, et al., *Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis*. *Crit Care*, 2011. **15**(2): p. R77.
115. Kollef, K.E., G.E. Schramm, A.R. Wills, et al., *Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria*. *Chest*, 2008. **134**(2): p. 281-287.
116. Ramos-Casals, M., P. Brito-Zeron, A. Lopez-Guillermo, et al., *Adult haemophagocytic syndrome*. *Lancet*, 2014. **383**(9927): p. 1503-1516.
117. Okabe, T., G. Shah, V. Mendoza, et al., *What intensivists need to know about hemophagocytic syndrome: an underrecognized cause of death in adult intensive care units*. *J Intensive Care Med*, 2012. **27**(1): p. 58-64.
118. Barba, T., D. Maucort-Boulch, J. Iwaz, et al., *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study*. *Medicine (Baltimore)*, 2015. **94**(51): p. e2318.
119. Torgersen, C., P. Moser, G. Luckner, et al., *Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis*. *Anesth Analg*, 2009. **108**(6): p. 1841-7.
120. Shakhar, G. and S. Ben-Eliyahu, *Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients?* *Ann Surg Oncol*, 2003. **10**(8): p. 972-92.
121. Grimble, R.F., *Inflammatory response in the elderly*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003. **6**(1): p. 21-9.
122. Brestoff, J.R. and D. Artis, *Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease*. *Cell*, 2015. **161**(1): p. 146-160.

123. Grossmann, V., V.H. Schmitt, T. Zeller, et al., *Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(7): p. 1356-64.
124. Shiels, M.S., H.A. Katki, N.D. Freedman, et al., *Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers*. *J Natl Cancer Inst*, 2014. **106**(11).
125. Daoud, A.K., M.A. Tayyar, I.M. Fouda, et al., *Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions*. *J Immunotoxicol*, 2009. **6**(1): p. 36-41.
126. Jafar, N., H. Edriss and K. Nugent, *The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System*. *Am J Med Sci*, 2016. **351**(2): p. 201-11.
127. Meisel, C., J.C. Schefold, R. Pschowski, et al., *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **180**(7): p. 640-8.
128. Henter, J.I., A. Horne, M. Arico, et al., *HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. **48**(2): p. 124-31.
129. Schefold, J.C., *Measurement of monocytic HLA-DR (mHLA-DR) expression in patients with severe sepsis and septic shock: assessment of immune organ failure*. *Intensive Care Med*, 2010. **36**(11): p. 1810-2.
130. Delano, M.J. and P.A. Ward, *Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality?* *J Clin Invest*, 2016. **126**(1): p. 23-31.
131. Liu, J., C. Ma, N. Elkassabany, et al., *Neuraxial anesthesia decreases postoperative systemic infection risk compared with general anesthesia in knee arthroplasty*. *Anesth Analg*, 2013. **117**(4): p. 1010-6.
132. Chen, W.K., L. Ren, Y. Wei, et al., *General anesthesia combined with epidural anesthesia ameliorates the effect of fast-track surgery by mitigating immunosuppression and facilitating intestinal functional recovery in colon cancer patients*. *Int J Colorectal Dis*, 2015. **30**(4): p. 475-81.
133. Cheng, Y.C., X.B. Cheng, X.J. Li, et al., *Combined general and regional anesthesia and effects on immune function in patients with benign ovarian tumors treated by laparoscopic therapy*. *Int J Clin Exp Med*, 2013. **6**(8): p. 716-9.
134. Pereira, J. and T. Phan, *Management of bleeding in patients with advanced cancer*. *Oncologist*, 2004. **9**(5): p. 561-70.
135. Lonroth, C., M. Andersson, A. Arvidsson, et al., *Preoperative treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) increases tumor tissue infiltration of seemingly activated immune cells in colorectal cancer*. *Cancer Immun*, 2008. **8**: p. 5.
136. Ramirez, M.F., P. Tran and J.P. Cata, *The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine on natural killer cell cytotoxicity*. *Reg Anesth Pain Med*, 2015. **40**(1): p. 43-8.
137. Retsky, M., R. Rogers, R. Demicheli, et al., *NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup*. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. **134**(2): p. 881-8.
138. Harris, R.E., J. Beebe-Donk and G.A. Alshafie, *Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors*. *BMC Cancer*, 2006. **6**: p. 27.
139. Yang, Y.H., Y.H. Yang, C.L. Cheng, et al., *The role of chemoprevention by selective cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer patients - a population-based study*. *BMC Cancer*, 2012. **12**: p. 582.
140. Shaashua, L., M. Shabat-Simon, R. Haldar, et al., *Perioperative COX-2 and beta-Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial*. *Clin Cancer Res*, 2017. **23**(16): p. 4651-4661.

