

Schmerzkonzepte in der Mamma Tumorchirurgie

Fluch oder Segen?



Diplomarbeit zur diplomierten Expertin in Anästhesiepflege NDS HF

von Sarah Urich

Fachkurs Juni 2014

Bethesda Spital AG in Kooperation der Merian Iselin Klinik und St.Clara Spital AG

Vorwort

Vor Ihnen liegt die Diplomarbeit für den Abschluss zur diplomierten Expertin in Anästhesiepflege. An der Arbeit habe ich im Zeitraum zwischen September 2015 und März 2016 gearbeitet.

Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen und mich bei all den Personen bedanken, die mich in dieser Zeit unterstützt haben. Ich danke Hr. Christoph Schori, meinem Mentor, für die fachliche Begleitung meiner Arbeit. Ebenso dankbar bin ich für die Unterstützung von, Prof.Dr.Wilhelm Ruppen am Universitätsspital Basel, sowie Cornelia Tannast meine Berufsbildnerin im St.Claraspital.

Den letzten Feinschliff hat meine Arbeit durch Kathrin Neiss erhalten.

Großen Dank verdient auch mein Verlobter, der mich durch alle meine Höhen und Tiefen begleitet und stets ermutigt hat.

Nun wünsche ich viel Freude beim Lesen meiner Diplomarbeit.

Sarah Urich

Eimeldingen, den 03.April 2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
1.1 Beschreibung des klinischen Beispiels	2
1.2 Fragestellung	2
1.3 Zielsetzung	3
1.4 Abgrenzung	3
1.5 Methode und Literaturrecherche	3
2. Hauptteil	4
2.1 Einfluss des chirurgischen Traumas auf das Immunsystem	5
2.1.2 Einfluss des chirurgischen Traumas auf die chirurgische Stressantwort	6
2.1.3 Einfluss des chirurgischen Traumas auf das neuroendokrine System	7
2.2 Immunsystem und Opioide	7
2.3 Zusammenhang der Regionalanästhesie in der Mamma Tumorchirurgie	10
2.4 Der Paravertebralblock	11
2.4.1 Die Anatomie	11
2.4.2 Indikationen für den Paravertebralblock sind:	13
3. Schlussteil	15
3.1 Diskussion	15
3.2 Literaturrecherche	17
3.3 Fallbeispiel	17
3.4 Ausblick	18
3.5 Bedeutung für die Praxis	18
3.6 Persönliche Reflexion	18
4. Selbständigkeitserklärung	19

1. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit werde ich analysieren, ob der Einsatz von Opioiden und der Paravertebralblock in der Mamma Tumorchirurgie eher Fluch oder Segen bedeutet. Zunächst wird ein klinisches Beispiel beschrieben, welches ich selbst erlebt habe. Diese Erfahrung brachte mich auf das Thema der Arbeit, worauf ich im Folgenden noch genauer eingehe.

1.1 Beschreibung des klinischen Beispiels

In meiner Diplomarbeit nehme ich Bezug auf ein praktisches Beispiel. Es handelt sich um eine 40-jährige Patientin, die an Brustkrebs erkrankt ist. Bei der ersten Operation kommt sie zur Entnahme einer Biopsie des Tumors. Sie erhält einen Paravertebralblock, durch den intraoperativ auf Opiode verzichtet wird. Der Eingriff dauert ca. 40 Minuten. Drei Wochen später wird erneut eine Narkose bei der gleichen Patientin durchgeführt. Der Eingriff ist diesmal eine Mastektomie mit Lymphadenektomie links. Es ist wieder ein Paravertebralblock mit zusätzlicher Kathetereinlage geplant. Dieses Mal lehnt die Patientin die Maßnahme in der Vorbereitung ab. Die Begründung - sie habe den Nutzen beim Letzten Mal nicht erkannt. Die Patientin wird eingeleitet. Es wird dazu eine einmalige Dosis Fentanyl verabreicht. Es handelt sich um den gleichen Anästhesisten wie beim ersten Mal. Er wünscht so wenig Opiode wie nötig und am Ende der Anästhesie kein Morphin. Als Erklärung gibt er an, er möchte das Tumorwachstum nicht durch die Opiode fördern. Die Aussage, dass durch die Gabe von Opioiden das Tumorwachstum gefördert werden könne, stimmte mich sehr nachdenklich, da ich ja die narkoseausführende Pflegefachfrau bin und eine große Verantwortung für den Patienten trage. Es ist mir ein großes Anliegen Informationen zu gewinnen, um mir eine eigene Meinung bilden zu können, da das Wichtigste die Gesundheit und Genesung des Patienten ist. Dieser Prämisse möchte ich mich widmen.

1.2 Fragestellung

Die beiden Hauptfragestellungen der vorliegenden Arbeit lauten daher: „Kann ich das Tumorzellwachstum durch Opiode bei bekanntem Mamma Tumor beeinflussen?“ sowie „Welchen Einfluss hat der Paravertebralblock auf das Tumorzellenwachstum in der MammaTumorchirurgie?“.

1.3 Zielsetzung

In meiner Arbeit möchte ich anhand ausgewählter Studien zeigen, welchen Einfluss Opioide auf das Tumorwachstum bei bekanntem Mamma Tumor haben und welchen Einfluss der Paravertebralblock auf das Tumorzellwachstum in der Mamma Tumorchirurgie hat. Der Leser soll den kritischen Einsatz von Opioiden in der Mamma Tumorchirurgie erkennen und Alternativen im Anästhesiemanagement aufgezeigt bekommen. Es sollen mögliche Langzeitwirkungen von Opioiden aufgezeigt werden. Durch das so neu erworbene Wissen, soll der Leser einen Nutzen für seine tägliche Arbeit ziehen und gewohnte Arbeitsabläufe überdenken.

1.4 Abgrenzung

Bezug nehme ich auf an Brustkrebs erkrankte Patientinnen, weitere Tumorerkrankungen schließe ich aus. Ebenso beziehe ich mich auf die Situation von Erwachsenen. Es werden die gängigsten Opioide mit einbezogen, es handelt sich hierbei um Morphin, Fentanyl und Remifentanyl. Somit beziehe ich mich bei Regionalanästhesieverfahren ausschließlich auf den Paravertebralblock für die Mamma Chirurgie.

