



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Auswirkungen unterschiedlicher Narkosetiefen auf das  
Immunsystem anhand der Proteinexpression der Blutmakrophagen**

Autor: Kerstin Angela Müller (geb. Kunz)  
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. T. Frietsch

Mithilfe der in jüngerer Zeit entwickelten Verfahren, die auf der Basis eines Elektroenzephalogramms (EEG) die Narkosetiefe messen, erwächst die Frage, ob eine Narkose so flach wie nötig oder so tief wie möglich gehalten werden sollte. Die Hinweise eines möglichen Zusammenhangs zwischen tiefer Narkose und erhöhter postoperativer Mortalität, lenken die Aufmerksamkeit auf das Immunsystem, das vermutlich gerade im Hinblick auf die Tumorprogression eine entscheidende Rolle spielt. Aufgabe der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen unterschiedlicher Narkosetiefen auf das Immunsystem näher zu betrachten, um mehr Einblicke in die zugrundeliegenden Mechanismen zu geben.

Es wurden junge und gesunde Patienten, die sich einer Schulteroperation in Allgemeinanästhesie mit zusätzlicher Regionalanästhesie unterzogen, in einer klinisch prospektiven Studie randomisiert einem oberflächlichen oder tiefen Narkoselevel, unter kontinuierlicher EEG-Überwachung (BIS-Monitoring), zugeteilt. Als signifikanter Unterschied zwischen den zwei Narkosegruppen galt die kumulative Narkosezeit, als Dauer an Zeit unter einem Bispektralem Index (BIS)  $\leq 45$ . Das Monozytenproteom wurde als geeigneter Parameter zur Wiedergabe der Korrelation und Auswirkungen eines externen Stimulus durch unterschiedliche Narkosetiefen auf das Immunsystem ausgewählt. Als qualitative Analyse des Monozytenproteoms, bei einer Vielzahl an statistischen Vergleichen und Einflussgrößen, erfolgte nach Selektion die Auswertung bei einer Anzahl von  $n=3$  pro Gruppe. Die Monozyten wurden aus dem peripheren Blut mittels Ficoll-Gradient und magnetischer Separation gewonnen. Die Auftrennung der Proteine erfolgte anhand der Zweidimensionalen (2D)-Gelelektrophorese. Anschließend erfolgte die massenspektrometrische Proteinidentifikation mittels MALDI-TOF.

Insgesamt wurden 520 Proteinspots detektiert, wovon 27 Proteinspots eine veränderte Expression zwischen dem präoperativen Blutentnahmezeitpunkt und der Blutentnahme nach dem Stimulus durch den entsprechenden Narkoselevel zeigten. Insgesamt wurden 16 Proteine identifiziert, deren Funktion unterschiedlichen Funktionsgruppen wie Endozytose, Zellteilung, Apoptose und Tumorsuppression zugeordnet werden konnten.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass der oberflächlichen Narkose eine mögliche schützende Funktion über eine erhöhte Phagozytosefähigkeit der Monozyten und über die Aktivierung von speziellen Tumorsuppressoren zukommt. Außerdem stellt sich die Vermutung, dass die durch die Narkosetiefe veränderte Regulation der Zellteilung wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung für die Malignomabwehr ist. Die Differenzierungssteigerung zu dendritischen Zellen, als auch die darüber vermittelte Hemmung der Apoptose von Tumorzellen über zwei unterschiedliche Aktivatoren im Arsenal der Tumorabwehr, scheinen nicht gleichwertig effektiv, wenn man die unterschiedlichen Regulationen durch die tiefe Narkosetiefe mit der postoperativen Sterberate durch Malignome und Krebsrezidive in Bezug setzt. Es ist an dieser Stelle zu früh und noch weitere prospektive klinische Studien notwendig, um die Bedeutung weitreichender Folgen der Steuerung der Narkosetiefe in Bezug zu setzen mit den klinischen Folgen, insbesondere zur Identifikation eines Mechanismus, der für alle Tumorzellen durchschlagend für ein verbessertes Überleben verantwortlich ist. Jedoch gibt auch diese Studie weitere Hinweise wie ein kurzer Stimulus durch eine tiefe Narkose Auswirkungen auf das Immunsystem hat und die Malignomentstehung begünstigen könnte, was Diagnostik, Therapie und auch vor allem die Prävention von Krebserkrankungen revolutionieren könnte.