

Fatma Bay

Dr. med.

**Alteration von Streß- und Immunparametern bei laparoskopischer versus konventioneller Kolonresektion: Prospektive Untersuchungen am Kleintiermodell**

Geboren am 19.01.1972 in Giresun / Türkei

Reifeprüfung am 22. 05.1992 in Wiesloch

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993 bis SS 1999

Physikum am 25.08.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Staatsexamen am 08.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Glaser

Von laparoskopischen Operationen wird behauptet, daß sie zu einer Minimierung des operativen Traumas führen. Aus diesem Grunde führten wir eine prospektiv randomisierte Untersuchung bezüglich Streß- und Immunparametern sowie der T-Lymphozyten Oberflächenantigene bei laparoskopischer versus konventionellen Kolonsegmentresektion am Tiermodell durch. Dazu wurden bei jeweils 15 männlichen Wistar-Ratten nach prospektiver Randomisierung ungefähr 1,0 cm Kolon entweder laparoskopisch oder konventionell reseziert. Weitere 10 Tiere wurden als Kontrolle nur narkotisiert. Präoperativ, unmittelbar postoperativ und an den Tagen 1 und 7 nach dem Eingriff wurde den Tieren aus dem retrobulbären Venenplexus 1 ml Blut zur Bestimmung von Streß- und Immunparametern wie Kortikosteron,  $\beta$ -Endorphin, Neopterin und Interleukin-1 $\beta$  entnommen. Der Gewichtsverlauf wurde als Parameter für den postoperativen Heilungsverlauf festgehalten. Weiterhin wurden nach T-

Lymphozytenisolierung die Verteilung der Oberflächen-Antigene CD 3, CD 4, CD 8, CD 28 und CD 71 auf T-Lymphozyten ermittelt.

Die jeweiligen Konzentrationsveränderungen der Streß- und Immunparameter wurden mittels Varianzanalyse und Student-t-Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht.

Die durchgeführte Varianzanalyse zeigte für Kortikosteron signifikante Unterschiede sowohl für die Operationsmethode ( $p=0,0001$ ), als auch im Zeitverlauf ( $p = 0,0001$ ).  $\beta$ -Endorphin zeigte signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen ( $p=0,0141$ ) und über den Zeitverlauf von einer Woche ( $p=0,0001$ ). Neopterin zeigte in der Varianzanalyse signifikante Unterschiede zwischen den beiden operativen Gruppen ( $p=0,0224$ ) sowie im Zeitverlauf ( $p=0,0045$ ). Als weiteren Parameter untersuchten wir die Interleukin-1 $\beta$  Konzentrationen, die in der Varianzanalyse Unterschiede zwischen den Operationsmethoden ( $p=0,0265$ ), sowie deutliche Unterschiede im Zeitverlauf ( $p=0,0829$ ) zeigten.

Zusätzlich zeigte der durchgeführte Student-t-Test signifikante Differenzen zwischen der laparoskopischen Operationstechnik und der konventionellen Operationstechnik betreffend Kortikosteron zum Zeitpunkt B ( $p=0,018$ ), für  $\beta$ -Endorphin zum Zeitpunkt B ( $p=0,002$ ) und zum Zeitpunkt D ( $p=0,002$ ), für Neopterin zum Zeitpunkt B ( $p=0,064$ ) und für Interleukin 1 $\beta$  zum Zeitpunkt B ( $p=0,048$ ), zum Zeitpunkt C ( $p=0,0069$ ) und zum Zeitpunkt D ( $p=0,0031$ ).

Eine Woche nach der Operation erreichten die Streß und Immunparameter bis auf Interleukin-1 $\beta$  und  $\beta$ -Endorphin, die immer noch deutlich über den Ausgangswert in der konv. Gruppe lagen, bei allen drei Gruppen wieder ihren Normbereich. Der Gewichtsverlauf als akzeptierte Größe zur Messung des postoperativen Heilungsverlaufes zeigte für die konventionelle Gruppe zum Zeitpunkt D eine Abnahme von 5,98% gegenüber ihrem Ausgangsgewichts, für die laparoskopische Gruppe lediglich einen Gewichtsverlust von 2,68%. Nur in der Kontrollgruppe war ein Gewichtszuwachs von 4,54% zu verzeichnen. Beim Vergleich der relativen Gewichtsveränderungen zum Ausgangsgewicht der Tiere zeigte die Varianzanalyse signifikante Unterschiede ( $p=0,001$ ). Der durchgeführte Student-t-Test zeigte zum

Zeitpunkt C ( $p=0,003$ ) und zum Zeitpunkt D ( $p=0,002$ ) deutliche Unterschiede zwischen den beiden Operationsmethoden.

Bei der Analyse der Oberflächenantigene zeigte sich in der konv. resezierten Gruppe eine stärkere Suppression zum Zeitpunkt C. Bei der Bestimmung der CD 4 positiven Zellen zeigte die Varianzanalyse Unterschiede zwischen den beiden operativen Methoden ( $p=0,01$ ). Die Ergebnisse des Student-t-Test zeigten zwischen den beiden Operationsmethoden tendentiell signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt C ( $p=0,09$ ) und zum Zeitpunkt D ( $p=0,10$ ). Bezüglich der Veränderungen der CD 8 positiven Zellen zeigte sich in der Varianzanalyse ( $p=0,07$ ) und im t-Test zum Zeitpunkt C ( $p=0,10$ ) eine geringere Aktivierung in der konventionellen Gruppe. Der zeitliche Verlauf der CD 28 positiven T-Lymphozyten in den beiden Vergleichsgruppen zeigte signifikante Unterschiede in der Varianzanalyse ( $p=0,045$ ) zum Zeitpunkt C ( $p=0,03$ ) und tendentiell signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt D ( $p=0,09$ ).

Eine unterschiedliche Aktivierung konnte man auch bei den CD 71 positiven Zellen zum Zeitpunkt C (Varianzanalyse  $p=0,034$ , Student-t-Test  $p=0,01$ ) feststellen. Weiterhin untersuchten wir, inwieweit  $\beta$ -Endorphin, Interleukin-1 $\beta$ , Kortikosteron und Neopterin einen Einfluß auf die zelluläre Immunität haben, mit dem Ergebnis, daß erhöhte Streßparameter in der konv. Gruppe mit einer Dysregulation bzw. einer Depression der zellvermittelten Immunabwehr zur Folge einhergehen.

Die nach der laparoskopischen Operation signifikant geringer ausgeprägten metabolischen, endokrinen und immunologischen Veränderungen an der gesunden Ratte stellen das biochemische Korrelat für die klinischen Vorteile dieser Methode dar. Diese Beobachtung bestätigt damit die schnellere postoperative Rekonvaleszenz, gemessen am Gewichtsverlauf in der laparoskopischen Operationsmethode unabhängig von psychologischen Effekten.