141. Sorski, L., R. Melamed, P. Matzner, et al., *Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through beta-adrenoceptors blockade and COX2 inhibition*. Brain Behav Immun, 2016. **58**: p. 91-98.
142. Sanders, R.D., T. Hussell and M. Maze, *Sedation & immunomodulation*. Anesthesiol Clin, 2011. **29**(4): p. 687-706.
143. Schefold, J.C., S. von Haehling, M. Corsepis, et al., *A novel selective extracorporeal intervention in sepsis: immunoabsorption of endotoxin, interleukin 6, and complement-activating product 5a*. Shock, 2007. **28**(4): p. 418-25.
144. Shakoory, B., J.A. Carcillo, W.W. Chatham, et al., *Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial*. Crit Care Med, 2016. **44**(2): p. 275-81.
145. Orozco, H., J. Arch, H. Medina-Franco, et al., *Molgramostim (GM-CSF) associated with antibiotic treatment in nontraumatic abdominal sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial*. Arch Surg, 2006. **141**(2): p. 150-3; discussion 154.
146. Hall, M.W., N.L. Knatz, C. Vetterly, et al., *Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome*. Intensive Care Med, 2011. **37**(3): p. 525-32.
147. Rosenbloom, A.J., P.K. Linden, A. Dorrance, et al., *Effect of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor therapy on leukocyte function and clearance of serious infection in nonneutropenic patients*. Chest, 2005. **127**(6): p. 2139-50.
148. Nierhaus, A., B. Montag, N. Timmler, et al., *Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis*. Intensive Care Med, 2003. **29**(4): p. 646-51.
149. Presneill, J.J., T. Harris, A.G. Stewart, et al., *A randomized phase II trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in severe sepsis with respiratory dysfunction*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(2): p. 138-43.
150. Dames, C., K. Winek, Y. Beckers, et al., *Immunomodulatory treatment with systemic GM-CSF augments pulmonary immune responses and improves neurological outcome after experimental stroke*. J Neuroimmunol, 2018. **321**: p. 144-149.
151. Venet, F., T. Rimmele and G. Monneret, *Management of Sepsis-Induced Immunosuppression*. Crit Care Clin, 2018. **34**(1): p. 97-106.
152. Docke, W.D., F. Randow, U. Syrbe, et al., *Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment*. Nat Med, 1997. **3**(6): p. 678-81.
153. Delsing, C.E., M.S. Gresnigt, J. Leentjens, et al., *Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 166.
154. Leentjens, J., M. Kox, R.M. Koch, et al., *Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(9): p. 838-45.
155. Nakos, G., V.D. Malamou-Mitsi, A. Lachana, et al., *Immunoparalysis in patients with severe trauma and the effect of inhaled interferon-gamma*. Crit Care Med, 2002. **30**(7): p. 1488-94.
156. Sun, Z., A. Mao, Y. Wang, et al., *Treatment with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibody restored postoperative CD8+ T cell dysfunction by surgical stress*. Biomed Pharmacother, 2017. **89**: p. 1235-1241.
157. Forde, P.M., J.E. Chaft, K.N. Smith, et al., *Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer*. N Engl J Med, 2018. **378**(21): p. 1976-1986.
158. Zhang, Y., Y. Zhou, J. Lou, et al., *PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R220.