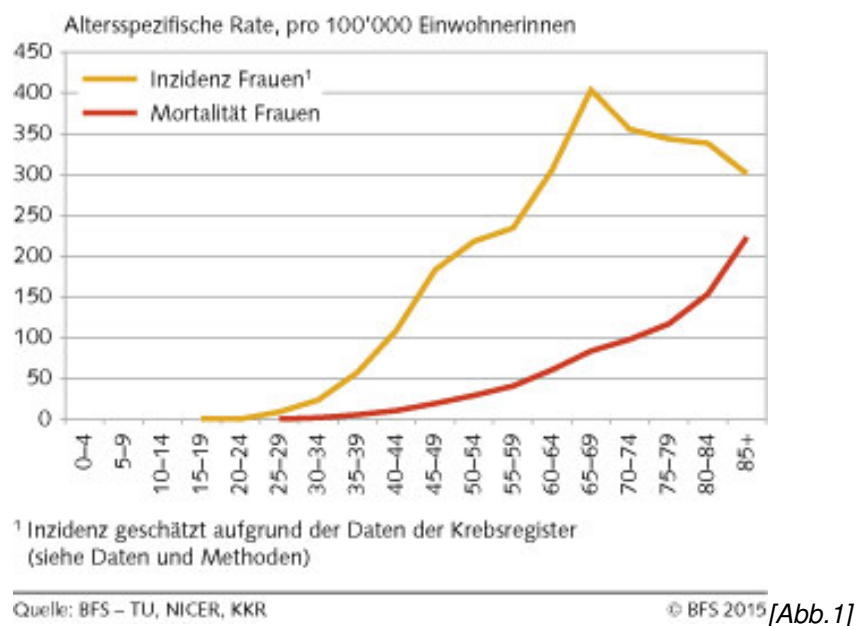
1.5 Methode und Literaturrecherche

Erste Suchergebnisse zu meinem Thema habe ich über die Intranetseite des Universitätsspitals Basel gefunden. Durch die Fachzeitschrift „Der Anästhesist“ bin ich auf einen deutschen Fachartikel gestoßen. Meine Suche ergab in der deutschen Literatur keine weiteren Resultate. Weitere Suchergebnisse erzielte ich über PubMed.com. Hier habe ich englischsprachige Fachartikel sowie retrospektive Studien gefunden. Für die Erklärung fachspezifischer Begriffe verwendete ich ein Fachbuch der Physiologie des Menschen. Informationen aus dem Internet, wie z.B. wikipedia.com, werden ebenso in meiner Arbeit zu finden sein. Im Anhang, unter Begriffserklärungen, sind fachspezifische Begriffe nachschlagbar.

2. Hauptteil

Laut der Schweizer Krebsliga war im Jahr 2015 Brustkrebs die häufigste Krebsart und die häufigste Ursache für den Krebstod bei Frauen. Es erkrankten täglich 15 Frauen an Brustkrebs, jedes Jahr sterben 1400 Frauen daran. Das Durchschnittsalter der Betroffenen liegt bei etwa 50 Jahren - darunter erkrankt mittlerweile jede fünfte Frau [1]. „Die Metastasierung bleibt die Haupttodesursache bei einem Malignomleiden“ [2].

Brustkrebs, 2008–2012



Brustkrebsdaten, Inzidenz und Mortalität von 2008- 2012

(Schweizerische Eidgenossenschaft, 2015)

Trotz erfolgreicher chirurgischer Entfernung des Primärtumors trifft die erneute Erkrankung an einem Tumorleiden jedoch eine bedeutend große Anzahl an Patientinnen. Selbst die beste Operationstechnik, lässt Tumorzellen in das Lymphatische System und in die Blutbahn der Patientinnen einschweben. Zudem beherbergt ein Großteil der Patientinnen maligne Zellen oder bereits Mikrometastasen im Körper. Diese maligne Zellen oder Mikrometastasen streuen dann während der Operation und siedeln sich zu Metastasen an [2,3]. Ob nun diese minimalen Zellbestandteile zu klinisch relevanten Metastasen werden, hängt von der Balance der Anti- Tumorzellimmunität, das Potential des Tumors zu streuen und der Proliferation ab. Außerdem können die minimalen Zellbestandteile im Kapillarbett

entfernter Organe überleben und durch Wachstumsfaktoren ihre eigene Gefäßversorgung aufbauen [2,3].

Die Praxis zeigt oft, dass das Immunsystem häufig nicht in der Lage ist, diese minimalen Restbestandteile nach Brustkrebsoperationen zu eliminieren. Patientinnen erkranken dadurch erneut an lokalen und entfernten Metastasenwachstum. Ein intaktes zelluläres Immunsystem dient also als Hauptabwehr gegen die Entwicklung von Metastasen. Das körpereigene Immunsystem ist somit nach Entfernung des Primärtumors, an einer Vergrößerung und Ausbreitung maligner Zellen maßgebend [2]. Dieser Zusammenhang zeigt, wie wichtig eine intraoperative Aufrechterhaltung des Immunsystems der Patientinnen ist, um zu ihrer Genesung beizutragen. Wesentliche Faktoren, die im Folgenden nacheinander abgehandelt werden, spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Die Operation, also das chirurgische Trauma, die Opioidgabe und die Regionalanästhesie [2,3]. Durch die Anästhesieführung haben wir also einen direkten Einfluss auf die Balance des Immunsystems. Im Nachfolgenden wird dies einzeln durch Literatur belegt.

2.1 Einfluss des chirurgischen Traumas auf das Immunsystem

Größere chirurgische Eingriffe beeinträchtigen die zelluläre Immunität und sorgen somit zu einer quantitativen und qualitativen Abnahme diverser, für das Abwehrsystem relevante, Zellen [2]. Darunter auch die Natürlichen Killer – Zellen (NK- Zellen). Sie sind die Hauptabwehrzellen gegen Krebszellen, da sie diese erkennen und eliminieren. Die NK- Zellen sind eine Subpopulation der Lymphozyten [3]. Verschiedene Studien zeigen eine Beziehung zwischen der NK- Zellen Aktivität und Metastasenwachstum während der Operation. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer niedrigeren Anzahl an NK- Zellen intraoperativ, zu Krebs neigen [3]. Die unterdrückte Aktivität der NK- Zellen dauert bis zu sieben Tagen an. Mit einer Erholung ist ca. nach 2 Wochen zu rechnen. „Dadurch entsteht eine vulnerable Phase für Tumoraussaat und Tumorwachstum“ [2]. In diesem Zeitraum ist die Metastasierung begünstigt. Das chirurgische Trauma äußert sich zudem als chirurgische Stressantwort, die das Immunsystem zusätzlich schwächt.

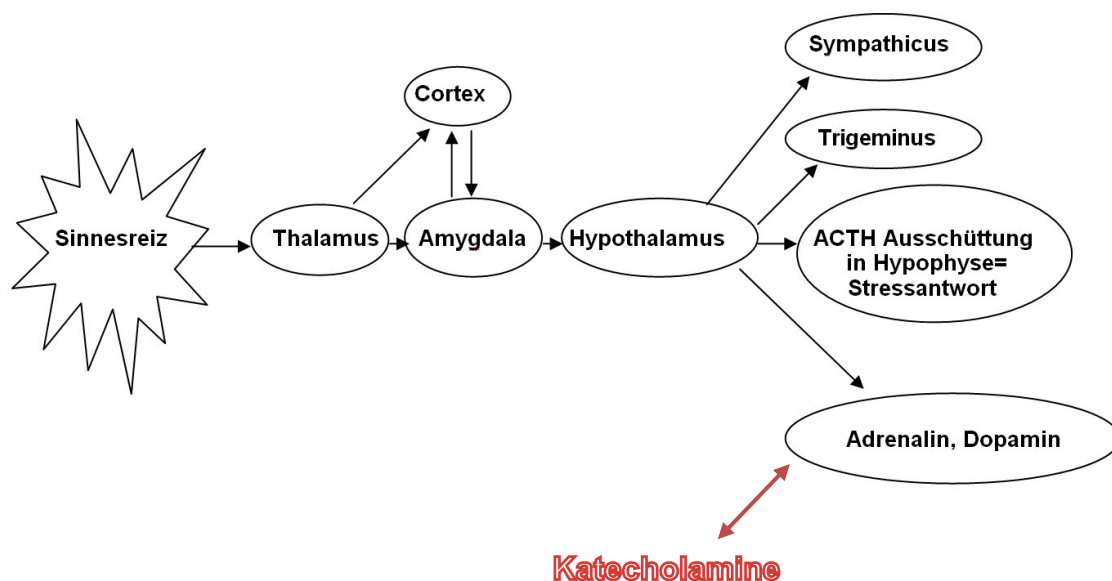


[Abb.2]

Natürliche Killer Zellen attackieren Krebszelle (SWR Tatort Mensch, 2016)

2.1.2 Einfluss des chirurgischen Traumas auf die chirurgische Stressantwort

Die chirurgische Stressantwort ist im weitesten Sinne ein Sinnesreiz für den Körper. Der Sinnesreiz wird über die neuroaxialen Nerven aufgenommen. Dieser Sinnesreiz wird im Thalamus registriert und dient als Umschaltzentrale für die Weitergabe zum Cortex. Dort ist die Amygdala der Teil des Gehirns, der die vegetativen Reaktionen im Körper auslöst. Diese werden wiederum zum Hypothalamus geleitet, dort wird z.B. das Adrenocortikotrope - Hormon (ACTH) gebildet. Dieses Hormon regt die Nebennierenrinde zur Synthese von Glukokortikoiden an und bewirkt im Körper die ungewollte Immunsuppression [4]. Das chirurgische Trauma hat außerdem einen Einfluss auf das neuroendokrine System.



[Abb.3] Darstellung Sinnesreiz auf den die Stressantwort im Körper (HP Günter S. Zwaka, 2016)

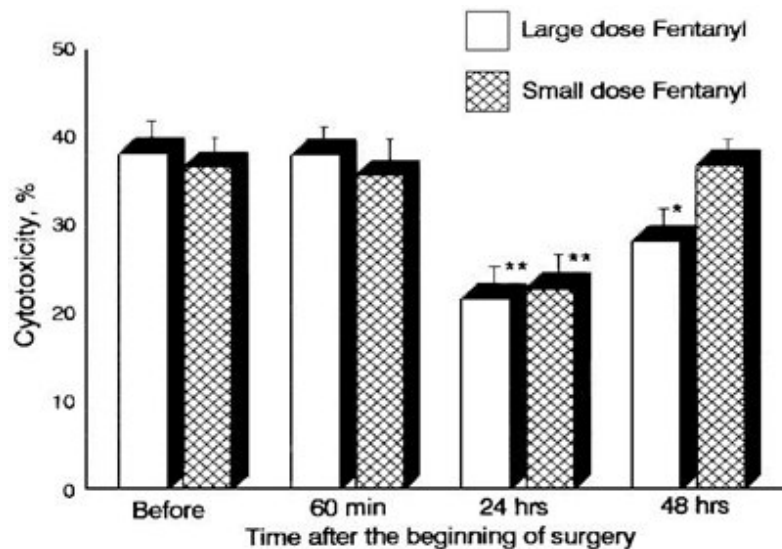
2.1.3 Einfluss des chirurgischen Traumas auf das neuroendokrine System

In experimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das Sympathikussystem an der Unterdrückung der Immunantwort während der Operation, also des chirurgischen Traumas, beteiligt ist. Es werden während der Operation Katecholamine freigesetzt, welche dann systemisch zirkulieren. Parallel werden auch an den Zellendknöpfen im Gewebe, Katecholamine freigesetzt. Diese Freisetzung von Katecholaminen, wirkt direkt und indirekt immunsuppressiv. Die direkte Unterdrückung beinhaltet die Reduktion von immunkompetenten Zellen, wie die der NK-Zellen. Indirekt verursachen die Katecholamine das Freisetzen von immunsuppressiven Faktoren, welche zur Immunsuppression beitragen. Diese Effekte können durch eine Sympathikus Blockade abgeschwächt werden [2]. Die Genesung der Patientinnen impliziert u.a. die Entfernung des Tumors, es ist die scheinbar effektivste Maßnahme. Dennoch löst diese chirurgische Maßnahme gleich mehrere Vorgänge im Körper aus, welche einen negativen Einfluss auf das Immunsystem, die chirurgische Stressantwort und auf das neuroendokrine System haben. Für die nötige Narkose werden außerdem Opiode angewendet, welchen Einfluss diese für die Patientinnen haben, zeigt die nachfolgende Erläuterung.

2.2 Immunsystem und Opiode

Es konnte gezeigt werden, dass Opiate und endogene Opioid- Peptide einen negativen Einfluss auf die zelluläre und humorale Immunfunktion beim Menschen haben. Hierbei beeinträchtigen sie vor allem die NK- Zellen Aktivität und machen den Organismus somit anfälliger für die bereits erwähnten Mikrometastasen [2]. Systemisch und auch intrazerebral verabreichtes Morphin unterdrückt die Aktivität der NK- Zellen dosisabhängig. Belegt wurde, dass Morphin einen proangiogenetischen Effekt hat und das Wachstum bei Mamma Tumoren begünstigt [2]. Dieser Effekt war unter der Gabe von Celecoxib (Cox2-Hemmer) vermeidbar ist. Celecoxib hemmt die Bildung von Prostaglandine. Prostaglandine hemmen die Bildung von Interleukin 2 und Interferongamma, dies sind beide Stoffe die sonst die NK- Zellen aktivieren [3]. Die Kombination von Remifentanil und Propofol lässt antientzündliche Zytokine wie das Interleukin 2 ansteigen [2]. Dies spricht somit auch für eine unterstützende Wirkung des Immunsystems, da die NK- Zellen dadurch aktiviert werden. „Auch bei Fentanylgabe wurde ein dosisabhängiger Effekt auf die Aktivität der NK-Zellen und ein fördernder Effekt das Tumorwachstum beim Menschen beobachtet“ [2].

Ein anderer Ansatz ist die präoperative Morphinadministration. Im Tierexperiment konnte ein inhibitorischer Effekt auf das Tumorstadium gezeigt werden. Dies kann als ein Weg gesehen werden, um das operativ induzierte Wachstum von Metastasen zu dämpfen [2]. Durch diverse Versuche an Tiermodellen, Patientenstudien und experimentellen Laboruntersuchungen wurde deutlich, dass es einen äußerst komplexen Mechanismus zwischen der Interaktion der Opioidgabe und des Einflusses auf die NK-Zellen, und somit des Tumorstadiums, geben muss. Die Literatur fordert hier zwingende Aufklärung [2]. Yeager, Colacchio & Yu (1995) haben am Patienten geforscht, um den Einfluss von Morphin auf die NK-Zellen zeigen zu können. Hierfür wurden 23 gesunde Teilnehmer im Spital beobachtet. Sie erhielten eine i.v. Morphininfusion. Yeager et al. (1995), verabreichten in der „Highdose“ Morphinteilnehmergruppe etwa 0,59 mg/kg/KG i.v. Morphin und in der „Lowdose“ Gruppe etwa 0,35 mg/kg/KG i.v. Es wurden Blutentnahmen gemacht, um die Aktivität der NK-Zellen und der Interferongamma stimulierten NK-Zellen zu testen. Die Stimulation mit Interferongamma hat einen fördernden Effekt auf das Wachstum der NK-Zellen. Yeager et al. (1995), konnte eine bedeutende Unterdrückung der NK-Zellen nach 2 und 24 Stunden beobachten. Zudem bleibt die Suppression der NK-Zellen über 24 Stunden in der „Highdose“ Gruppe bestehen. Ein deutlicher Unterschied machte auch die geringere Anzahl der NK-Zellen in der „Highdose“ Morphingruppe. Die Stimulation der NK-Zellen mit Interferongamma, hatte keinen positiven Effekt auf die Aktivität der NK-Zellen [5]. Um den Einfluss von niedrigen zu hohen Dosen Fentanyl auf die NK-Zellen Aktivität aufzuzeigen, forschten Beilin, Shavit & Hart (1996) an Patienten in der perioperativen Phase. Es wurden 40 Teilnehmer mit benigne und maligne Erkrankungen involviert. Die Hälfte erhielten eine hohe Dosis Fentanyl (75 mcg/kg Infusion) oder eine niedrigere Dosis Fentanyl (1mcg/kg- up to 5mcg/kg). Ein Teil der Patienten wurde wiederum mit Interferongamma und Interleukin 2 behandelt, jeweils um die NK-Zellen Aktivität zu steigern. Blutentnahmen wurden während der perioperativen Phase durchgeführt, und hinsichtlich der NK-Zellen analysiert. Beilin et al. (1996), belegten in beiden Testgruppen eine Suppression der NK-Zellen, mit einem Maximum nach 24 Stunden der Operation. Der Hauptunterschied bei den beiden Gruppen ist jedoch die Erholung der NK-Zellen, diese war bei der Gruppe mit niedrigerer Dosis wesentlich schneller [6].



[Abb.4] Darstellung von hoher Dosis Fentanyl versus niedriger Dosis Fentanyl auf die Zytotoxizität

(Beilin et al., 1996, S.494)

Vergleicht man die Studien, wollen beide die Aktivität der NK-Zellen unter Einfluss von Opioiden untersuchen. Die Teilnehmeranzahl ist abweichend, ebenso die Studienmethodik. Die Morphin Dosis wird an gesunden Zellen getestet und die Teilnehmer erhalten eine Infusion. Dahingegen wird die Fentanyl Dosis in der intraoperativen Phase verabreicht und die Situation des benignen und malignen Patientengutes berücksichtigt. Beide Studien erwägen den Versuch zusätzlich die NK-Zellen Aktivität mit Interferongamma und Interleukin 2 zu unterstützen, dies zeigt jedoch keinen Vorteil. Trotz der Unterschiede belegen Yeager et al. (1995) und Beilin et al. (1996) beide eine Unterdrückung der NK-Zellen nach 24 Stunden der Opioidgabe. Das Ergebnis beider ist übereinstimmend. Aus beiden Studien wird deutlich, dass eine erhöhte Opioidgabe eine anhaltende Suppression der NK-Zellen und somit des Immunsystems verursacht. Eine geringere Gabe von Opioiden lässt eine raschere Erholung der NK-Zellen zu. Es zeigt sich eine Immunsuppression und dies nicht nur allein bei benigne erkrankten Patienten, sondern generell. Dadurch, dass unterstützende Faktoren, wie Interferongamma und Interleukin 2 keinen positiven Effekt auf die NK-Zellen Aktivität aufzeigen, liegt der Ansatz eines Immunstarken Körpers bei der Menge des verabreichten Opioids. Wie bereits dargestellt ist das Immunsystem, also der Erhalt der NK-Zellen Aktivität, während des operativen Eingriffs für das Wachstum von Tumormetastasen entscheidend. Somit

besteht ein direkter Zusammenhang zur Metastasierung und somit der erneuten Erkrankung an einem Tumorleiden der Patientinnen.

Um die eingangs erwähnten wesentlichen Faktoren der Beeinflussung des Immunsystems abzuschließen, soll nun auf die Regionalanästhesie und dessen Zusammenhang in der Mamma Tumorchirurgie, eingegangen werden.

2.3 Zusammenhang der Regionalanästhesie in der Mamma Tumorchirurgie

Das verbesserte Outcome nach Mamma chirurgischen Eingriffen mit Regionalanästhesie kann mindestens drei Mechanismen zugeschrieben werden [3]. Zum Einen dämpft die Regionalanästhesie den immunsuppressiven Effekt der Operation. Die neuroendokrine Stressantwort wird durch die neuroaxiale Blockade gehemmt. Daraus resultiert, dass der Paravertebralblock bei Patientinnen in der Mamma Chirurgie einen hemmenden Effekt auf die chirurgische Stressantwort hat [3]. Als weiteres weisen Patienten, die eine Regionalanästhesie erhalten haben, einen niedrigeren Opioidbedarf auf. Der Paravertebralblock kann somit den Opioidbedarf bei Mamma chirurgischen Eingriffen senken. Opiode hemmen die zelluläre Immunität und die Antitumorabwehr. Außerdem wird eine Regionalanästhesie gemacht, um in Kombination mit einer Allgemeinanästhesie die Menge des Anästhetikums während der Operation zu reduzieren [3]. Diese verursachen je nach Anästhetikum eine Unterdrückung der NK-Zellen bzw. eine Zunahme der aktiven Tumorzellen. Somit kann eine anästhesiologisch induzierte Immunminderung verhindert werden. Daten über Inhalationsanästhetika, i.v. Anästhetika und Lokalanästhetika liegen vor [2]. In der Literatur ist mehrfach zu lesen, dass eine Änderung im Anästhesiemanagement, also das Durchführen eines Paravertebralblocks, die Lebensqualität der Patientinnen verbessert [3,7]. Die Prävalenz an chronisch postoperativen Schmerzen zu leiden, ist bei Mamma chirurgischen Eingriffen besonders hoch. Hierbei schwanken die angegebenen Inzidenzen zwischen 8,2% nach 6 Monaten und 47% nach ca. 26 Monaten [8]. Dies ist ein weiterer Aspekt, welcher den Paravertebralblock in den Vordergrund rücken lässt und somit die Lebensqualität der Patientinnen verbessern kann.

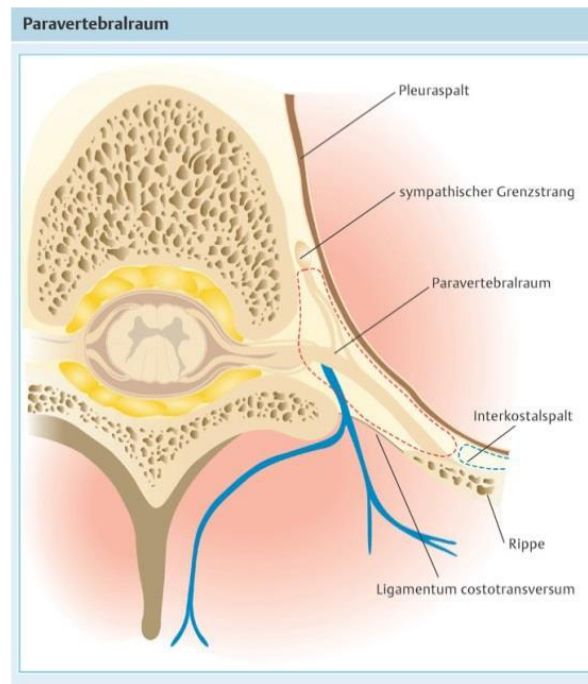
2.4 Der Paravertebralblock

„Die Injektion eines Lokalanästhetikums in den Paravertebralraum stellt ein altes Verfahren dar, das eine zunehmende Renaissance erlebt“ [9]. Erstmals wurde es im Jahre 1911 von Prof. Arthur Läden für eine Pyelotomie angewendet. Läden`s Methode geriet jedoch in Vergessenheit, 1979 wurde sie von Eason und Wyatt wiederentdeckt.

Der Paravertebralblock wurde nicht nur zur postoperativen Schmerztherapie nach z.B. thorakalen Eingriffen, sondern auch bei chronischen Tumorschmerzen eingesetzt. Vorteile sind seine einfache Durchführbarkeit und die geringe allgemeine Komplikationsrate, die bei etwa 5% liegt [9].

2.4.1 Die Anatomie

Beim Paravertebralraum handelt sich um einen keilförmigen, locker mit Binde- und Fettgewebe ausgefüllten Raum, der kranial und kaudal von Caput und Collum costae begrenzt wird. Der dorsale Rand ist das Ligamentum costotransversum, während die Pleura parietalis den ventralen Abschluss des Raumes darstellt sowie die laterale Kante des Wirbelkörpers. Nach lateral geht der Paravertebralraum in den Interkostalraum über. Im Paravertebralraum befindet sich der jeweilige Spinalnerv und Rami spinales sowie Rami comunicantes (Spinalnervenwurzeln, gangliones paravertebralia, sympathischer Grenzstrang). Die Einstichstelle erfolgt 30 mm paramedian. Es wird meistens eine Tuohy - Nadel verwendet, mit dieser wird der Processus transversus aufgesucht. Die Punktion erfolgt nach der Loss-of-Resistance- Technik. Der Paravertebralraum wird klassischerweise in der Tiefe von 12-15mm über den Knochenkontakt hinaus aufgefunden. Zur sicheren Identifikation des Raumes dient die Sonografie. Damit wird die größte Gefahr, die Punktion der Pleura und die Entstehung eines Pneumothorax, weniger wahrscheinlich [9].



[Abb.5]

Schnitt durch einen Brustwirbel. Anatomie des Paravertebralraums und seiner angrenzenden Strukturen (Byhahn C. & Meininger D., 2009, S.531)



[Abb.6]

Vertebra prominens (C7) und Spina scapulae (Th3–Th4) bilden die anatomischen Landmarken zur thorakalen Paravertebralblockade (Byhahn C. & Meininger D., 2009, S.532)

Mit einer Einzelinjektion mit dem Lokalanästhetikum (z.B. 1,5mg/kg Ropivacain 0,5%/ Bupivacain 0,5%) wird typischerweise eine Blockade von 2-3 Segmenten kranial der Punktionsstelle und 3-4 Segmenten kaudal erreicht [9]. Die Einzelinjektionen sind in der Praxis meistens bei Tumorektomien, Biopsien und Sentinellanfärbung zu sehen. Möglich sind auch Mehrfachinjektionen von T1-T5, gegebenenfalls kann der Chirurg intraoperativ eine erneute Injektion vornehmen, zwecks der Blockierung der kontralateralen Nerven [9]. Die andere Möglichkeit ist das Einlegen eines Katheters zwischen T2-4, mit anschließender Infusionstherapie (bis max.48h) [9]. Bei Patientinnen die eine Mastektomie mit einer Kathetereinlage im Paravertebralraum erhielten, ist chronischer Schmerz nach 12 Monaten reduziert (13% versus 47%) [10]. Die Paravertebralblock umfasst somit das Durchführen von Einzelinjektionen, Mehrfachinjektionen oder das Einlegen eines Katheters.

2.4.2 Indikationen für den Paravertebralblock sind:

- Anästhesie und Analgesie Mamma Chirurgie
- Thorakotomie,- skopie
- Rippenfrakturen
- Eingriffe in der Abdominalchirurgie

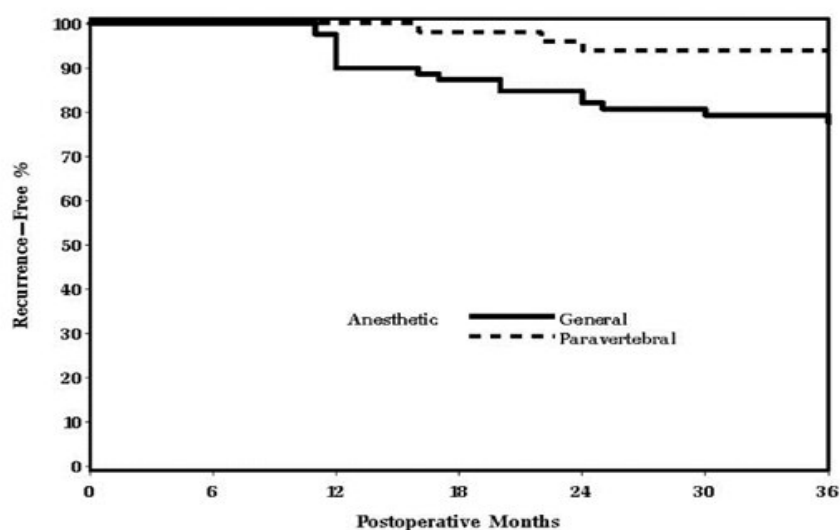
Kontraindikationen sind:

- Gerinnungsstörungen
- Generalisierte Infektionen
- Allergie Lokalanästhetika
- Ablehnung der Patienten

Mögliche Komplikationen sind:

- Hypotension (4,6%) und die Gefäßpunktion (3,8%)
- Pleura Punktion (1,1%); Bei weniger als der Hälfte führte es zu einem Pneumothorax
- Postspinale Kopfschmerzen
- Rückenmarksnahe Hämatom
- Totale Spinalanästhesie

Der Paravertebralblock wird mit Lokalanästhetika durchgeführt, welche einen hemmenden Effekt auf die Tumorzellteilung zeigen[3]. Die neuroaxiale Blockade, sowie der niedrigere Opioid- und Anästhetika Bedarf, machen diese Form der Regionalanästhesie vorteilhaft in der Tumor Mamma Chirurgie. Zum einen wird die neuroendokrine Stressantwort gedämpft und die Aktivität der NK-Zellen beeinträchtigt, wie bereits beschrieben. Ein weiterer großer Vorteil ist, die Reduktion postoperativer chronischer Schmerzen. Der Paravertebralblock stellt im Vergleich zur thorakalen Epidural - Anästhesie die gleiche analgetische Effizienz dar. Hierbei kommt es jedoch seltener zu Hypotensionen, ebenso weniger zu Harnverhaltung, pulmonalen Komplikationen, Übelkeit und Erbrechen [9]. Exadaktylos, Buggy & Moriarty (2006) befassten sich genau mit der Fragestellung, ob die Anästhesietechnik einen Einfluss auf das Wiederauftreten von Brustkrebs hat. Sie evaluierten dazu eine Gruppe mit Paravertebral- Anästhesie (50 Patientinnen) im Vergleich zu einer Gruppe mit Allgemeinanästhesie (79 Patientinnen) mit patientenkontrollierte Analgesie mit Morphin (=PCA). Die Beobachtungsperiode betrug ungefähr 32 Monate [7]. Exadaktylos et al. (2006), belegten, dass das Wiederauftreten- und Metastasenfreie Überleben bei 94% in der Paravertebral Anästhesie und 82% in der Allgemeinanästhesie Patientengruppe in den ersten 24 Monaten betrug. In den darauf folgenden 12 Monaten waren es 94% bzw. 77% der Patientinnen [7].



[Abb.7]

Wiederauftreten- und Metastasenfreie Überleben in Prozent (Exadaktylos et al., 2006)

Die Analyse von Exadaktylos et al. (2006), lässt sie die Aussage treffen, dass die Paravertebral Anästhesie für Brustkrebsoperationen das Risiko des Wiederauftretens oder der Metastasierung um das 4-fache während 2,5 bis 4 Jahren reduziert wird [7]. Die Forschungsgruppe „Konsortium“ (Cleveland Clinical, USA) hat eine randomisierte, kontrollierte Multicenter Studie im Jahr 2008 initiiert. Die Studie möchte die Hypothese testen, ob das Wiederauftreten von Metastasen bei randomisierten Patientinnen nach Mamma Chirurgischen Eingriffen durch das Anästhesiemanagement begünstigt wird. Vorgesehen ist die Durchführung eines Paravertebralblocks und postoperativer Analgesie oder eine intraoperativ volatile Anästhesie und eine postoperative Opioid Analgesie mit Morphin [11]. Eine Internetrecherche ergab keine Suchergebnisse des Studienergebnisses, geplant war ein Beobachtungszeitraum von etwa 5 Jahren. Somit gibt es aktuell keine veröffentlichte prospektive Studie an Patientinnen, welche den Effekt der Regionalanästhesie auf den Krankheitsverlauf in der Tumor Mammachirurgie zeigt [11].

3. Schlussteil

Im Schlussteil erfolgt zunächst eine Zusammenfassung der gewonnenen Ergebnisse. In einem zweiten Schritt werde ich auf die eingangs gestellten Fragen zurückkommen und diese beantworten. Ein Rückblick über meine Literaturrecherche, das Fallbeispiel sowie ein Ausblick für die Praxis und eine abschließende Reflexion runden meine Arbeit ab.

3.1 Diskussion

Erschreckend ist, dass Brustkrebs die häufigste Krebstodesursache bei Frauen ist. Das Durchschnittsalter der Erkrankten von 50 Jahren zeigt, wie notwendig eine Genesung für diese Frauen ist um nicht erneut in ihrem Leben an einem Malignomleiden zu erkranken. Die Operation gilt als effektivste Maßnahme zur Entfernung des Brustkrebses. Hier entsteht jedoch bereits das Dilemma, denn eine Operation impliziert diverse Körpermechanismen. Es werden Tumorzellen frei, diese können dann während der Operation streuen oder aber auch restliche maligne Zellen bleiben im Körper der Patientinnen zurück. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass Patientinnen bereits Mikrometastasen beherbergen, welche dann zu Metastasen werden können.

Diese Metastasen sind also der entscheidende Faktor, ob die Patientinnen nach einem Tumorleiden wieder genesen. Ein intaktes Immunsystem ist als Hauptabwehr gegen Metastasen also entscheidend. Doch wovon ist nun das Gleichgewicht des Immunsystems abhängig? Zum einen verursacht die Operation, also das chirurgische Trauma eine Suppression der zellulären Immunantwort. Außerdem wird das Gleichgewicht des Immunsystems vom Sinnesreiz, welcher durch das chirurgische Trauma ausgelöst wird, beeinflusst. Das neuroendokrine System, welches während einer Operation aktiviert wird, schwächt das Immunsystem zusätzlich. Durch diese Schwächungen des Immunsystems werden vor allem die NK-Zellen unterdrückt, welches die Hauptabwehrzellen gegen Krebszellen sind. Da eine Entfernung des Primärtumors aber unvermeidbar ist, stellt sich die Frage, welche Rolle die Opioide und der Paravertebralblock in der Tumor Mammachirurgie spielen. Hierbei haben wir als Anästhesiepflegende einen direkten Einfluss bei der Narkose der Patientinnen, indem wir die Opioidgabe steuern und das Durchführen bzw. Nichtdurchführen des Paravertebralblocks beim Anästhesisten hinterfragen.

Die dargelegten Studien konnten belegen, dass eine erhöhte Opioidgabe eine verminderte Anzahl und anhaltende Suppression der NK-Zellen und somit des Immunsystems verursacht. Eine geringere Gabe von Opioiden, lässt eine raschere Erholung der NK-Zellen zu und trägt somit zum besseren Erhalt des Immunsystems bei. Die eingangs gestellte Frage, ob Opioide bei bekanntem Mamma Tumor das Tumorzellenwachstum beeinflussen, ist damit klar mit Ja zu beantworten. Eine Ausnahme bildet hier jedoch das Remifentanil. In Kombination mit Propofol ist die Schwächung der NK- Zellen vermindert. Die Reduktion der Dosis der Opioide oder aber auch das präoperative Verabreichen von Morphin kann als ein Weg gesehen werden, um das Tumorzellenwachstum einzudämmen. Doch welchen Einfluss hat nun der Paravertebralblock in der Mamma Tumorchirurgie? Der Paravertebralblock beeinflusst drei wesentliche Mechanismen. Durch die neuroaxiale Blockade wird die neuroendokrine Stressantwort gedämpft. Zudem wird der Bedarf an Opioiden und die Menge des Anästhetikums gesenkt. Ein weiterer Vorteil ist die Vermeidung postoperativer chronischer Schmerzen nach Mamma chirurgischen Eingriffen, was die Lebensqualität der Patientinnen nachhaltig verbessert. Außerdem hat das angewendete Lokalanästhetikum einen hemmenden Effekt auf die Tumorzellteilung und den Krebszellenwachstum.

In der Studie von Exadaktylos et al. (2006) konnte gezeigt werden, dass das Wiederauftreten der Krebserkrankung nach einem Paravertebralblock deutlich geringer ist.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine Kombinationsanästhesie mit dem Paravertebralblock und Remifentanyl oder präoperativ verabreichtes Morphin, als Beste Maßnahme bei Mamma chirurgischen Patientinnen dient. Als positiver Nebeneffekt des Paravertebralblocks kann auch die bestmögliche postoperative Analgesie und Prävention von chronischen Mamma chirurgischen Schmerzen gesehen werden.

3.2 Literaturrecherche

Einen ersten Einblick in das Thema habe ich über ganz allgemeine Informationen zu den Opioiden und deren Zusammenhang zum Tumorzellenwachstum gewonnen. Da das Thema der Arbeit bisher nicht in Lehrbüchern behandelt worden ist, habe ich diverse englischsprachige Studien gelesen, übersetzt und verwendet. Bei dieser Suche bin ich auf eine prospektive Multicenter Studie aus dem Jahr 2008 gestoßen. Diese Studie würde sehr gut an den Inhalt meiner Arbeit anlehnen, leider sind keine Studienergebnisse auffindbar.

3.3 Fallbeispiel

Ich hatte die Möglichkeit, einige Zeit mit dem Anästhesisten im oben erwähnten Fallbeispiel zu arbeiten. In seinem Prämedikationsgespräch wurde der Patientin der Paravertebralblock vorgeschlagen, dieser wurde bei der ersten Operation der Patientin durchgeführt. Als sie jedoch zum zweiten Mal, dieses Mal für den wesentlich größeren Eingriff operiert werden sollte, lehnte sie den Paravertebralblock ab. Vorab hätte es nochmal eine sorgfältige Aufklärung der Patientin geben sollen um ihr die Vorteile des Paravertebralblocks erneut zu verdeutlichen. Als Anästhesiepflegende könnte ich zudem das Nichtdurchführen des Paravertebralblocks beim Anästhesisten hinterfragen und ihn hierfür für die Zukunft sensibilisieren. Da der Anästhesist die negativen Effekte auf das Tumorzellenwachstum der Opioiden wusste, konnten wir ihr trotzdem eine sichere Narkose verabreichen, indem wir eine tiefe Propofol Anästhesie mit wenig Opioiden verabreichten.

3.4 Ausblick

Hier möchte ich erwähnen, dass aus der vorliegenden Literatur deutlich wird, dass es weitere prospektive Studiendesigns benötigt. Die Forscher in dem Gebiet konnten zwar eine eindeutige Suppression der NK- Zellen aufzeigen. Dennoch bleibt der äußerst komplexe Mechanismus auf biochemischer Ebene ungeklärt warum die NK- Zellen durch Opioide gehemmt werden und somit eine Auswirkung auf das Tumorzellenwachstum haben. Ich denke für eine fordernde und einheitliche Umsetzbarkeit in der Praxis benötigt es noch weiteres Forschungsmaterial, vor allem auch wenn es um das Anwenden der Regionalanästhesie auf das Langzeit Outcome von Krebs, geht. Doch ich denke erste Ansätze für das Verabreichen von wenig Opioiden und das Anwenden des Paravertebralblocks in der Mamma Tumorchirurgie sind meiner Diplomarbeit aufgezeigt.

3.5 Bedeutung für die Praxis

Die Wahl des Themas aus einer alltäglichen Situation heraus erfreut mich sehr, denn mittlerweile sehe ich großes Potential in der Umsetzung in der Praxis. Nicht nur, dass ich mein Fachwissen erweitern konnte, sondern das Anwenden bei meinen Narkosen und Übermitteln von Wissen an meine Arbeitskollegen zeigen mir die Wichtigkeit dieser Arbeit. Was dabei jedoch die größte Bedeutung hat, ist der große Nutzen für die Patientinnen. Die Patientinnen erhalten dadurch eine Leistung, die einen deutlichen Mehrwert an ihrer Gesundheit darstellt.

Eine Frage bleibt jedoch nachhaltig offen: Warum bekommt nicht jede Patientin einen Paravertebralblock in der Mamma Tumorchirurgie?

3.6 Persönliche Reflexion

Das Erstellen dieser Diplomarbeit konnte ich gut vergleichen mit dem Durchführen meiner ersten Narkosen. Das Zurechtfinden in dem „Literaturlabyrinth“ und das Überprüfen der Literatur auf dessen Wertigkeit erfordert viel Geduld und Durchhaltevermögen. Die vorangegangenen Module gaben die Rahmenbedingungen vor und somit etwas Orientierungshilfe. Das Bearbeiten und Begrenzen der Literatur erforderte immer wieder ein evaluierendes Vorgehen. Eine große Hilfe war nach all dem Informationsfluss eine grobe Gliederung meiner Arbeit.

Einen Mehrwert durch diese Arbeit für meine Persönlichkeit erkenne ich durch das Erlernen von Literaturrecherche und -auswertung, das Anwenden von Zitatregeln sowie Verwenden von englischer Literatur und Studien. Ich habe mein Wissen nicht nur in dem Gebiet der Mamma Tumorchirurgie erweitert, sondern auch in der Immunbiologie und Pharmakologie. Ein großer Vorteil ist, dass ich die Zusammenhänge aus der Praxis besser verstehe. Ich weiß nun den Nutzen der Opioiden und des Paravertebralblocks in der Mamma Tumorchirurgie. Die Vorteile der Regionalanästhesie kann ich auch auf andere Operationen anwenden. Rundum hat das Erarbeiten von anästhesiologischem Wissen immer einen positiven Effekt, sei es für einen selbst oder für den Patienten.

4. Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich diese Arbeit selbständig durchgeführt, keine anderen als die angegebenen Quellen, Hilfsmittel oder Hilfspersonen beigezogen und keine fremden Texte als eigene ausgegeben habe. Alle Textstellen in der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus Quellen entnommen wurden, habe ich als solche gekennzeichnet.

Eimeldingen, den 03.04.2016

Sarah Urich

Literaturverzeichnis

- 1. Krebsliga Schweiz:** Zahlen und Fakten zu Brustkrebs [Internet].08.März 2016 [zitiert am 08.03.2016 um 17:05 Uhr]. URL: http://www.krebsliga.ch/de/praevention/pravention_krebsarten/brustkrebs_/zahlen_und_fakten_zu_brustkrebs/
- 2. Fukui K., Werner C., Pestel G.** (2012): Beeinflussung maligner Tumoren durch Anästhesieverfahren, *Der Anaesthesist* , Volume 61, Issue 3, pp 193-201
- 3. Snyder GL., Greenberg S.** (2010): Effects of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br Journal of Anaesthesia* 105:106-115
- 4. Selbsthilfe Baklayan,** Zwaka S. HP Günter : Depression: Altlasten im Gehirn [Internet]. Datum unbekannt [zitiert am 21.01.2016, um 19:08 Uhr].URL: http://www.selbsthilfe-baklayan.com/depression_altlasten-im-gehirn.html
- 5. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT,** Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, Guyre PM (1995): Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anaesthesiology*, 83:300-508
- 6. Beilin B., Shavit Y., Hart J et al** (1996): Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell Cytotoxicity in the perioperative period. *Anesthesiology* 82: 492-497
- 7. Exadaktylos A.K., M.D., Buggy D.J et al** (2006): Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006, 106: 660-4
- 8. Göbel H., Sabatowski K.** (2010): Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen. *Springer Medizin*, 24:517–533
- 9. Byhahn C., Meininger D.** (2009): Verfahren der Regionalanästhesie- Thorakale Paravertebralblockade. *Anästhesiol. Intensivmed.*;44(7-8):530-536, S. 531

10. Ilfeld BM et al. (2014): persistent postmastectomy pain and pain-related physical and emotional functioning with and without a continuous paravertebral nerve block. Ann Surg Oncol. Epub ahead of print

11. Sessler D., Ben-Eliahu S., Edward J. M., Marie-Odile et al (2008): Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Contemporary Clinical Trials 29: 517-526

Abbildungsverzeichnis:

Deckblatt: Pflanzenforschung.de: Opium aus Hefe statt Schlafmohn [Internet]. 24. August 2014 [zitiert am 21.01.2016, um 21:03 Uhr]. URL: http://www.pflanzenforschung.de/files/cache/61e0f49408175b838aae29946c017437_f3722.jpg

Abb.1: Schweizerische Eidgenossenschaft: Krebs- Daten, Indikatoren [Internet]. 27. Januar 2016 [zitiert am 27.01.2016 um 15:14 Uhr]. URL: http://images.google.de/imgres?imgurl=http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/02/05.Document.180448.png&imgrefurl=http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/key/02/05.html&h=302&w=333&tbnid=bMlwZ4myw4ZXmM:&tbnh=97&tbnw=107&docid=pgnbZzS2yUaBnM&usg=__i2FXoVmwjrMbZMjcwXL1YHvdBTc=&sa=X&ved=0ahUKEwi4_sjklMrKAhXFWA4KHXTbBTEQ9QEILDAA

Abb.2: SWR Tatort Mensch: Natürliche Killerzellen attackieren Krebszellen [Internet]. Datum unbekannt [zitiert am 21.01.2016, um 16:30 Uhr]. URL: https://www.google.de/search?q=nat%C3%BCrliche+krebszelle+attackiert+krebszelle&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiM4YmZ-LPKAhWIOhokHeEOAcsQ_AUIBygB&biw=1280&bih=865

Abb.3: Selbsthilfe Baklayan, HP Günter S. Zwaka: Depression: Altlasten im Gehirn [Internet]. Datum unbekannt [zitiert am 21.01.2016, um 19:08 Uhr]. URL: http://www.selbsthilfe-baklayan.com/depression_altlasten-im-gehirn.html

Abb.4: Beilin B, Shavit Y, Hart J et al (1996): Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell Cytotoxicity in the perioperative period. *Anesthesiology* 82: S. 494

Abb.5: Byhahn C., Meininger D., Verfahren der Regionalanästhesie- Thorakale Paravertebralblockade. *Anästhesiol. Intensivmed.* 2009;44(7-8):530-536, S. 531

Abb.6: Byhahn C., Meininger D., Verfahren der Regionalanästhesie- Thorakale Paravertebralblockade. *Anästhesiol. Intensivmed.* 2009; 44(7-8):530-536, S. 532

Abb.7: Exadaktylos A.K., M.D., Buggy D.J et al (2006): Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006, 106: S.663

Anhang

Begriffserklärungen

Anti- Tumor Zellimmunität: Tumorzellen breiten sich gewöhnlicher Weise über die Blutbahnen aus, hier werden sie erkannt und eliminiert, um diesem zu entgehen haben sie verschiedene Mechanismen entwickelt. Sie benutzen z.B. die Thrombozyten als Schutzmantel, diese setzen dann TgF Beta frei, dies blockiert die Natürlichen Killer- Zellen. Zudem sorgt diese veränderte Oberfläche für ein Nichterkennen des Immunsystems da der Körper von einem Thrombozyt ausgeht. Durch diese Zellveränderung und Immunsuppression ist der Körper nicht mehr in der Lage die Tumorzellen aufzudecken.

(Medizin Uni Tübingen: Modulation der NK-Zell vermittelten anti-Tumor Immunität durch Thrombozyten [Internet]. Datum unbekannt [zitiert am 21.01.2016, um 20:10 Uhr]. URL: https://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Kliniken/Medizinische+Klinik/Innere+Medizin+II/PDF_Archiv/Kopp_NK_Thr.pdf)

Extravasation: Darunter versteht man den Austritt von Blut oder Lymphflüssigkeiten aus einem Gefäß und seine anschließende, diffuse Verteilung im Gewebe.

(Doc Check Flexikon, Dominic Prinz: Extravasation [Internet]. 27.Sept.2010, um 13:50 Uhr [zitiert am 12.11, um 17:33 Uhr]. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Extravasation>)

Neuroaxiale Blockade der Afferenzen: Sprich eine rückenmarksnahe Blockade der Afferenzen (von lat. *affere* „hintragen, zuführen“) durch die neurophysiologisch jene Fortsätze von Nervenzellen blockiert werden, über die einem bestimmten Bereich Signale zufließen.

(Wikipedia, freie Enzyklopädie: Afferent [Internet]. Diese Seite wurde zuletzt am 9. Januar 2016 um 19:11 Uhr geändert [zitiert am 12.11.2015, um 17:58Uhr. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Afferent>)

Proangiogenetischer Effekt/ Angiogenese: „angio“- Gefäß „genese“- Entstehung, bezeichnet man das Wachstum von Blutgefäßen, durch Sprossungs- oder Spaltungsvorgängen aus bereits vorgebildeten Blutgefäßen.

(Wikipedia, freie Enzyklopädie: Angiogenese [Internet]. Diese Seite wurde zuletzt am 6. Juni 2015 um 19:42 Uhr geändert. [zitiert am 12.11.15, um 17:52 Uhr]. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Angiogenese>)

Proliferation: Darunter versteht man den schnellen Wachstum bzw. Vermehrung oder Wucherung eines Gewebes. Die Grundlage dazu sind sich schnell teilende Zellen. Hierfür wird der „EGF“ (= epidermal Growth Faktor) benötigt.

(Doc Check Flexikon, Dr. Frank Antwerpes: Proliferation [Internet].30.März 2013, um 11:03.[zitiert am 12.11, um 17.33 Uhr]. URL:

http://flexikon.doccheck.com/de/Proliferation?utm_source=www.doccheck.flexikon&utm_medium=web&utm_campaign=DC%2BSearch)

Wachstumsfaktoren: Sind Proteine, welches Signale von einer Zelle auf die andere weiterleiten können, und somit die Information weitergeben. Z.B Vaskular Endothelien Growth Faktor (VEGF), vermittelt die Bildung des Endothels, sprich das bilden eines neuen Gefäß, sprich der Angiogenese.

(Wikipedia, freie Enzyklopädie: Hoffbrand A.V. Grundkurs Hämatologie, Blackwell Verlag,; Wachstumsfaktor (Protein) [Internet]. 2. Auflage 2003 [zitiert am 21.01.2016].URL:

https://de.wikipedia.org/wiki/Wachstumsfaktor_%28Protein%29)

Humorale und Zelluläre Immunantwort: Zum anderen werden im Abwehrsystem zelluläre und humorale Abwehrmechanismen unterschieden. Zellulär bezieht sich auf die zahlreichen Abwehrzellen, die direkt an der Beseitigung von Erregern beteiligt sind, während die humorale Abwehr aus diversen Eiweißfaktoren(= Antigen), Enzymen und Antikörpern besteht.

(Menche N, Biologie, Anatomie, Physiologie, 6.Auflage, Urban & Fischer Verlag, 2007)

Zytotoxizität: Ist die Fähigkeit eines Antikörpers oder Virus, Zellen und Gewebe zu schädigen (Toxizität). Diese Schädigung kann im Zuge einer Immunreaktion durch Zellen des Immunsystems vermittelt werden, z.B. durch natürliche Killerzellen.

(Wikipedia, freie Enzyklopädie: Charles Janeway, Paul Travers, Mark Walport: Zytotoxizität [Internet].24.03 2016, um 16:41. [zitiert am 24.03, um 16.50 Uhr].URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Zytotoxizit%C3%A4t>)