159. Venet, F., A.P. Foray, A. Villars-Mechin, et al., *IL-7 restores lymphocyte functions in septic patients*. J Immunol, 2012. **189**(10): p. 5073-81.
160. Francois, B., R. Jeannet, T. Daix, et al., *Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial*. JCI Insight, 2018. **3**(5).
161. Oosterling, S.J., G.J. van der Bij, A.K. Mels, et al., *Perioperative IFN-alpha to avoid surgically induced immune suppression in colorectal cancer patients*. Histol Histopathol, 2006. **21**(7): p. 753-60.
162. Klatte, T., A. Ittenson, F.W. Rohl, et al., *Perioperative immunomodulation with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma: results of a controlled phase II trial*. Br J Cancer, 2006. **95**(9): p. 1167-73.
163. Nichols, P.H., C.W. Ramsden, U. Ward, et al., *Perioperative immunotherapy with recombinant interleukin 2 in patients undergoing surgery for colorectal cancer*. Cancer Res, 1992. **52**(20): p. 5765-9.
164. Brivio, F., L. Fumagalli, P. Lissoni, et al., *Pre-operative immunoprophylaxis with interleukin-2 may improve prognosis in radical surgery for colorectal cancer stage B-C*. Anticancer Res, 2006. **26**(1B): p. 599-603.
165. Brivio, F., P. Lissoni, G. Alderi, et al., *Preoperative interleukin-2 subcutaneous immunotherapy may prolong the survival time in advanced colorectal cancer patients*. Oncology, 1996. **53**(4): p. 263-8.
166. Inoue, S., J. Unsinger, C.G. Davis, et al., *IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis*. J Immunol, 2010. **184**(3): p. 1401-9.
167. Docke, W.D., C. Hoflich, K.A. Davis, et al., *Monitoring temporary immunodepression by flow cytometric measurement of monocytic HLA-DR expression: a multicenter standardized study*. Clin Chem, 2005. **51**(12): p. 2341-7.
168. Hotchkiss, R.S. and L.L. Moldawer, *Parallels between cancer and infectious disease*. N Engl J Med, 2014. **371**(4): p. 380-3.
169. Arens, C., S.A. Bajwa, C. Koch, et al., *Sepsis-induced long-term immune paralysis--results of a descriptive, explorative study*. Crit Care, 2016. **20**: p. 93.
170. Reinhart, K., R. Daniels, N. Kissoon, et al., *Recognizing Sepsis as a Global Health Priority - A WHO Resolution*. N Engl J Med, 2017. **377**(5): p. 414-417.

Danksagung

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Chefin und Betreuerin, Frau Univ.-Prof. Dr. Claudia Spies, danken. Mein Dank gilt vor allem ihrer bedingungslosen, unermüdlichen Unterstützung, der kontinuierlichen Betreuung, der jedweden Motivation und Förderung, die mich immer bestärkten, und der zahlreichen Ideen, die mich immer antrieben. Ihre Hilfe bei allen Fragen und Problemen zusammen mit ihrer Herzlichkeit haben besonders zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin bin ich meinen Kollegen und Mitstreitern Dr. Cornelia Knaak, Dr. Gerald Vorderwülbecke, Dr. Susanne Koch, Dr. Tobias Wollersheim, PD Dr. Adriaan Graw, Dr. Victoria Windmann und Dr. Florian Lammers überaus dankbar für die wohltuende gemeinsame Zeit im Büro, die sehr effiziente Zusammenarbeit, die regen Diskussionen, alle gemeinsamen Dienstreisen und die sehr kollegialen gegenseitigen Hilfen.

Den Kolleginnen Dr. Clarissa von Haefen sowie Dr. Nadine Paeschke aus unserem Labor danke ich von ganzem Herzen für all die Unterstützung zu Analysen, Methoden und alles Weitere. Sie hatten immer ein offenes Ohr und waren bei allen neuen Ideen stets optimistisch.

Für jegliche Form des Mentorings danke ich Prof. Dr. Frank Brunkhorst, Prof. Dr. Didier Keh, Prof. Dr. Steffen Weber-Carstens, Prof. Dr. Willehad Boemke, PD Dr. Tim Neumann und Dr. Lutz Kaufner. Ihnen verdanke ich meine klinische und wissenschaftliche Entwicklung über all die Jahre.

Den Doktoranden Peter Nyvlt, Sophia Kuenz, Friederike Schuster und Maryam Kurpanik danke ich für ihren Fleiß, ihre Akribie und ihre Geduld bei allen neuen Ideen und Problemen.

Ferner möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen meiner Klinik für die sehr gute, stets höfliche und zielstrebige Zusammenarbeit sowohl im klinischen als auch wissenschaftlichen Bereich, vor allem aber für das Verständnis auch in schwierigen Situationen danken.

Besonders möchte ich an dieser Stelle meiner Familie danken, meinen Großeltern Erika und Walter Bleil – zu jeder Zeit mit voller Herzlichkeit einfühlend und mahnend zugleich –, meinen Eltern Katrin und Dirk Lachmann, sowie meinem Bruder Björn Lachmann.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift