

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara)

**Laparoskopische radikale Tumornephrektomie versus offene
transperitoneale Tumornephrektomie: Beurteilung des klinischen
Verlaufes und des Ausmaßes der Gewebstraumatisierung mit
biochemischen und immunologischen Parametern**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

vorgelegt
dem Universitätsklinikum Halle (Saale)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Inga Volk
geboren am 08.01.1983 in Halle/Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Matthias Girndt
2. Prof. Dr. med. Dr. agr. Bernd Fischer
3. Prof. Dr. med. Christoph Thomssen

Datum der Verteidigung: 29.11.2011

Referat und bibliographische Beschreibung

In den letzten Jahren hat die laparoskopische Tumornephrektomie an Bedeutung gewonnen. Zahlreiche Studien zu onkologischem Outcome, intraoperativem Blutverlust und postoperativem Schmerzmittelverbrauch wurden bereits durchgeführt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die offene und die laparoskopische Tumornephrektomie bezüglich der immunologischen Parameter zu untersuchen, um Rückschlüsse auf die Invasivität der einzelnen Methoden ziehen zu können.

In dem Zeitraum zwischen April 2003 und Februar 2007 wurden 119 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Nach Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 52 Personen in die Untersuchung eingeschlossen. 29 von ihnen wurden mit einer laparoskopischen Tumornephrektomie versorgt (mittleres Alter: 64 Jahre), die anderen 23 Patienten wurden einer offenen Operation zugeführt (mittleres Alter: 72 Jahre). Die Zuteilung zu den einzelnen Gruppen erfolgte nicht randomisiert.

Die immunologischen Parameter IL-6, IL-10, CRP und SAA wurden aus dem Blut der Patienten bestimmt. Die Blutentnahmen erfolgten nach einem definierten Protokoll zu Beginn und während der Operation, sowie zu weiteren 8 postoperativen Zeitpunkten. Diese ermittelten Werte wurden zwischen offen und laparoskopisch operierter Gruppe verglichen. Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Dauer der Operation und der postoperativen Hospitalisationszeit.

In der laparoskopisch operierten Gruppe zeigten sich im Vergleich zu den offen operierten Patienten postoperativ signifikant niedrigere IL-6 und CRP-Werte. Darüber hinaus ließ sich jedoch für das SAA kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Ebenso konnten für IL-10 keine relevanten Differenzen zwischen den Gruppen gezeigt werden.

Die durchschnittliche OP-Dauer betrug 167 Minuten für die laparoskopische und 132 Minuten für die offene Operation. Die mittlere postoperative Krankenhausverweildauer ergab 6 Tage in der laparoskopisch operierten Gruppe und 10 Tage in der offen operierten Gruppe.

Mit den signifikant niedrigeren postoperativen Werten in der laparoskopischen Gruppe kann die Minimalinvasivität nachgewiesen werden. Sowohl IL-10 als auch SAA stellten sich jedoch als ungeeignete Marker zum Nachweis einer Minimalinvasivität dar.

Volk, Inga: Laparoskopische radikale Nephrektomie versus offene transperitoneale Tumornephrektomie: Beurteilung des klinischen Verlaufes und des Ausmaßes der Gewebstraumatisierung mit biochemischen und immunologischen Parametern. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 62 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Epidemiologie und Ätiologie des Nierenzellkarzinoms	1
1.2	Pathologie	3
1.3	Klassifikation	5
1.4	Klinische Symptome	7
1.5	Diagnostik	8
1.6	Therapie des Nierenzellkarzinoms	9
1.6.1	Überblick	9
1.6.2	Chirurgische Therapie	10
1.6.2.1	Offene Operation	10
1.6.2.2	Laparoskopische Operation	10
1.6.3	Systemische Therapie	11
1.6.3.1	Immuntherapie	11
1.6.3.2	Chemotherapie	12
1.6.3.3	Radiotherapie	13
1.7	Nachsorge und Progression der Nierenzellkarzinome	14
1.8	Zytokine	16
1.8.1	Eigenschaften der Zytokine	16
1.8.2	Interleukin 6 (IL-6)	17
1.8.3	Interleukin 10 (IL-10)	18
1.9	Akute-Phase-Proteine (APP)	19
1.9.1	Eigenschaften der Akute-Phase-Proteine	19
1.9.2	C-reaktives Protein (CRP)	19
1.9.3	Serum-Amyloid A (SAA)	20
2	METHODIK	22
2.1	Fragestellung	22
2.2	Untersuchungsdesign	22
2.3	Statistische Verfahren	22
2.4	Patientenauswahl	23

2.4.1	Einschlusskriterien	23
2.4.2	Ausschlusskriterien	23
2.5	Bestimmung der immunologischen Parameter	24
2.5.1	Blutentnahme	24
2.5.2	Messung der Zytokine	24
2.5.3	Messung der Akute Phase Proteine	25
3	ERGEBNISSE	26
3.1	Beschreibung der Studienpopulation	26
3.1.1	Untersuchungsteilnehmer	26
3.1.2	Stadiengruppierung aller Untersuchungsteilnehmer	26
3.1.3	Ausschlusskriterien	27
3.1.4	Eigenschaften der Untersuchungsgruppe	28
3.1.5	Stadiengruppierung der Untersuchungsgruppe	31
3.1.6	Differenzierungsgrad	31
3.1.7	Nachweis der R0/R1-Resektion der Tumore	32
3.1.8	Histologischer Subtyp	32
3.2	Zytokine	33
3.2.1	Interleukin 6 (IL-6)	33
3.2.2	Interleukin 10 (IL-10)	37
3.3	Akute Phase Proteine (APP)	40
3.3.1	C-reaktives Protein (CRP)	40
3.3.2	Serum-Amyloid A (SAA)	43
3.4	OP-Zeit und Liegedauer	46
4	DISKUSSION	47
4.1	Überblick	47
4.2	Eigene Daten	50
4.3	Immunologische Reaktion	50
4.4	Interleukin 6 (IL-6)	51
4.5	Interleukin 10 (IL-10)	53

4.6	C-reaktives Protein (CRP)	55
4.7	Serum Amyloid A (SAA)	57
4.8	OP-Zeit und Liegedauer	58
4.9	Ausblick	59
5	SCHLUSSFOLGERUNG	61
6	LITERATURVERZEICHNIS	63
7	ANLAGEN	77
8	THESEN	81

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ACTH	Adenocorticotropes Hormon
AK	Antikörper
a.p.	anterior-posterior
AP	Alkalische Phosphatase
APP	Akute Phase Protein
BMI	Body-Mass-Index
CD	cluster of differentiation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
ELISA	enzyme-linked-immuno-sorbant-assay
GM-CSF	Granulozyten/Makrophagen-Colonie-Stimulierender-Faktor
HDL	high density lipoprotein
HLA	human leucocyte antigen
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
L	Lymphgefäßinfiltration
Lap.	Laparoskopisch
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MDR	multi-drug-resistance
MW	Mittelwert
mRCC	metastatic renal cell carcinoma
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian target of rapamycin
N	Anzahl
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OP	Operation
p	Wahrscheinlichkeit

RCC	renal cell carcinoma
PET	Positronenemissionstomographie
RNA	Ribonukleinsäure
s	Standardabweichung
SAA	Serum-Amyloid A
Tm	Tumor
TNF	Tumornekrosefaktor
UICC	union internationale contre cancer
V	Veneninfiltration
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VHL	Von-Hippel-Lindau
WHO	world health organisation
5-FU	5-Fluoruracil
5-JÜLR	5-Jahres-Überlebensrate

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Nierenzellkarzinoms

Nierentumore stellen den dritthäufigsten urologischen Tumor dar, nach dem Prostata- und Harnblasenkarzinom [128].

Bei den bösartigen Tumoren der Niere unterscheidet man das Nierenzellkarzinom, welches mit 85% am häufigsten vorkommt, weiterhin Nephroblastome, Urothelkarzinome des Nierenbeckens, Sarkome, Lymphome sowie Metastasen anderer maligner Tumoren. Eine detailliertere Darstellung der verschiedenen Gruppen der Nierentumore erfolgt in der nachfolgenden Tabelle 1 [79].

Tabelle 1: WHO Klassifikation der Nierentumore [79]

Nierentumore	
Nierenzellkarzinome	Maligne, Benigne
Metanephritische Tumore	Adenom, Adenofibrom, Stromatumor
Gemischte mesenchymale und epitheliale Tumore	Zystisches Nephrom, Gemischter Epithel+Stromatumor, Synoviales Sarkom
Nephroblastische Tumore	Nephroblastom, Nephrogene Reste
Neuroendokrine Tumore	Karzinoid, Neuroendokrines Karzinom, Neuroblastom, Phäochromozytom
Andre Tumore	Mesenchymale Tumore, Metastasen, Lymphome, Keimzelltumore

Die Inzidenz der registrierten Neuerkrankungen einer bösartigen Neubildung der Niere lag im Bundesland Sachsen-Anhalt in den Jahren 2002 bis 2004 für Männer bei 21 pro 100.000 Einwohner und für die Frauen bei 8,9 pro 100.000 Einwohner, altersstandardisiert zur europäischen Normalbevölkerung. Die ebenfalls altersstandardisierte

Mortalitätsrate lag für diesen Zeitraum für Männer in Sachsen-Anhalt bei 10,1 und für Frauen bei 4,3 pro 100.000 Einwohner [113].

Aus der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes für 2006 hervorgehend, betrug die Sterbeziffer für eine bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen des Nierenbeckens, für Gesamtdeutschland, 5,9 pro 100.000 Einwohner. Für Sachsen-Anhalt ist hierfür die Sterbeziffer von 8,0 pro 100.000 Einwohner ermittelt worden [116].

Die Häufigkeit für einen Tumor der Niere über alle Altersklassen gemittelt liegt um 3%, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen [13, 113, 116]. Das Verhältnis beträgt hierbei 1,5-2:1.

Der Altersgipfel dieser Erkrankung liegt zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr, was durch die folgende Abbildung verdeutlicht wird [71].

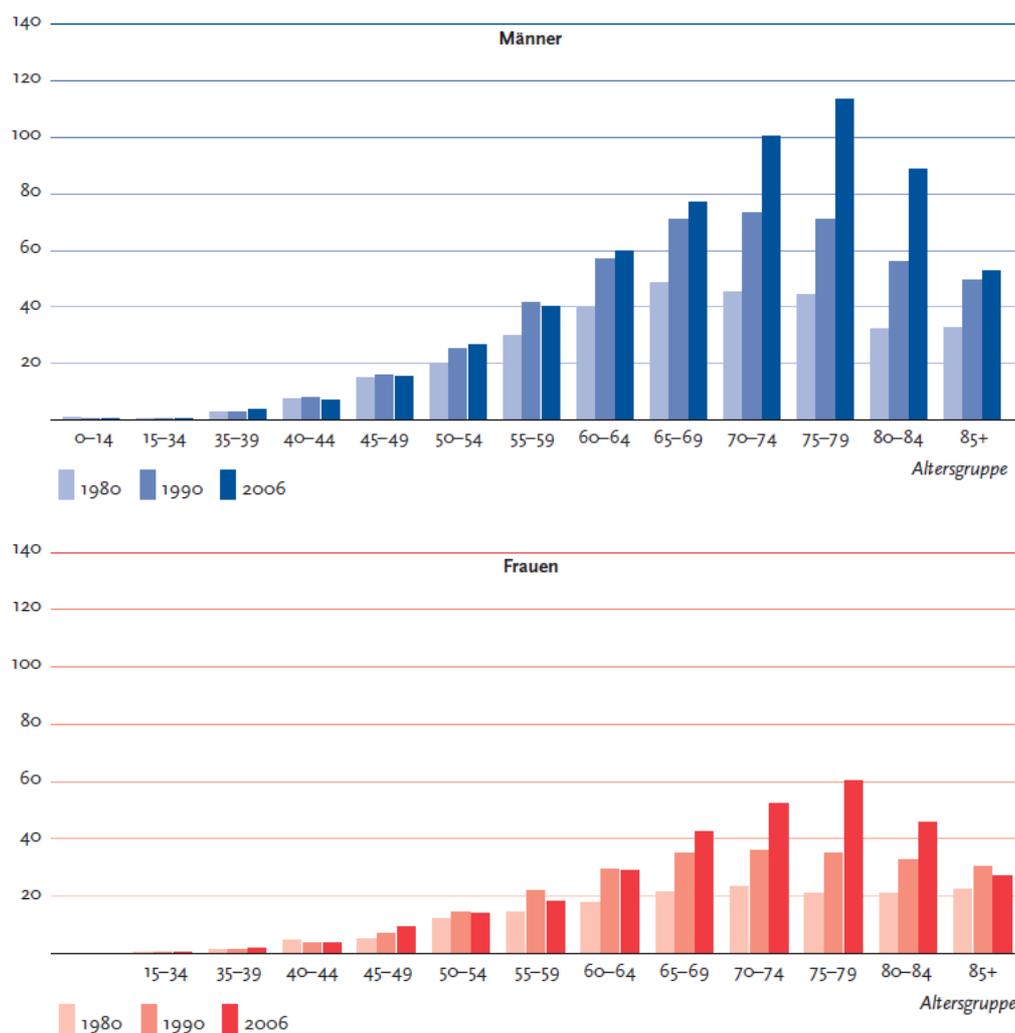


Abbildung 1: Altersspezifische Erkrankungsrate in Deutschland, bösartige Neubildungen Niere und ableitende Harnwege 2006 [71]

Bezüglich der Ätiologie lassen sich nur allgemeine Aussagen treffen. Sowohl Rauchen, Übergewicht als auch ein hormoneller Einfluss sind erkennbar. Gesichert ist ein Zusammenhang mit einer chronischen Niereninsuffizienz, der Von-Hippel-Lindau-Krankheit, der tuberösen Hirnsklerose sowie mit einer positiven Familienanamnese [81].

Insgesamt ist das familiäre Auftreten des Nierenzellkarzinoms mit 4% allerdings relativ selten.

Zytogenetische Studien deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang mit einer Mutation des Von-Hippel-Lindau-Gens (VHL) besteht. VHL ist ein Tumorsuppressorprotein auf dem kurzen Arm (p) von Chromosom 3. In rund 70% der sporadischen klarzelligen Nierenzellkarzinome konnte eine Deletion oder Mutation des VHL-Gens oder eine Überaktivierung des VHL-Promotors nachgewiesen werden [81, 118, 128].

1.2 Pathologie

Das Nierenzellkarzinom wird weiterhin unterteilt in die hellzelligen oder klarzelligen Karzinome, welche mit 70-80% die größte Gruppe bilden, die chromophilen oder papillären Karzinome, mit 10-15%, sowie die chromophoben Karzinome, die mit einer Häufigkeit von 5% auftreten [118].

Die Unterscheidung der einzelnen Nierenzellkarzinomtypen basiert auf ihrem Aussehen unter dem Mikroskop, nach der Anfärbung, sowie dem Ursprung ihrer Zellen. So stammt beispielsweise das hellzellige Karzinom von dem proximalen Tubulus ab. Dieser Tumor hat eine vergleichsweise schlechte Prognose, dafür zeigt sich ein besseres Ansprechen auf eine systemische Therapie.

Im Unterschied dazu hat das papilläre Karzinom eine bessere Prognose. Das papilläre Karzinom kann weiterhin noch in das basophile oder eosinophile Karzinom unterschieden werden. Das chromophobe

Nierenzellkarzinom ist von den genannten der am wenigsten aggressive Typ.

Neben den drei genannten Karzinomen gibt es noch das Onkozytom, mit 5% Häufigkeit, das Sammelrohrkarzinom, das medullärzellige Nierenzellkarzinom und weitere Karzinomsubtypen, die mit jeweils einer Häufigkeit von weniger als 1% vorkommen und in Tabelle 2 aufgelistet sind [79, 118].

Tabelle 2: Morphologische Klassifikation und Inzidenz des Nierenzellkarzinoms (RCC) und Adenoms [79, 118]

Karzinom	Häufigkeit
Klarzelliges RCC	73%
Papilläres RCC oder Adenom	12%
Onkozytom	5%
Chromophobes RCC	5%
Ductus Bellini Karzinom/ Sammelrohrkarzinom	<1%
Urothelkarzinom (intrarenal)	<1%
Neuroendokrine Tumoren	<1%
Metanephritisches Adenom (embryonal)	<1%
Metanephritisches Adenofibrom	<1%
Metanephritischer Stromatumor	<1%
Pleomorphes Spindelzell-RCC	<1%
Muzinös-tubuläres RCC	<1%
Multilokulares klarzelliges RCC	<1%
Xp11-translokation RCC	<1%
Unklassifiziertes RCC	<1%

1.3 Klassifikation

Die aktuell gültige Tumoreinteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation der UICC von 2002. Sie dient der Vergleichbarkeit der Befunde und einer besseren Übersicht. Hierbei beschreibt das T den Primärtumor bezüglich seiner lokalen Ausdehnung und Größe. Wobei die Einteilung bis T4 reicht, die spezifische Aussage jedes T ist der nachfolgenden Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: TNM-Klassifikation, Primärtumor

T - Primärtumor		
T_x	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T₀	Kein Anhalt für Primärtumor	
T₁	Tumor $\leq 7\text{cm}$ in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
	T1a	Tumor $\leq 4\text{cm}$ in größter Ausdehnung
	T1b	Tumor $> 4\text{cm} \leq 7\text{cm}$ in größter Ausdehnung
T₂	Tumor $> 7\text{cm}$ in größter Ausdehnung, begrenzt auf die Niere	
T₃	Tumor breitet sich bis in Hauptvenen aus oder infiltriert Nebenniere oder perirenales Fettgewebe, aber nicht außerhalb der Gerotaschen Faszie	
	T3a	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenales Fettkapsel, aber nicht Gerotasche Faszie
	T3b	Ausgeprägte Tumorausdehnung in Nierenvenen oder V. cava unterhalb des Zwerchfells
	T3c	Tumorausdehnung in V. cava oberhalb des Zwerchfells
T₄	Tumorausdehnung über Gerotasche Faszie hinaus	

Das N ordnet den Lymphknotenstatus ein und das M sagt aus, ob eine Metastasierung vorliegt oder nicht. Auch hier können die entsprechenden Zuordnungen zu N und M aus den folgenden Tabellen mit laufender Nummer 4 und 5 entnommen werden.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation, Regionale Lymphknoten

N - Regionale Lymphknoten	
Nx	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionären LK-Befall
N1	Metastase in einem regionären LK
N2	Metastasen in mehr als einem regionären LK

Tabelle 5: TNM-Klassifikation, Fernmetastasen

M - Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Neben diesen drei Hauptkomponenten zum Beschreiben des Tumors existieren weitere Prognosefaktoren. So kann mit dem R-Stadium über einen eventuellen Residualtumor Auskunft gegeben werden und mitgeteilt werden, ob die Schnittländer frei sind oder nicht.

Tabelle 6: Residualtumor

R - Residualtumor	
Rx	Vorhandensein eines Residualtumors ist nicht beurteilbar
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

Außerdem von Bedeutung ist das Grading des Tumors, da hierdurch eine Information zur Differenzierung und Malignität des Tumors erlangt werden kann. Die entsprechende Zuordnung ist aus der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 7: Histopathologisches Grading

G - Histopathologisches Grading	
Gx	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert

Darüber hinaus werden die Lymphgefäßinvasion (L) und die Veneninvasion (V) angegeben, sofern hierzu eine Aussage gemacht werden kann.

1.4 Klinische Symptome

Für das Nierenzellkarzinom ist die sehr seltene Symptomtrias aus Hämaturie, Flankenschmerz und palpablem Tumor wegweisend. Mit Auftreten dieser Trias ist allerdings eine Metastasierung oder aber zumindest ein fortgeschrittenes Tumorstadium anzunehmen. Dies gilt ebenso für paraneoplastische Symptome, die mit einem RCC einhergehen können. Dazu zählen Hyperkalzämie, Polyglobulie und Hypertonie sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Vorliegen von Knochenmetastasen. Auch eine Makrohämaturie kann bereits auf einen Tumoreinbruch in den harnableitenden Teil hinweisen [81, 128].

Die hämatogene Metastasierung erfolgt zumeist in Lunge, Knochen, Gehirn, Leber und Nebennieren. Seltener von einer hämatogenen Metastasierung betroffene Organe sind das Pankreas, der Harnleiter, die Hoden und die Schilddrüse [74].

Weiterhin können bei einem malignen Nierentumor unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Gewichtsverlust und Anämie auftreten.

Aufgrund der hausärztlich häufiger vorgenommenen Abdomensonographie, sowie weiterführender bildgebender Diagnostik, werden 75% der RCC inzidentell gefunden, in einem bis dahin symptomlosen Zustand.

Trotz der immer früheren Diagnose eines RCC weisen ca. 25% der Patienten eine Metastasierung bei der Erstdiagnose auf, welche teilweise ebenfalls bis zu diesem Zeitpunkt symptomlos war [74].

1.5 Diagnostik

Besteht der Verdacht eines RCC, wird zunächst eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Hier stehen sowohl beide Nieren, als auch wegen eventueller Metastasen die Leber, im Vordergrund. Es ist eine relativ sichere Differenzierung zwischen benigne und maligne möglich. So sind benigne Prozesse der Niere typischerweise durch eine glatte Begrenzung gekennzeichnet. Maligne Prozesse hingegen weisen meist eine vermehrte und unregelmäßige Echogenität und eine unregelmäßige Kontur auf, weiterhin sollten Septierungen oder Verkalkungen zu einer weiterführenden CT-Diagnostik Anlass geben [45, 70, 128]. Typisch für maligne Befunde sind sonografisch weiterhin eine Inhomogenität der Echostruktur, sowie ein verdrängendes Wachstum.

Zur weiteren Basisdiagnostik gehört ein Röntgen-Thorax, seitlich und a.p. und die Abdomen-CT-Untersuchung mit Kontrastmittel oder bei eventuellen Kontraindikationen die MRT. In der CT und MRT stellt sich der Tumor durch eine geringere Dichte und Signalintensität dar. Weiterhin lassen sich Rückschlüsse auf eventuelle Lymphknoten- oder Organmetastasen ziehen. Diese Untersuchungen können einerseits zur Diagnostik notwendig sein, andererseits werden die Ergebnisse zum präoperativen Tumorstaging benötigt [57, 70, 81, 95]. Dies dient auch der Entscheidungsfindung für das nachfolgende Therapieregime. Bei einem

kleinen Nierentumor ist nach den aktuellen Leitlinien der minimalinvasive Zugangsweg mit Teilerhalt der betroffenen Niere durchzuführen. Wohingegen bei großen Tumoren die Entscheidung zu Gunsten einer offenen Tumornephrektomie fällt.

In der präoperativen Diagnostik erfolgt weiterhin eine Kontrolle der Laborparameter. Hierbei werden ein Urinstatus und ein Blutbild angefertigt. Es werden insbesondere Kreatinin, Calcium, Leberwerte, AP, LDH und die Blutgerinnung bestimmt, da diese Parameter hinweisend auf eine erfolgte Metastasierung sein können und eventuelle paraneoplastische Syndrome aufzeigen [45, 128]. Ein definitiver Tumormarker ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt für das RCC nicht bekannt. In der aktuellen Literatur werden in dieser Hinsicht bestimmte mikroRNA-Signaturen sowie das Serum Amyloid A1 diskutiert [56, 66].

Fakultativ kann einmal jährlich eine Knochenszintigraphie erfolgen. Als prognostische Faktoren dienen die TNM-Einteilung, die Histologie des Tumors und der klinische Zustand des Patienten [77].

1.6 Therapie des Nierenzellkarzinoms

1.6.1 Überblick

Das Nierenzellkarzinom ist ein Tumor, der nur ein geringes Ansprechen auf eine Radiotherapie zeigt. Organbegrenzte, kleine Tumoren können durch eine Enucleation behandelt werden [108], eine Tumornephrektomie kommt bei Tumoren mit einer Größe über 7cm in Frage. Weiter in der Diskussion befinden sich auch alternative Therapieverfahren wie die Radiofrequenzablation oder die Kryoablation des Tumors [14].

Alle weiteren im Folgenden dargestellten Methoden der Chemo-, Immun- und Radiotherapie dienen der Überlebenszeitverlängerung bei multipel metastasierten Tumoren bzw. der palliativen Therapie, vor allem hinsichtlich der Schmerzreduktion.

1.6.2 Chirurgische Therapie

1.6.2.1 Offene Operation

Für die radikale Nephrektomie wird der transperitoneale oder der retroperitoneale Zugangsweg gewählt.

Zunächst erfolgt der Hautschnitt. Nach dem Freilegen der entsprechenden Gewebe werden Leber, Darm, Milz, Pankreas, Magen und Lymphknoten nach eventuellen Metastasen abgesucht. Anschließend Eröffnung des Retroperitoneums. Als nächstes folgt das Aufsuchen der renalen Gefäße. Die entsprechende A. renalis wird gefasst und aortanah ligiert. Das gleiche Procedere ergibt sich nun für die V. renalis der Tumorniere.

Als nächstes wird der Ureter soweit distal wie möglich abgesetzt. Abschließend wird die tumortragende Niere mitsamt der sie umgebenden Gerota-Faszie mobilisiert und entfernt. Zum Schluss erfolgt ein schichtweiser Wundverschluss [49, 60, 103].

1.6.2.2 Laparoskopische Operation

Zu Beginn der Integration laparoskopischer Techniken in der Urologie wurden benigne Krankheitsbilder favorisiert, erst in den folgenden Jahren fand die Laparoskopie auch bei malignen Erkrankungen Anwendung [22, 98].

Als erster Schritt wird die Verres-Nadel supraumbilikal intraperitoneal eingebracht und in der Folge ein Pneumoperitoneum etabliert. Einbringen der Arbeitstrokare [86]. Der laparoskopische Zugang kann transperitoneal oder retroperitoneal wie bei der offenen Operation erfolgen.

Das Kolon wird mobilisiert. Die weitere Präparation erfolgt unter Erhaltung der Gerota-Faszie. Der Ureter wird aufgesucht und bis zum Nierenhilus verfolgt. Das Hilusgebiet wird dargestellt, die Nierengefäße werden abgeklemmt und der Harnleiter durchtrennt.

Nach der Lösung des Nephrektomiepräparates wird dieses in den zuvor in die Bauchhöhle eingebrachten Bergebeutel ohne ein Morcellement der Niere geborgen.

Entfernung der Trokare und Verschluss von Peritoneum, Faszie und Haut [28, 42, 61, 84, 86, 99].

1.6.3 Systemische Therapie

1.6.3.1 Immuntherapie

In den letzten 20 Jahren spielten hauptsächlich IFN- α , IL-2 in Kombination mit einem Zytostatikum (5FU) eine Rolle bei der systemischen unspezifischen Immuntherapie des Nierenzellkarzinoms, unter Beachtung prognostischer Faktoren.

Die Wirkungsweise der Interferone beruht auf einer Hemmung der Proliferation der Tumorzellen, einer Antiangiogenese und einer Immunstimulation. Dies geschieht durch eine Stimulation der NK-Zellen, sowie durch eine vermehrte Expression von HLA-Klasse-II-Merkmalen auf der Oberfläche der Tumorzellen, was zu einem besseren Erkennen dieser Zellen durch das Immunsystem führt. In Kombination mit 13-cis-Retinsäure (Vitamin A) wird von einem verbesserten Ansprechen dieser Therapie berichtet. An Nebenwirkungen während der IFN-Therapie werden grippeähnliche Symptome wie Fieber, Gliederschmerzen und Müdigkeit beschrieben. Weiterhin wird von seltenen Fällen von Depression, Leberversagen und Herzinfarkten berichtet. Eine Übersichtsarbeit von Johannsen et al. konnte für IFN- α eine mäßige Verbesserung der Überlebenszeit um 2,5 Monate gegenüber der Hormontherapie mit Medroxyprogesteronacetat zeigen [69].

Für IL-2 hingegen konnte keine signifikante Überlebenszeitverbesserung nachgewiesen werden. Die Wirkung von IL-2 basiert auf einer Proliferationssteigerung von aktivierten T-Zellen, einer Zytotoxizitätssteigerung von NK-Zellen und einer Steigerung der Expression von anderen Zytokinen [69].

Problematisch bei IL-2 ist die relativ hohe Toxizität, welche auf das vascular leak syndrome mit Flüssigkeitsretention und Lungenödem sowie Hypotension und Oligurie zurückgeht.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Autenrleth konnte zusammenfassend keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für IL-2 und IFN- α gezeigt werden [11]

In letzter Zeit stehen neue Therapieoptionen zur Verfügung, hierzu zählen Tyrosinkinase-Inhibitoren und Angiogenese-Hemmer, wie Bevacizumab als monoklonaler Antikörper, der bei Tumoren überexprimiertes frei zirkulierendes VEGF binden und inaktivieren soll [17, 29, 62, 72, 74, 90]. Derzeit ist die Kombination aus Bevacizumab und IFN- α als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem und metastasiertem RCC in Deutschland zugelassen [110].

Die Vakzin-Therapie wird als spezifische Immuntherapie angeboten. Hierbei erfolgt eine Aufbereitung des während der Operation gewonnenen Tumormaterials. Die Tumorzellen werden mit einem Adjuvans versetzt, welches die Antigenität der Zellen erhöhen soll. Dieses Gemisch wird dem Patienten injiziert und soll so eine tumorspezifische Immunantwort des Körpers hervorrufen. Dass sich hieraus eine tumorspezifische Immunantwort ergibt, konnte bislang jedoch nicht einwandfrei nachgewiesen werden. Erste weiterführende Untersuchungen zeigen einerseits ein spezifisches Ansprechen des Immunsystems und eine signifikante Steigerung des progressionsfreien Überlebens – auf der anderen Seite gibt es Studien, die bislang keine Verbesserung der Überlebenschancen zeigen konnten. Inwiefern ein relevanter und umsetzbarer Vorteil besteht, werden auch hier weitere Studien zeigen müssen [4, 7, 11, 17, 127].

1.6.3.2 Chemotherapie

Als Chemotherapeutika zur zytostatischen Therapie eingesetzt wurden 5-Fluorouracil (5-FU) und dessen Abkömmlinge und Vinblastin mit mittleren objektiven Remissionsquoten zwischen 6,57% und 6,67%.

Die Chemotherapie ist bei dem Nierenzellkarzinom in den meisten Fällen nahezu wirkungslos, beruhend auf einer weit verbreiteten Überexpression

des Multi-Drug-Resistance-Gens (MDR-Gen). Dies führt zu einer schnellen Entfernung des Chemotherapeutikums mittels des MDR-Transportproteins aus der Zielzelle, und damit zur Wirkungslosigkeit [1, 17].

Ferner wurden einige Versuchsreihen mit einer Kombinationstherapie aus dem Chemotherapeutikum Vinblastin und Interferon- α durchgeführt. Es wurde zwar eine verbesserte Ansprechrate festgestellt, allerdings konnte die Überlebenszeit gegenüber alleiniger IFN-Therapie nicht signifikant verlängert werden, gleiches gilt für die Kombination mit 5-FU [44, 62, 90].

Weiterhin sind Studien bezüglich der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms mit Lenalidomiden, Abkömmlinge des bekannten Thalidomids publiziert wurden. Diese Substanzen werden momentan in weiteren Studien einzeln oder in Kombination mit IL-2 eingesetzt, insbesondere wenn Sunitinib oder Sorafenib nicht ansprechen. Hier könnte eine Anwendung bei nicht auf die Zytokintherapie ansprechenden Tumoren in Frage kommen [5, 6, 33].

Zusätzlich hat sich in jüngster Zeit die targeted Therapie mit Sunitinib®, Sorafenib und mTOR-Inhibitoren (Temsirolimus) bewährt [88]. In den aktuellen Studien, insbesondere von Motzer et al., konnte eine Überlebenszeitverlängerung von Patienten mit mRCC mittels oben genannter Medikamente von durchschnittlich 4 Monaten erreicht werden [37, 91, 92, 114].

Für die Zukunft bleibt das Ziel bestehen, im Rahmen von weitergehenden Studien, aussagekräftige Biomarker zu finden und eine targeted Therapie zu etablieren.

1.6.3.3 Radiotherapie

Da das Nierenzellkarzinom ein offensichtlich wenig strahlenempfindlicher Tumor ist, hat sich die Bestrahlung des Primärtumors nicht bewährt. Im palliativen Regime hat die Radiotherapie allerdings durchaus ihren

Stellenwert. Die Bestrahlung von Weichteil- und Knochenmetastasen führt zu einer Schmerzreduktion. Weiterhin wurde teilweise eine Rekalzifizierung von osteolytischen Herden beobachtet [15, 45].

1.7 Nachsorge und Progression der Nierenzellkarzinome

Nach der erfolgreichen Entfernung des Tumors wird ein dem T-Stadium angepasstes Nachsorgeschema empfohlen (Tabelle 8, Seite 15) [60, 128]. Hierbei finden die Kontrollen während der ersten drei Jahre nach der Operation im Intervall von drei Monaten statt. Danach erfolgt die Untersuchung in halbjährlichem Abstand bis 5 Jahre postoperativ. Für T3- und T4-Tumore ist die regelmäßige Nachsorge bis zu 10 Jahre postoperativ vorgesehen, ab dem 5. Jahr postoperativ in einem Intervall von einem Jahr.

Zu der Nachsorge gehört die klinische Untersuchung des Patienten, ein Röntgenbild des Thorax, eine Ultraschalluntersuchung der Nieren bzw. der Nierenloge nach Nephrektomie und des übrigen Abdomens sowie die Bestimmung der alkalischen Phosphatase. Bei T3 und T4 Tumoren erfolgt gegebenenfalls im Wechsel mit der Sonografie des Abdomens eine CT Untersuchung. Bei einem metastasierten Tumor resultiert eine dem Zustand des Patienten angegliche Betreuung mit einem palliativen Therapiekonzept.

Tabelle 8: Nachsorge des Nierenkarzinoms [60, 128]

Tumor	Intervall	Untersuchung	
T1 + T2 - Tm	- 0.-3. Jahr: alle 3 Monate	- Klin. Untersuchung	- CT Thorax, Abdomen, Becken: initial, ggf.
	- 3.-5. Jahr: alle 6 Monate	- Thoraxröntgen - Sono Gegenniere	alterierend mit Sono
T3 + T4 - Tm	- 0.-3. Jahr: alle 3 Monate	- Sono Nierenloge der operierten	Abdomen bei T3+T4 Tm
	- 3.-5. Jahr: alle 6 Monate	Seite - Sono Abdomen	- ggf. MRT - ggf. Knochen-
	- 5.-10. Jahr: alle 12 Monate	- Alkalische Phosphatase	szintigrafie bei Symptomen

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen bereits ein Viertel der Patienten ein metastasiertes Karzinom auf. 70-80% der Patienten haben ein lokalisiertes Karzinom, von dieser Gruppe werden allerdings ungefähr 50% im Verlauf ihrer Erkrankung erneut progredient, meist in den ersten drei Jahren nach der Diagnose, weshalb auch das Nachsorgeschema entsprechend angelegt ist [40].

Die 5-Jahres-Überlebensraten für ein frühes Stadium ohne Lymphknoteninfiltration und Metastasen sind bei ungefähr 90%. Die Prognose ändert sich jedoch drastisch auf eine 5-JÜLR von weniger als 30%, sobald eine Lymphknotenbeteiligung vorliegt, und ist bei einer Metastasierung auf unter 20%, teilweise werden auch weniger als 10% beschrieben, reduziert [11 ,29, 40, 128]. Die nachfolgende Tabelle 9 auf Seite 16 verdeutlicht dies.

Tabelle 9: Stadiengerechte Prognose [128]

Tumor	5-Jahres- Überlebensrate	Mittlere Überlebenszeit
T1-2 N0 M0	~ 90%	
≥ N1	< 30%	
M1	< 10%	10 Monate

1.8 Zytokine

1.8.1 Eigenschaften der Zytokine

Der Begriff der Zytokine umschreibt eine heterogene Gruppe von löslichen Proteinen und Peptiden. Die Funktionen der Zytokine sind vielgestaltig und umfassen im weiteren Sinne die Modulation der Zellfunktion der Zielgewebe, sowohl eine Inhibition als auch eine Stimulation und Aktivierung sind möglich [1, 31].

Die Einteilung der Zytokine erfolgt in 4 verschiedene Klassen. Dazu gehören die Wachstumsfaktoren, welche auf Proliferation und Differenzierung Einfluss haben. Weiterhin existieren die Interleukine, die die Immunantwort, Hämatopoese und Apoptose modulieren. Außerdem besteht die Gruppe der Interferone, die ebenfalls eine Immunantwort und die Apoptose, sowie die Virusabwehr modifizieren. Darüber hinaus sind die Chemokine zu nennen, die Migration und Chemotaxis beeinflussen [1].

Als Eigenschaften, welche allen Zytokinen gemeinsam sind, sind nachfolgende Schwerpunkte zu nennen.

Die Zytokine dienen der Regulation der Entzündungsreaktion sowie der Immunantwort. Sie haben Einfluss auf Synthese und Wirkung anderer Zytokine, so dass durch die Ausschüttung eines Zytokins eine Reaktionskette in Gang gesetzt werden kann.

Es wird für zahlreiche Zytokine eine Pleiotropie sowie Redundanz beschrieben, so dass es zu Überschneidungen der Wirkung einzelner Zytokine kommt [1].

Zytokine können prinzipiell von jeder Zelle des Organismus synthetisiert werden.

Es sind Botenstoffe, die meist erst nach äußerem Reiz auf die Zelle, bei Bedarf produziert werden. Im Normalfall existiert also keine Baselineproduktion der Zytokine.

Sie zeichnen sich außerdem durch eine kurze, im Minutenbereich angesiedelte, biologische Halbwertszeit aus. Die Sekretion kann autokrin, parakrin, juxtakrin und retrokrin erfolgen [1, 58].

1.8.2 Interleukin 6 (IL-6)

Die Produktion von IL-6 erfolgt sowohl durch Immunzellen als auch nicht-immunologische Zellen. Dazu gehören unter anderem Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, Mastzellen, TH2-Zellen, Fibroblasten, Osteoblasten, Endothelzellen, Keratinozyten und verschiedene Tumorzelllinien wie Glioblastome und Plasmozytome [52, 54].

Die Synthese wird durch verschiedene Variablen beeinflusst, hierzu gehört die Stimulation durch TNF, IL-1 und bakterielle Endotoxine. Eine Synthesehemmung kann mittels Glucocorticoiden, TGF β oder auch IL-6 selbst erfolgen [8, 54, 96].

IL-6 ist ein Zytokin mit großem Einfluss auf den Entzündungsprozess. In diesem Zusammenhang kann es zu einer Aktivierung von Hepatozyten führen, damit diese vermehrt Akute-Phase-Proteine bilden. IL-6 fördert die ACTH Produktion in der Hypophyse und damit die Freisetzung von Corticosteroiden. Weiterhin kann IL-6 sowohl B-Zellen aktivieren und somit sekundär die Antikörperproduktion fördern, als auch die Differenzierung von T-Zellen zu zytotoxischen T-Zellen begünstigen [1, 31, 58].

Es kann Fieber induzieren und bei Überreaktion auch zu einer Hyperinflammation führen, als Teilkomponente bei der Sepsis.

Erhöhte Werte finden sich bei Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, Organabstoßung, und Infektionen. Durch diesen Aspekt erklärt sich die Anwendung von IL-6 als Prognosefaktor in der Klinik bei Traumata und der Sepsis aber auch als Parameter zur Erkennung einer frühen Transplantatabstoßung [8, 9, 31, 52, 54, 96, 122].

1.8.3 Interleukin-10 (IL-10)

Die Sekretion von IL-10 kann durch Monozyten/Makrophagen, aktivierte T- Lymphozyten (CD8+), T-Helferzellen (CD4+), B-Lymphozyten sowie epitheliale Zellen und auch durch Tumorzelllinien, wie Burkitt-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom, erfolgen.

Eine Hemmung der IL-10 Ausschüttung kann mittels IL-4 und IL-10 durch ein negatives Feedback erreicht werden [1, 58].

Die Wirkungsweise von IL-10 ist hauptsächlich anti-inflammatorisch. IL-10 unterdrückt die Zytokin-Synthese von TH1-Zellen, somit vermindert es die Freisetzung von IFN- γ , IL-2 sowie TNF- β . Es kommt zu einer Hemmung der T-Zell-vermittelten Immunentzündung.

Ebenso erfolgt eine Hemmung der Antigen-Präsentierenden-Zellen wie den Makrophagen, hier betroffen ist die Produktion von IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α und Chemokinen [1, 58].

Zusammenfassend werden durch IL-10 die inflammatorischen Zytokine, wie IL-1 α , IL-6, IL-8 und GM-CSF, in ihrer Synthese gehemmt. Bei zu hoher IL-10 Konzentration kann es zur Immunparalyse kommen.

IL-10 zeigt in geringem Umfang auch stimulierende Effekte. So wird die Proliferation und Differenzierung der B-Zelle gefördert und die Antikörperproduktion angeregt. Ferner wird die Differenzierung der TH0-Zelle zu regulatorischen T-Zellen (CD4+) begünstigt, diese wirken dann jedoch wieder als Suppressorzellen und inhibierend auf den Abwehrmechanismus des Körpers [1, 54].

1.9 Akute-Phase-Proteine (APP)

1.9.1 Eigenschaften der Akute-Phase-Proteine

Die Akute-Phase-Proteine umfassen eine Gruppe von ca. 30 bekannten Serumproteinen. Gemeinsam ist ihnen, dass sie hauptsächlich von Hepatozyten gebildet werden können. Nach Eintritt der systemischen Entzündung erfolgt ein Anstieg oder Abfall der APP nach einem Intervall von ungefähr 90 Minuten, das Konzentrations-Maximum im Blut ist nach 50 Stunden erreicht [58].

Die Induktion zur Synthese der APP erfolgt durch das Andocken von IL-1, IL-6 oder TNF an die entsprechenden Rezeptoren des Hepatozyten. Die APP sind in 2 Gruppen eingeteilt, entsprechend der Stimulation die zu ihrer Synthese notwendig ist. Die Bildung der Typ 1 APP erfolgt auf den Reiz durch IL-1 und IL-6 zusammen, zu dieser Gruppe gehören CRP und SAA. Typ 2 APP werden allein durch IL-6 angeregt, z.B. Haptoglobin.

Die Funktion der APP liegt hauptsächlich in der Regulation der Immunantwort. Sie haben unter anderem Einfluss auf die Gerinnung (α 2-Antiplasmin), sie fungieren als Hemmer der Proteasen und sind wichtige Komponenten des Komplementsystems (C2, C4) [58].

1.9.2 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein ist eines der bekanntesten Akute-Phase-Proteine. CRP wird wie alle APP in der Leber synthetisiert. Es gehört der Gruppe der Typ 1 APP an, dementsprechend wird seine Produktion durch IL-1 und IL-6 veranlasst [96].

Ein Anstieg von CRP weist auf entzündliche Prozesse, aber auch auf Gewebnekrosen oder maligne Tumoren hin. Hierbei korreliert der CRP-Anstieg mit dem Ausmaß der Entzündung und der Menge des entzündeten Gewebes. Eine CRP-Erhöhung hat immer Krankheitswert [124]. Der Parameter CRP wird entsprechend häufig in der Klinik als diagnostischer sowie Verlaufsparemeter genutzt.

Bei einer Entzündung steigen die Plasmaspiegel nach 6 Stunden an und erreichen ihren Maximalwert nach 24 bis 72 Stunden.

Eine Aufgabe des CRP ist die Bakterien- und Parasitenabwehr. Hierbei spielen Komplementaktivierung und Opsonierung eine wichtige Rolle. CRP aktiviert so zusätzlich Makrophagen, wodurch es zur Phagozytoseverstärkung kommt. Es kann auch Zerfallsprodukte von nekrotischen Körperzellen binden und zu deren schnelleren Entfernung aus dem Organismus beitragen. Weiterhin kann es mit B- und T-Lymphozyten interagieren und die Aktivität von Natural-Killer-Cells steigern [96, 97].

Durch zahlreiche Tumoren, so auch durch das Nierenzellkarzinom, kann es zu einer Steigerung der CRP-Plasmakonzentration kommen. Die Tumoren produzieren häufig selbst Interleukine und führen so zu einer CRP-Erhöhung. Ebenfalls kann ein CRP-Anstieg durch den vermehrten Zellumsatz und die gesteigerte Rate an nekrotischen Zellen im Tumor ausgelöst werden [96, 97].

1.9.3 Serum Amyloid A (SAA)

Serum Amyloid A ist wie CRP ein Typ 1 APP, mit ähnlichen Synthesemerkmalen. Beschrieben wird auch eine Synthese durch aktivierte Makrophagen und Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Adipozyten [58, 85]. Es ist ein Apolipoprotein und liegt im Plasma als Bestandteil von High Density Lipoprotein (HDL) vor.

SAA fungiert ähnlich wie das CRP als ein Entzündungsmarker. Klinischen Nutzen hat es auch bei der Diagnostik der frühen Transplantatabstoßung und bei dem Verdacht auf Amyloidose. Des Weiteren liegt eine Erhöhung des SAA bei Tuberkulose und rheumatoider Arthritis vor. Die exakte Funktion von SAA ist bislang nicht bekannt. Es hat jedoch Einfluss auf Zell-Adhäsion, -Migration, -Proliferation sowie -Aggregation [120].

Im Verlauf einer Entzündung kommt es nach 8 Stunden zu einem Anstieg von SAA und es kann im Verlauf bis zu einem 100-1000fachen Konzentrationsanstieg kommen. Es ist somit sensitiver als das CRP und zeigt auch bei geringer akute Phase Reaktion einen Anstieg [120].

2 METHODIK

2.1 Fragestellung

Bei den Patienten mit einem diagnostizierten Nierenzellkarzinom wurde eine Tumornephrektomie durchgeführt. Die Unterschiede der Invasivität der offen durchgeführten Operation im Vergleich mit der laparoskopischen Operation sollen an Hand der immunologischen Parameter dargestellt werden.

2.2 Untersuchungsdesign

Es handelt sich um einen nichtrandomisierten Vergleich der beiden Operationsmethoden auf Basis der Erfassung von immunologischen Parametern. Die Zuteilung der Patienten zu dem jeweiligen operativen Verfahren erfolgte entsprechend Tumorstadium und Komorbidität.

Es wurde ein retrospektiver Vergleich der Daten durchgeführt. Deren Erfassung erfolgte an Hand der Patientenakten.

Aus den Patientenunterlagen wurden folgende Merkmale erfasst:

- Kenndaten der Patienten
- Pathologische Befunde (Tumorart, Differenzierung, Grading und Tumorgröße)
- Risikoprofil des Patienten (BMI, Nikotinabusus, Begleiterkrankungen)
- OP-Verfahren mit eventuellen Komplikationen
- Dauer der Operation
- Postoperative Liegedauer im Krankenhaus
- Immunologische Parameter

2.3 Statistische Verfahren

Die Auswertung der ermittelten Parameter erfolgte mit den Programmen SPSS (Statistical Package for Social Science) und MS-Excel. Hierbei wurde für die immunologischen Parameter zunächst der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest durchgeführt, um festzustellen, ob eine

Normalverteilung vorliegt. Da dies nicht für alle Werte der Fall war, erfolgte die Auswertung der immunologischen Parameter, BMI, Alter, Tumorgröße sowie OP-Dauer und postoperative Liegedauer mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test.

Ein Niveau von $p=0,05$ wurde als Signifikanzgrenze angesehen.

2.4 Patientenauswahl

2.4.1 Einschlusskriterien

Die Patienten für diese Untersuchung wurden zwischen April 2003 und Februar 2007 rekrutiert. Der zeitliche Rahmen betrug somit 46 Monate.

Zu den Einschlusskriterien zählt zunächst eine auf Grund eines Nierenzellkarzinoms durchgeführte Tumornephrektomie in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. P. Fornara) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in dem genannten Zeitraum. Eine weitere Grundlage für die Aufnahme in die Untersuchung war die vorausgehende Zustimmung der Patienten.

Es wurden für diese Untersuchungen ausschließlich Patienten mit einem organbegrenzten Tumor im Stadium T1 oder T2 berücksichtigt.

2.4.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählte eine starke kardiopulmonale Beeinträchtigung der Patienten sowie die COPD.

Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Patienten nicht gleichzeitig einen Zweittumor, eine stattgehabte oder laufende Chemotherapie oder perioperativ bzw. im postoperativen Verlauf Fieber oder einen Infekt hatten, da hierbei eine Veränderung der Zytokin- und Akute Phase Protein-Konzentrationen anzunehmen ist und somit die Ergebnisse verfälscht werden könnten.

Bezüglich des Tumorstadiums wurden alle Tumoren, die bereits metastasiert hatten ausgeschlossen, da auch hier veränderte Zytokinmuster vorliegen und somit die Vergleichbarkeit nicht mehr gegeben ist [1].

2.5 Bestimmung der immunologischen Parameter

2.5.1 Blutentnahme

Es wurden 10 Blutproben von jedem Patienten abgenommen. Die Blutentnahmen erfolgten zu determinierten Zeitpunkten nach dem zuvor festgelegten Protokoll (Tabelle 10).

Dabei wurde eine Abnahme nach erfolgtem Hautschnitt, sowie eine weitere Abnahme während der Operation und nach dem Absetzen der hilären Gefäße, durchgeführt. Die weiteren Bestimmungen erfolgten bis zu achtmal in einem festgelegten postoperativen Zeitschema. Die letzte Abnahme erfolgte 5 Tage post operationem.

Für die Blutentnahme wurden jeweils 2 Serumröhrchen à 4,5ml verwendet.

Tabelle 10: Blutentnahme zu definierten Zeitpunkten intra- und postoperativ

Zeitpunkt	Blutabnahme
T 1	nach Trokarplatzierung/ nach Hautschnitt
T 2	nach Absetzen der hilären Gefäße
T 3	6h post OP
T 4	12h post OP
T 5	24h post OP
T 6	36h post OP
T 7	48h post OP
T 8	72h post OP
T 9	96h post OP
T 10	120h post OP

2.5.2 Messung der Zytokine

Die Messung der Interleukine erfolgte im Forschungslabor der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. P. Fornara) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Die Serumröhrchen wurden hierfür mindestens 30 Minuten stehen gelassen, damit die Gerinnung abgeschlossen war. Im nächsten Schritt

erfolgte die Zentrifugation mit 3500 Umdrehungen pro Minute. Die Zentrifugation der Blutproben geschah spätestens 2 Stunden nach der Abnahme. Im Anschluss an die Zentrifugation wurde das Serum abgenommen, aliquotiert und bei -80°C bis zur Analyse gelagert.

Zur Ermittlung der Konzentration von IL-6 und IL-10 wurden die entsprechenden Proben à 100µl Serum aufgetaut und gemessen. Die Bestimmung erfolgte mit dem Immunoassay-Automaten „Immulite One“ nach den Angaben des Herstellers [Diagnostic Products Corporation DPC Biermann GmbH, 61231 Bad Nauheim, Germany].

Diese Messung basiert auf einem enzymmarkierten immunometrischen Festphasen-Chemilumineszenz-Assay (ELISA), hierbei trägt eine mit Anti-IL-6- bzw. Anti-IL-10-Antikörpern (monoklonale Maus-AK) beschichtete Polystyrolkugel den 1. Antikörper. Ein 2. Antikörper (IL-6: polyklonal, Schaf; IL-10: monoklonal Maus) wird zur Ausbildung eines Sandwich-Komplexes zugegeben.

Der Messbereich liegt für die untersuchten Interleukine bis zu einem Wert von 1000 pg/ml.

Der Referenzwert für IL-6 beim Gesunden ist bei <6 pg/ml, der Referenzbereich für IL-10 bei <10 pg/ml.

2.5.3 Messung der Akute-Phase-Proteine

Die Bestimmung von CRP und SAA wurde im Zentrallabor der Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg durchgeführt.

Polystyrol-Partikel, die mit Antikörpern gegen humanes SAA beladen sind, bilden bei Mischung mit SAA-enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichtes ist abhängig von der SAA-Konzentration.

Der Referenzbereich des CRP für gesunde Erwachsene liegt bei <5 mg/l, der Referenzbereich von SAA ist bei <6,5 mg/l.

3 ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung der Teilnehmerpopulation

3.1.1 Untersuchungsteilnehmer

An der vorliegenden Untersuchung nahmen insgesamt 119 Patienten teil. Nach Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien verblieben 52 Patienten, die in die vorliegende Arbeit eingeschlossen werden konnten. Hierbei stehen sich 23 Patienten in der offen operierten Gruppe und 29 Patienten in der laparoskopisch operierten Gruppe gegenüber.

Tabelle 11: Anzahl der Untersuchungsteilnehmer

Untersuchungspopulation	Offen N	Lap. N	Gesamt N
Untersuchungsteilnehmer	58	61	119
Ausgeschlossen	35	32	67
Eingeschlossen	23	29	52

3.1.2 Stadiengruppierung aller Untersuchungsteilnehmer

Beinahe 60% der Teilnehmer der Untersuchung wiesen zum Zeitpunkt der Operation einen relativ kleinen und noch nicht in Lymphknoten oder entferntere Organe ausgebreiteten T1 oder T2 Tumor auf. Bei 24 Prozent wurden Tumore nachgewiesen, die sich bis zur Gerota-Faszie ausgebreitet haben (>T2) oder bereits die regionären Lymphknoten befallen haben (N+). Bei 17% der Patienten lagen teilweise gutartige Tumore vor oder andere bösartige Geschwülste als das hier betrachtete RCC. Auf diesen Anteil wird im nachfolgenden Kapitel näher eingegangen.

Tabelle 12 : Stadiengruppierung der gesamten Untersuchungsteilnehmer

Stadiengruppierung	Offen % (N)	Lap. % (N)	Gesamt % (N)
T1N0M0	48 (28)	56 (34)	52 (62)
T2N0M0	10 (6)	3 (2)	7 (8)
>T2 oder N+	33 (19)	16 (10)	24 (29)
Andere	9 (5)	25 (15)	17 (20)

Bezogen auf die verschiedenen Operationsverfahren, ergibt sich folgendes Bild: In der offenen OP-Gruppe hatten über die Hälfte der Patienten ein T1 oder T2 Tumor ohne Lymphknotenbefall oder Metastasierung. Ein Drittel der offen operierten Patienten wies einen Tumor mit größerer Ausdehnung über die Niere hinweg oder einen Befall der Lymphknoten auf. In der laparoskopisch operierten Population befanden sich prozentual nahezu identisch viele der Tumoren in einem nichtmetastasierten und organbegrenzten Stadium, nämlich 59%. In der laparoskopischen Gruppe konnte allerdings ein Viertel der Patienten zu keinem TNM-Stadium für RCC zugeordnet werden, da in diesen Fällen zumeist ein Urothelkarzinom, ein B-Zell-Lymphom oder ein Onkozytom in der Histologie nachgewiesen wurde.

Durch die strikte Anwendung Ein- und Ausschlusskriterien wird diese Ungleichverteilung für diese Studie weitestgehend wieder aufgehoben.

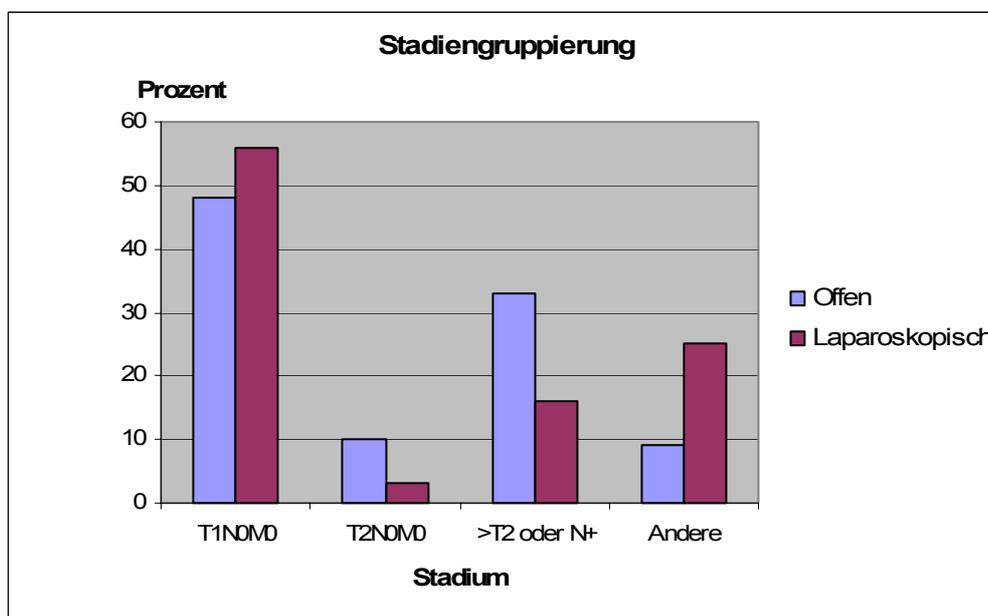


Abbildung 2: Stadiengruppierung der gesamten Untersuchungsteilnehmer

3.1.3 Ausschlusskriterien

Zu den Gründen des Ausschlusses gehört hauptsächlich ein höheres Tumorstadium als T2. In der offenen Gruppe sind es 19 Personen und in

der laparoskopischen 10 Personen. Weiterhin wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen sich histologisch kein Nierenzellkarzinom sichern ließ, primär lagen hierbei Onkozytome vor. Bei den Patienten mit RCC und Tumorstadium T1 oder T2, wurden in der laparoskopischen Gruppe noch 7 Patienten und in der offenen Gruppe 11 weitere Patienten ausgeschlossen. Ursachen dafür sind unter anderem Immunsuppression wegen pulmonaler Begleiterkrankungen, vorliegende Zweittumore zum Untersuchungszeitpunkt oder Fieber. Eine detaillierte Aufzählung der Ausschlussursachen findet sich nachfolgend in Tabelle 13.

In der Folge werden als Studienpopulation nur noch die Patienten beschrieben, die nach strikter Anwendung der Ausschlusskriterien in der vorliegenden Untersuchung verbleiben.

Tabelle 13: Ausschluss aus den Untersuchungen

Gründe des Ausschlusses		Offen N	Lap. N
T1-2N0M0	Gleichzeitig vorliegender Zweittumor	4	1
	Tumorteilexzision	1	2
	Konversion	0	2
	Postoperatives Fieber (Pneumonie, Abszess, Eiter aus Zweitwunde)	4	0
	Immunsuppression	0	1
	Fehlende Werte	2	1
>T2 oder N+		19	10
Kein Tumor (z.B. Schrumpfnieren)		1	5
Anderer Tumor (Onkozytom, Urothelkarzinom, B-Zell-Lymphom)		4	10
Gesamt		35	32

3.1.4 Eigenschaften der Untersuchungsgruppe

Es zeigt sich eine nahezu identische prozentuale Verteilung der Männer und Frauen in beiden Gruppen. In der offen operierten Gruppe waren 39% Frauen und in der laparoskopischen Gruppe waren es 38%.

Tabelle 14: Vergleich von Geschlecht, Tumorniere und Rauchverhalten in den einzelnen Gruppen

Parameter	Offen % (N)	Lap. % (N)
Frauen	39 (9)	38 (11)
Männer	61 (14)	62 (18)
Tumorniere rechts	39 (9)	52 (15)
Tumorniere links	61 (14)	48 (14)
Raucher	9 (2)	17 (5)
Nichtraucher	78 (18)	62 (18)
Rauchverhalten unbekannt	13 (3)	21 (6)

Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Studienpopulation in der Gruppe der offen operierten Patienten betrug 71,7 Jahre zum Zeitpunkt der Operation, im Gegensatz dazu lag das Alter der laparoskopisch operierten Personen bei 64,4 Jahren. Die Abbildung 3 (Seite 30), verdeutlicht die Operationshäufigkeit des Nierenzellkarzinoms in der Altersgruppe zwischen 40 und 80 Jahren.

Bezüglich des Bodymassindex' zeigen sich nur marginale Unterschiede zwischen beiden Gruppen. So liegt der BMI in der offenen Gruppe im Mittel bei 27,2 kg/m² und in der laparoskopischen Gruppe bei 28,3 kg/m². Mit dem Signifikanzniveau von $p= 0,5$ ist ein Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch nicht nachweisbar.

Weiterhin wurden die Tumorgrößen erfasst und verglichen. Hierbei zeigten sich in der laparoskopischen Gruppe Größen von durchschnittlich 4,1cm und in der offenen Gruppe Größen von 4,9cm. Auch hier wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ermittelt.

Tabelle 15: Vergleich von Alter, BMI und TumorgroÙe in den einzelnen Gruppen

Parameter	Offen (\pm s)	Lap. (\pm s)	Signifikanz p
Alter (Jahre), MW	71,7 (\pm 5,7)	64,3 (\pm 10,8)	0,010
Alter (Jahre), Median	71,2	64,4	
BMI (kg/m²), MW	27,2 (\pm 4,0)	28,3 (\pm 5,3)	0,514
BMI (kg/m²), Median	26,9	26,6	
TumorgroÙe (cm), MW	4,9 (\pm 1,7)	4,1 (\pm 1,6)	0,104
TumorgroÙe (cm), Median	5	4	

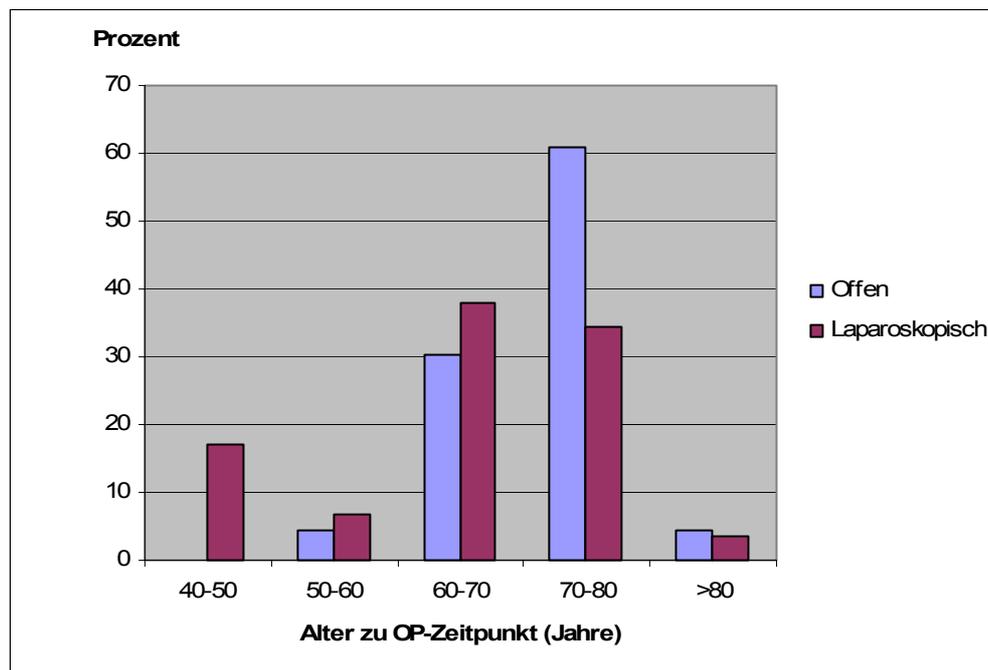


Abbildung 3: Altersverteilung der Untersuchungsteilnehmer in den einzelnen Gruppen

3.1.5 Stadiengruppierung der Untersuchungsgruppe

Da in die Untersuchung nur Patienten mit einem T1 oder T2 Tumor, der nicht größer als 7cm sein durfte, eingeschlossen wurden, gibt es nur 2 mögliche Tumorstadien. In beiden Gruppen überwiegen die Patienten mit einem T1-Tumor. In der offenen Gruppe sind es 87% und in der laparoskopischen Gruppe 93%. Entsprechend spiegelbildlich ist die prozentuale Verteilung bei den T2-Tumoren in beiden Gruppen.

Tabelle 16 : Stadiengruppierung in den einzelnen Gruppen

Stadiengruppierung	Offen % (N)	Lap. % (N)
T1N0M0	87 (20)	93 (27)
T2N0M0	13 (3)	7 (2)

3.1.6 Differenzierungsgrad

Das histopathologische Grading ergab für beide Gruppen eine ähnliche prozentuale Verteilung. Die meisten Patienten hatten ein G2, also ein mäßig differenzierten Tumor. Einen gut differenzierten G1 Tumor hatten 26% in der offenen Gruppe und 21% in der laparoskopischen Gruppe. Einen schlecht differenzierten G3-Tumor hatten jeweils 17%.

Tabelle 17: Differenzierungsgrad in den einzelnen Gruppen

Grading	Offen % (N)	Lap. % (N)
Gx	4 (1)	0 (0)
G1	26 (6)	21 (6)
G2	52 (12)	62 (18)
G3	17 (4)	17 (5)

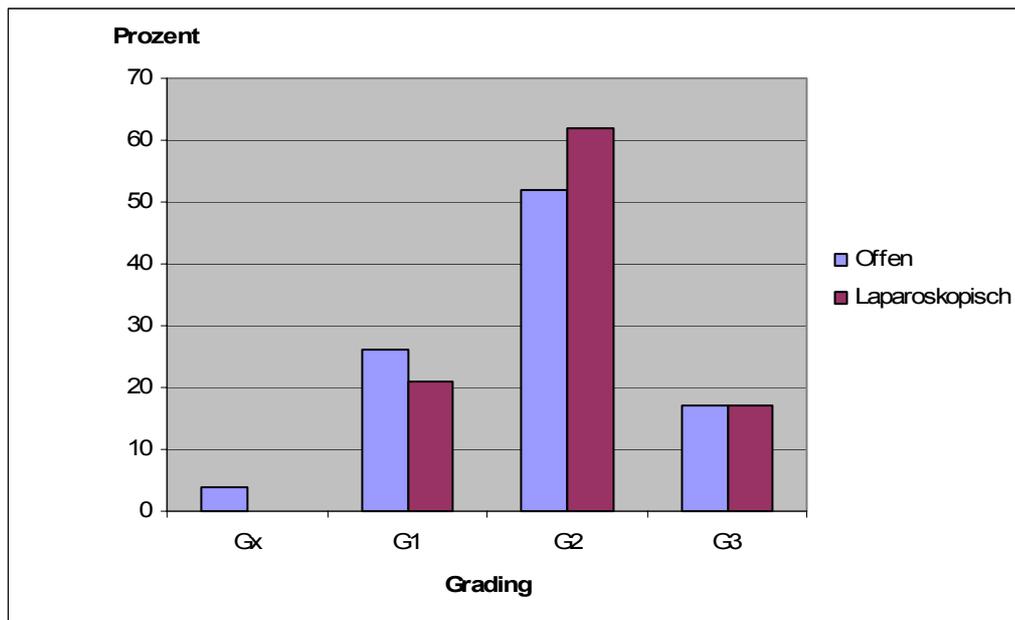


Abbildung 4: Differenzierungsgrad in den einzelnen Gruppen

3.1.7 Nachweis der R0/R1-Resektion der Tumore

Eine gesicherte Aussage, dass weder makroskopisch noch mikroskopisch ein Residualtumor nachgewiesen werden konnte, erfolgte bei den offen operierten Patienten in 78% und bei den laparoskopisch operierten Patienten in 93% der Fälle. Für die verbleibenden 22% bzw. 7% wurde vom Pathologen keine schriftliche Aussage mitgeteilt. Tumorfremie Schnittränder waren hierbei für jeden Fall gesichert.

Tabelle 18: Residualtumor in den einzelnen Gruppen

Residualtumor	Offen % (N)	Lap. % (N)
Rx	22 (5)	7 (2)
R0	78 (18)	93 (27)
R1	0 (0)	0 (0)

3.1.8 Histologischer Subtyp

In beiden Gruppen wurde bei 83% der Patienten ein hellzelliges Nierenkarzinom ermittelt. Das papilläre Karzinom wurde mit einer Häufigkeit von 17% in der offen operierten Gruppe bzw. mit 10% in der laparoskopisch operierten Gruppe nachgewiesen. Ein chromophobes

Karzinom sowie ein Tumor unklarer Zuordnung konnten nur bei einem Patienten aus der laparoskopisch operierten Gruppe festgestellt werden.

Tabelle 19: Histologischer Subtyp der einzelnen Gruppen

Histolog. Subtyp	Offen % (N)	Lap. % (N)
Hellzellig/klarzellig	83 (19)	83 (24)
Papillär	17 (4)	10 (3)
Chromophob	0 (0)	3 (1)
Unklar	0 (0)	3 (1)

3.2 Zytokine

3.2.1 Interleukin 6 (IL-6)

Tabelle 20: IL-6-Werte (pg/ml) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme IL-6, offen	N	MW IL-6 (pg/ml), offen	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	20	7,53	13,37	1,90	3,80	6,34
T 2	23	16,95	35,65	3,60	7,35	13,00
T 3	16	107,45	84,15	52,27	102,70	124,75
T 4	17	96,09	67,79	46,70	69,50	135,50
T 5	19	85,91	69,47	36,15	66,00	118,00
T 6	20	74,55	52,76	33,89	67,52	116,00
T 7	19	50,81	29,33	26,00	42,10	66,70
T 8	14	23,18	13,41	13,37	19,05	30,17
T 9	10	16,22	6,85	9,58	16,50	21,05
T 10	9	11,48	3,94	6,95	11,90	14,95

Tabelle 21: IL-6-Werte (pg/ml) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme IL-6, lap.	N	MW IL-6 (pg/ml), lap.	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	28	5,05	5,40	1,90	3,00	5,75
T 2	29	9,38	6,90	3,90	7,20	16,00
T 3	25	62,64	42,19	26,35	59,80	81,65
T 4	28	47,23	31,40	22,96	42,85	62,36
T 5	27	35,96	20,62	20,00	35,00	49,00
T 6	25	39,83	22,98	25,55	36,00	51,95
T 7	24	28,58	22,91	14,66	20,20	35,92
T 8	22	17,08	13,67	7,71	14,90	20,60
T 9	14	9,36	4,79	4,53	9,50	12,60
T 10	9	20,76	26,26	6,00	9,00	33,50

Die Mittelwerte von IL-6 zeigen zunächst in beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Hautschnitts bzw. der Trokarplatzierung (T1) Ergebnisse, die um den Normwert von 6pg/ml für IL-6 liegen. Man erkennt einen geringen Anstieg bis zum Zeitpunkt der Absetzung der hilären Gefäße. Zum nächsten Messzeitpunkt, nach 6 Stunden, findet sich für die beiden Gruppen ein drastischer Anstieg der IL-6 Konzentrationen. So kommt es zu mehr als einer Verzehnfachung des Ausgangswertes bei T3. Dies ist ein Anstieg in der offen operierten Gruppe von 7,5pg/ml auf 107pg/ml und in der laparoskopisch operierten Gruppe ein Anstieg von 5pg/ml auf 63pg/ml. In den folgenden Stunden kommt es zu einem langsamen Absinken der IL-6-Konzentrationen, jedoch werden, bis zur letzten Messung 120 Stunden nach der Operation, die Ausgangswerte nicht vollständig erreicht. So liegt der letzte gemessene Wert zum Zeitpunkt T10 in der offen operierten Gruppe im Mittel bei 11,5pg/ml, was dem 1,5fachen des Ausgangswertes entspricht. Auch in der laparoskopisch

operierten Gruppe ist der mittlere Endwert von 21pg/ml noch ein Vielfaches des Ausgangswertes.

Es ist ein deutlicher Unterschied der IL-6 Werte zwischen offen und laparoskopisch operierten Patienten festzustellen. Hierbei betragen die gemessenen Werte der offen operierten Patienten teilweise das Doppelte der IL-6 Konzentrationen aus der laparoskopisch operierten Gruppe.

Zu den Zeitpunkten T3 bis T5, also zwischen 6 Stunden und 24 Stunden postoperativ, variiert die gemessene mittlere IL-6-Konzentration der offen operierten Patienten zwischen 107pg/ml und 86pg/ml. Im Gegensatz dazu liegen zum gleichen Zeitpunkt bei den laparoskopisch operierten Patienten die entsprechenden Werte zwischen 63pg/ml und 36pg/ml. Dies bedeutet durchschnittlich eine zwischen 44pg/ml und 50pg/ml geringere messbare Konzentration von IL-6 bei den laparoskopisch operierten Patienten.

Diese Differenzen sind zu den Messpunkten T3 bis T7 sowie T9 mit einem $p < 0,05$ signifikant. Besonders eindrücklich werden diese Unterschiede bei Betrachtung der Abbildung 5 (Seite 36).

Es bestand zu allen gemessenen Zeitpunkten zwischen 6 Stunden und 48 Stunden postoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden betrachteten Gruppen. Auch bei den Werten, die 96 Stunden postoperativ (T9) gemessen wurden, ergaben sich signifikant höhere IL-6-Werte für die offen operierte Gruppe. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass für diesen Messzeitpunkt eine relativ geringe Datenmenge vorliegt, welche die Aussagekraft zu diesem Zeitpunkt limitiert.

Tabelle 22: Gegenüberstellung der IL-6-Werte (pg/ml) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)

Entnahmezeitpunkt	MW IL-6 (pg/ml), offen	MW IL-6 (pg/ml), lap.	p
T 1	7,53	5,05	0,636
T 2	16,95	9,38	0,890
T 3	107,45	62,64	0,041
T 4	96,09	47,23	0,006
T 5	85,91	35,96	0,002
T 6	74,55	39,83	0,024
T 7	50,81	28,58	0,001
T 8	23,18	17,08	0,064
T 9	16,22	9,36	0,015
T 10	11,48	20,76	0,453

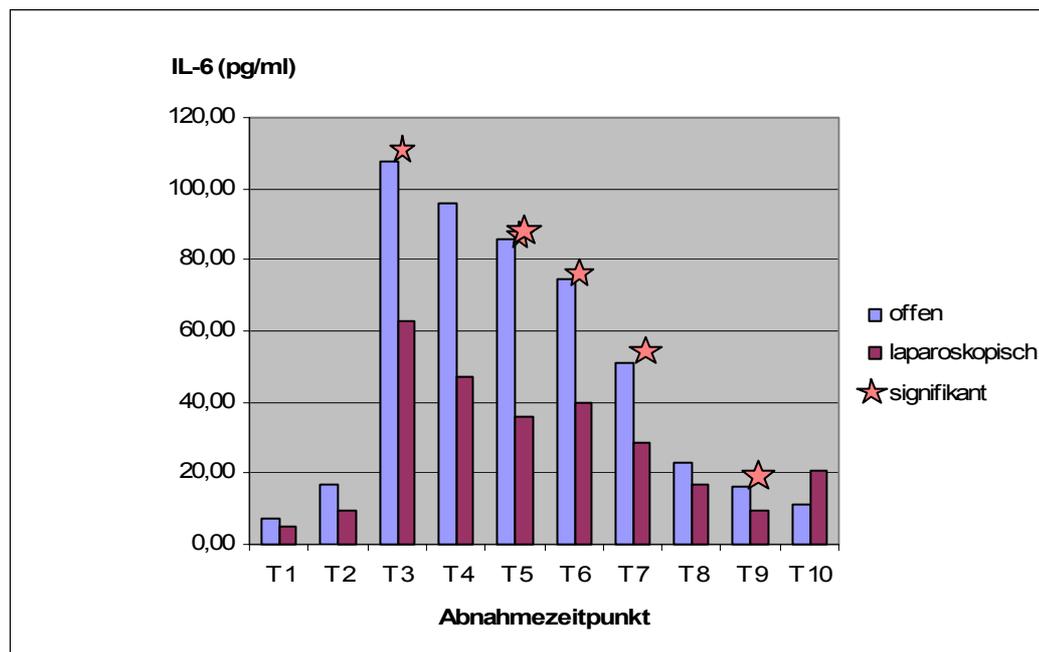


Abbildung 5: Gegenüberstellung der IL-6-Werte (pg/ml) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich

3.2.2 Interleukin 10 (IL-10)

Tabelle 23: IL-10-Werte (pg/ml) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme IL-10, offen	N	MW IL-10 (pg/ml), offen	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	19	5,28	6,61	2,50	4,90	4,90
T 2	22	7,83	11,40	2,77	4,90	5,00
T 3	16	21,04	63,74	4,90	4,90	6,57
T 4	16	10,61	7,13	5,02	8,95	13,00
T 5	18	6,05	3,37	4,45	4,90	6,55
T 6	18	4,82	2,15	3,47	4,90	4,90
T 7	18	4,65	2,10	3,38	4,90	4,98
T 8	14	3,77	1,40	2,77	3,50	4,90
T 9	9	3,02	1,97	1,65	2,70	3,65
T 10	9	2,57	1,35	1,30	2,80	3,10

Tabelle 24: IL-10-Werte (pg/ml) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme IL-10, lap.	N	MW IL-10 (pg/ml), lap.	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	25	3,71	2,11	1,65	3,90	4,90
T 2	26	4,86	2,49	2,80	4,90	4,97
T 3	22	4,55	2,61	2,17	4,90	5,25
T 4	26	5,15	2,49	3,07	4,90	6,35
T 5	24	4,20	1,80	2,62	4,70	4,90
T 6	22	4,01	2,42	2,27	4,00	4,90
T 7	21	4,60	3,12	2,60	4,50	4,90
T 8	20	3,08	1,72	1,90	2,40	4,90
T 9	12	2,23	0,82	1,48	2,35	2,90
T 10	9	3,44	2,23	1,80	2,60	5,10

Aus der Abbildung 6 (Seite 39) ist zu entnehmen, dass IL-10 nur zu wenigen Zeitpunkten einen deutlichen Anstieg über die Normwertgrenze von 10pg/ml aufweist. Dies ist nur zu den Zeitpunkten T3 und T4, also 6 und 12 Stunden postoperativ in der offenen Gruppe der Fall. Hier wurden durchschnittlich Werte von 21pg/ml und 11pg/ml gemessen. Die 50. Perzentile zum Zeitpunkt T3, welche einen Wert von 4,9pg/ml aufweist, belegt, dass hier eher Ausreißer zu diesem erhöhten Mittelwert geführt haben könnten. In die gleiche Richtung weist die mit ± 64 recht hohe Standardabweichung zu diesem Messpunkt.

Ausschließlich für den Wert 12 Stunden postoperativ (T4), kann diese Erklärung nicht herangezogen werden. Hier sind der Wert der 50. Perzentile und des Medians mit 9pg/ml im Vergleich zu dem Ausgangswert nahezu verdoppelt. Weiterhin ist die für diesen Wert bestimmte Standardabweichung von ± 7 ist nicht zu groß. So dass hier von einer tatsächlich stattgefundenen deutlichen Änderung im Vergleich zum Ausgangswert ausgegangen werden könnte. Auf der anderen Seite liegt der bestimmte Wert mit 9pg/ml weiterhin unter der festgelegten Normgrenze von 10pg/ml. Schlussfolgernd ist ausgehend vom Ausgangswert ein deutlicher Anstieg des IL-10 Niveaus zum Messzeitpunkt T4 zu erkennen, aber nach den geltenden Normwerten von kleiner 10pg/ml liegt hier noch immer ein Normalbefund vor.

Alle restlichen ermittelten Werte liegen für beide Gruppen unter dieser Grenze von 10pg/ml. Dennoch ist festzustellen, dass zu den Messpunkten T2 bis T5 ein Unterschied zwischen der offen und laparoskopisch operierten Gruppe besteht, welcher bei T4 und T5 signifikant ist ($p < 0,05$). So kommt es in der offen operierten Gruppe zu einer deutlichen Verdopplung des Ausgangswertes, wobei das IL-10 rasch wieder auf das Ausgangsniveau bzw. sogar darunter abfällt. In der laparoskopisch operierten Gruppe hingegen sind zu keinem der Messpunkte deutliche Veränderungen der IL-10 Werte zu erkennen, sie schwanken im Mittel zwischen 2,2 und 5,2pg/ml.

Es zeigt sich, dass der Wert von IL-10 in der offen operierten Gruppe zu den Zeitpunkten T1 sowie T5 bis T9 marginal höher ist als in der laparoskopisch operierten Gruppe.

Tabelle 25: Gegenüberstellung der IL-10-Werte (pg/ml) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)

Entnahmezeitpunkt	MW IL-10 (pg/ml), offen	MW IL-10 (pg/ml), lap.	p
T 1	5,28	3,71	0,397
T 2	7,83	4,86	0,923
T 3	21,04	4,55	0,126
T 4	10,61	5,15	0,002
T 5	6,05	4,20	0,045
T 6	4,82	4,01	0,184
T 7	4,65	4,60	0,425
T 8	3,77	3,08	0,116
T 9	3,02	2,23	0,434
T 10	2,57	3,44	0,627

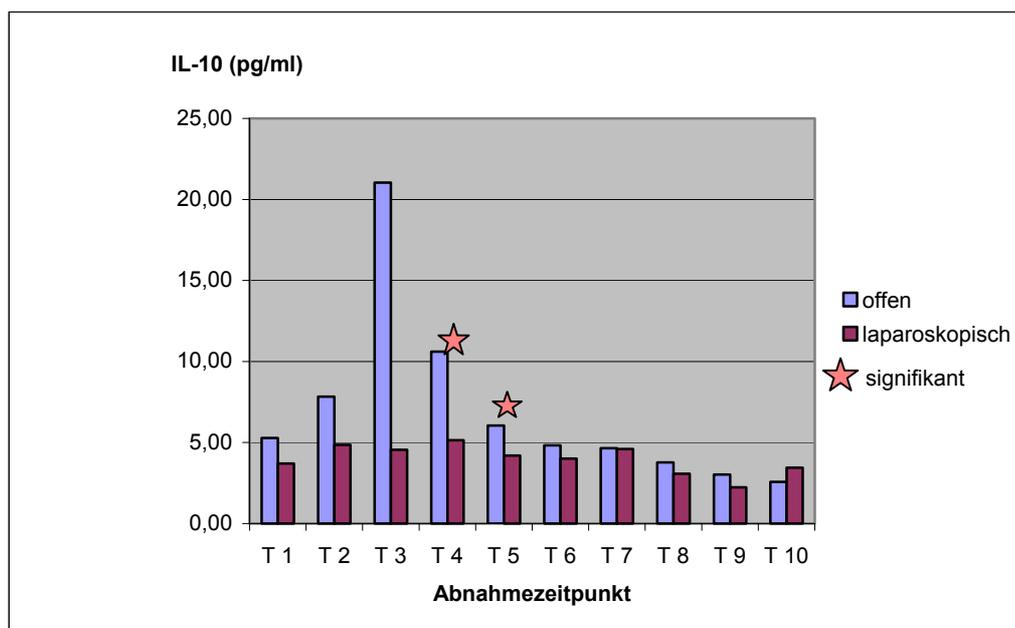


Abbildung 6: Gegenüberstellung der IL-10-Werte (pg/ml) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich

3.3 Akute Phase Proteine (APP)

3.3.1 C-reaktives Protein (CRP)

Tabelle 26: CRP-Werte (mg/l) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme CRP, offen	N	MW CRP (mg/l), offen	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	19	12,62	21,01	1,80	4,90	8,90
T 2	21	13,86	24,74	1,50	4,90	8,90
T 3	18	22,67	33,04	4,90	9,55	23,85
T 4	18	50,97	37,01	25,00	39,35	67,12
T 5	18	106,40	35,10	77,95	102,00	132,75
T 6	20	138,87	36,53	105,00	135,50	168,62
T 7	22	147,22	48,82	108,60	142,00	189,50
T 8	14	114,83	43,72	82,52	105,75	154,00
T 9	10	84,20	41,41	45,27	76,95	128,00
T 10	9	49,29	22,95	32,70	43,50	63,20

Tabelle 27: CRP-Werte (mg/l) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme CRP, lap.	N	MW CRP (mg/l), lap.	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	27	12,50	22,66	1,20	2,70	6,80
T 2	29	11,56	20,59	1,25	2,70	6,50
T 3	25	15,08	20,48	3,95	7,30	15,50
T 4	28	31,39	22,47	16,47	27,40	40,85
T 5	26	77,57	37,49	53,55	82,50	101,02
T 6	25	96,02	42,72	65,55	99,30	125,80
T 7	24	106,70	48,58	74,60	108,00	137,00
T 8	22	79,28	39,82	47,30	66,00	110,25
T 9	13	55,41	31,14	28,65	61,40	79,00
T 10	9	40,20	19,26	23,45	45,80	54,70

Die Mittelwerte der Ausgangswerte (T1) des CRP liegen in beiden Gruppen nahezu identisch um 12mg/l. Dies ist bereits eine deutliche Abweichung vom Normalwert, der sonst bei unter 5mg/l liegt. Zum Zeitpunkt des Absetzens der hilären Gefäße zeigten sich kaum Änderungen der CRP-Werte.

Gleiches gilt für den Zeitpunkt T3 6 Stunden postoperativ. Ein deutlicher Anstieg der CRP Konzentration ist 12 Stunden nach der Operation festzustellen. Hierbei ist der Anstieg des CRP Levels in der offen operierten Gruppe eindeutig höher. So liegt zu dem Zeitpunkt T4 bei der offen operierten Gruppe der mittlere Wert des CRP bei 51mg/l, was einer Vervierfachung des Ausgangswertes entspricht. In der laparoskopisch operierten Gruppe wurden Werte von 31mg/l gemessen, was auch hier mehr als eine Verdopplung des zu T1 gemessenen Wertes beinhaltet.

Die CRP-Konzentration steigt bei den folgenden Messpunkten in beiden Gruppen weiter an. Es lassen sich jeweils maximale Werte zum Zeitpunkt T7, 48 Stunden nach der Operation nachweisen. In der offen operierten Gruppe wurde hier eine Konzentration von 147mg/l gemessen und bei der laparoskopisch operierten Gruppe ergab sich ein Wert von 107mg/l.

Danach kommt es zu einem Abfall des CRP, wobei die Ausgangswerte zum Endpunkt der Messungen nach 5 Tagen nicht erreicht werden. Die gemessenen Werte sind noch immer um das Dreifache des Ausgangswertes erhöht.

In der Abbildung 7 (Seite 42) wird offensichtlich, dass zu allen Zeitpunkten zwischen T3 und T10 ein deutlicher Unterschied zwischen dem CRP-Wert der offen operierten Gruppe und der laparoskopisch operierten Gruppe besteht. Hierbei zeichnet sich die offen operierte Gruppe konstant durch die höheren Werte aus. Das CRP in der offen operierten Gruppe ist im Durchschnitt um das 1,4fache höher bzw. es ist um 30% höher als in der laparoskopisch operierten Gruppe. Zu den

Zeitpunkten T4 bis T8, also in der Zeit zwischen 12 und 72 Stunden postoperativ, ist dieser Unterschied signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 28: Gegenüberstellung der CRP-Werte (mg/l) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)

Entnahmezeitpunkt	MW CRP (mg/l), offen	MW CRP (mg/l), lap.	p
T 1	12,62	12,50	0,326
T 2	13,86	11,56	0,484
T 3	22,67	15,08	0,136
T 4	50,97	31,39	0,042
T 5	106,40	77,57	0,022
T 6	138,87	96,02	0,003
T 7	147,22	106,70	0,012
T 8	114,83	79,28	0,019
T 9	84,20	55,41	0,088
T 10	49,29	40,20	0,895

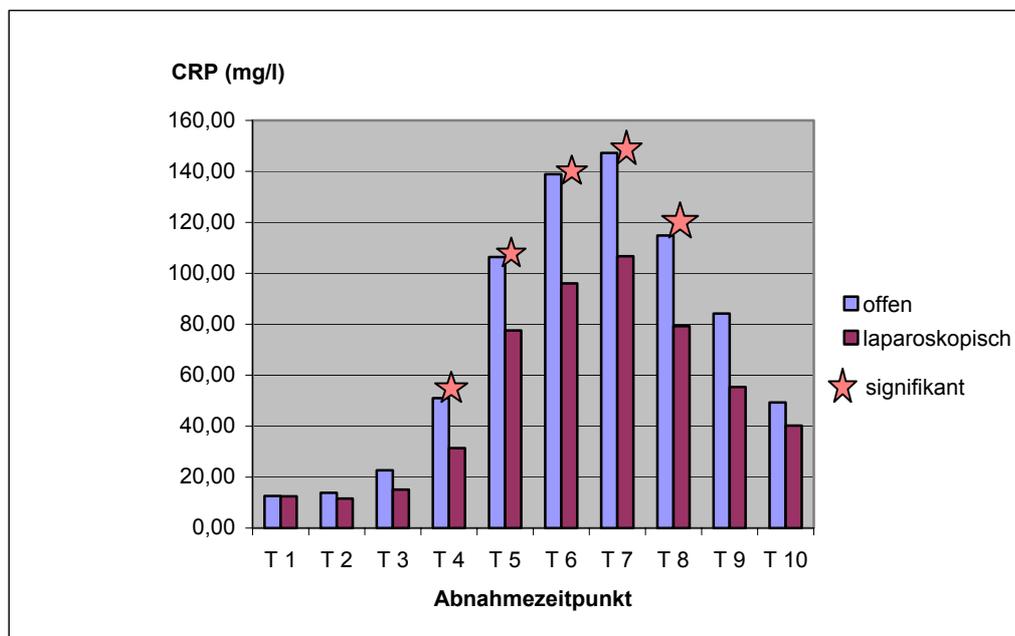


Abbildung 7: Gegenüberstellung der CRP-Werte (mg/l) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich

3.3.2 Serum-Amyloid A (SAA)

Tabelle 29: SAA-Werte (mg/l) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme SAA, offen	N	MW SAA (mg/l), offen	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	20	34,55	95,85	2,02	3,50	9,62
T 2	23	35,65	102,18	2,10	4,50	7,60
T 3	18	83,40	137,83	21,25	35,45	58,37
T 4	19	156,09	143,94	73,80	111,00	178,00
T 5	19	345,08	164,24	234,00	330,00	494,00
T 6	19	508,98	273,08	325,00	452,00	723,00
T 7	22	615,00	334,25	418,00	585,50	842,25
T 8	14	506,59	349,87	185,90	541,00	864,25
T 9	10	239,48	237,10	23,40	199,05	380,25
T 10	9	168,02	187,39	22,30	92,90	348,00

Tabelle 30: SAA-Werte (mg/l) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile

Entnahme SAA, lap.	N	MW SAA (mg/l), lap.	s	Perzentile		
				25.	50.	75.
T 1	27	51,83	131,47	2,00	3,50	6,40
T 2	29	53,22	146,99	2,10	3,60	6,10
T 3	25	68,41	117,00	17,35	27,30	39,95
T 4	28	116,82	110,74	55,40	90,15	126,25
T 5	27	291,81	191,19	167,00	258,00	404,00
T 6	25	423,77	270,14	276,00	380,00	564,50
T 7	24	534,75	394,97	272,00	453,50	685,25
T 8	22	410,49	325,72	170,25	381,50	503,25
T 9	14	237,81	296,71	52,80	185,50	263,75
T 10	9	145,33	172,71	25,100	121,00	175,00

Es ist festzustellen, dass bereits die Ausgangswerte des SAA in beiden Gruppen deutlich von den Normwerten abweichen. Der festgesetzte Normwert des SAA liegt bei 6,5mg/l [120]. Bei der ersten erfolgten Blutabnahme war dieser Wert in der offen operierten Gruppe im Mittel bei 35mg/l und in der laparoskopisch operierten Gruppe bei 52mg/l. Es ist demnach eine Erhöhung in der offenen Gruppe um das Fünffache des Normalen und in der laparoskopischen Gruppe sogar um mehr als das Siebenfache festzustellen.

Im Folgenden kommt es zu einem weiteren Anstieg der gemessenen Mittelwerte. Der Peak ist auch hier bei beiden Gruppen, ähnlich wie beim CRP, 48h postoperativ (T7) zu finden. In der offen operierten Gruppe wurden hier Werte von 615mg/l gemessen, bei der laparoskopisch operierten Gruppe 535mg/l.

Den Verlauf der gemessenen Werte spiegelt die Abbildung 8 (Seite 45) gut wieder.

Mit dem Messpunkt 6 Stunden postoperativ (T3) beginnend, erkennt man in der offen operierten Gruppe durchgehend höhere SAA-Werte als zu gleichen Messpunkten in der laparoskopisch operierten Gruppe. Es zeigen sich bis zu 1,3fach höhere Werte bzw. um 15% höhere SAA-Werte in der offen operierten Gruppe. Diese Varianzen sind allerdings nicht signifikant. Ab 96 Stunden nach der Operation (T9) sind die Unterschiede des SAA zwischen den Gruppen wieder ausgeglichen. Es ist weiterhin festzustellen, dass 5 Tage postoperativ (T10) noch kein Rückgang der SAA Werte auf den Ausgangswert erfolgt ist, sondern die Werte durchschnittlich noch um das Dreifache erhöht sind.

Tabelle 31: Gegenüberstellung der SAA-Werte (mg/l) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)

Entnahmezeitpunkt	MW SAA (mg/l), offen	MW SAA (mg/l), lap.	p
T 1	34,55	51,83	0,796
T 2	35,65	53,22	0,868
T 3	83,40	68,41	0,237
T 4	156,09	116,82	0,197
T 5	345,08	291,81	0,274
T 6	508,98	423,77	0,173
T 7	615,00	534,75	0,222
T 8	506,59	410,49	0,314
T 9	239,48	237,81	0,770
T 10	168,02	145,33	0,895

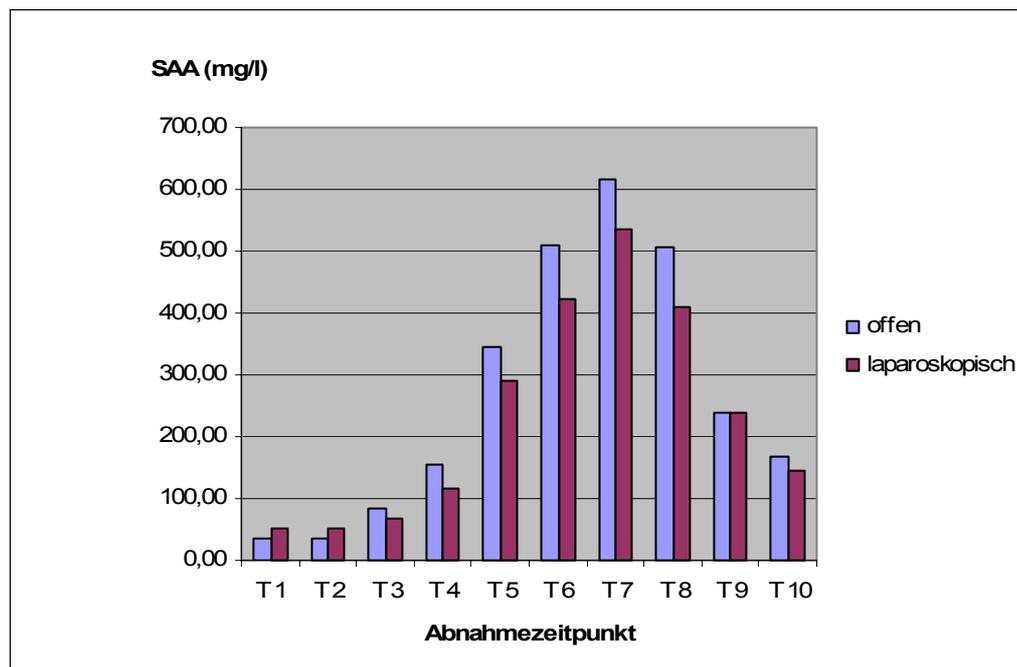


Abbildung 8: Gegenüberstellung der SAA-Werte (mg/l) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich

3.4 OP-Zeit und Liegedauer

Der Vergleich der Operationsdauer ergibt im Mittel einen signifikanten Vorteil von 35 Minuten für die offene Operation. Von Beginn bis Ende der Operation beträgt die OP-Zeit bei der offen operierten Gruppe 132 Minuten und bei der laparoskopisch operierten Gruppe 167 Minuten.

Bezüglich des postoperativen Krankenhausaufenthalts hingegen ist ein deutlicher Vorteil für die laparoskopisch operierten Patienten festzuhalten. Sie verlassen mit einer postoperativen Liegedauer von 6,3 Tagen deutlich eher die Klinik als die Patienten der offen operierten Gruppe, welche nach durchschnittlich 10 Tagen das Krankenhaus verlassen. Insgesamt besteht hier eine mittlere Differenz von 3,7 Tagen.

Tabelle 32: Vergleich von OP-Zeit und postoperativer Liegedauer in den einzelnen Gruppen, Mittelwertvergleich (MW)

	Offen (±s)	Laparoskopisch (± s)	p
OP-Zeit, MW (min)	132 ± 41	167 ± 52	0,012
OP-Zeit, MW (h)	2:12 ± 0:41	2:47 ± 0:52	
postoperative Liegedauer, MW(d)	10 ± 2,5	6,3 ± 1,4	0,000

4 DISKUSSION

4.1 Überblick

Das Nierenkarzinom ist neben dem Prostata- und Harnblasenkarzinom eine der häufigsten Tumorerkrankungen. Bis zu 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr werden europaweit vermeldet [78]. Bemerkenswert ist hierbei, dass seit Jahren die Anzahl der inzidentellen Nierentumore steigt. Dies ist unter anderem auf eine vermehrte Durchführung von Sonografien, sowie der zunehmenden Verbreitung und des relativ häufigen Einsatzes der Computertomographie sowie der Kernspintomographie zurückzuführen [78]. Hierdurch werden die Nierentumore zumeist in einem prognostisch günstigeren Stadium erkannt. Durch das niedrigere Tumorstadium ist in zahlreichen Fällen mit einer chirurgischen Therapie ein kurativer Ansatz möglich.

In der Vergangenheit haben sich für die radikale Tumornephrektomie 2 Verfahren etabliert, die offene Operation und die laparoskopische Operation. Seit 2008 wird die laparoskopische Operation bei T1- und T2-Tumoren, N0 M0 nach den EU-Leitlinien als Standard empfohlen [38]. Dies verdeutlicht die wachsende Bedeutung der Laparoskopie bei der Therapie maligner Erkrankungen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die sich mit der Frage nach der onkologischen Sicherheit der laparoskopischen Operationstechnik auseinandergesetzt haben. So haben Rassweiler et al. verschiedene urologische Tumoroperationen, darunter Prostatektomien, retroperitoneale Lymphknotendissektionen und Nephrektomien bei 567 Patienten bezüglich Portmetastasen überprüft. Hierbei wurden bei 0,35% aller Tumoroperationen Portmetastasen nachgewiesen [107]. Auch Fornara et al. beschreiben nahezu identische Häufigkeiten der Bauchdeckenmetastasen bei offen und laparoskopisch operierten Patienten [43].

Ähnliche Häufigkeiten der Portmetastasierung werden von Tanaka et al. beschrieben. In dieser Studie an 304 Tumorpatienten wurden sogar keine Portmetastasen gefunden [119].

Micali et al. beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit laparoskopische Tumoroperationen von 10912 Patienten. In der Folge wurde bei 0,1% von einer Tumorausaat, bei 0,09% von Portmetastasen und bei 0,03% der Fälle von einer peritonealen Aussaat berichtet [87]. In einem aktuellen Review von Castillo und Vitagliano zu diesem Thema wird von insgesamt 29 Fällen der Tumorausaat nach einem laparoskopischen Eingriff in den vergangenen 20 Jahren berichtet. Es wurden dazu 17 Studien zusammengefasst [21].

Mittlerweile konnten mit Hilfe der zuvor aufgezeigten Studien die anfänglichen Bedenken gegenüber der laparoskopischen Tumorentfernung hinsichtlich der onkologischen Sicherheit weitestgehend zerstreut werden. Die Häufigkeit einer Tumorausaat durch einen laparoskopischen Eingriff ist nicht relevant höher als bei offenen Operationen [50].

Nach der derzeitigen Datenlage können die beiden Operationsverfahren bezüglich Tumorausaat, progressionsfreiem Intervall bei exakter Indikationsstellung zur Tumornephrektomie oder Tumorexzision als weitestgehend gleichwertig betrachtet werden [50].

Darüberhinaus erfolgten Untersuchungen zum intraoperativen Blutverlust, des postoperativen Schmerzmittelverbrauchs, der postoperativen Krankenhausverweildauer sowie Komplikationen. Bei den Komplikationen stehen die Gefäßverletzungen im Vordergrund. Diese Untersuchungen zeigten für das laparoskopische Operationsverfahren in allen untersuchten Punkten ein besseres Ergebnis als bei einer offenen Operation. Geringerer Schmerzmittelverbrauch, weniger Blutverlust und eine schnellere Rekonvaleszenz wurden für die Laparoskopie berichtet [26, 80, 82, 94].

Die Komplikationsraten für die laparoskopische radikale Tumornephrektomie betragen nach Permpongkosol et al. 20%. Der

Großteil der angeführten Ursachen waren intraoperative Gefäßverletzungen, postoperative Blutungen, die eine Transfusion nötig machten sowie Wundinfektionen. Die Komplikationsraten korrelieren mit einer längeren Krankenhausverweildauer [101]. Diese hohe Rate an Komplikationen ist bei Permpongkosol am ehesten auf Grund der betrachteten Operationen zwischen 1996 und 2004 zu Stande gekommen. Bei diesem großen Beobachtungsintervall wurde die Anfangszeit der laparoskopischen Tumornephrektomien eingeschlossen. Bekannterweise werden mit Einführung einer neuen Operationsmethode mehr Komplikationen beobachtet, als nach deren Etablierung. So zeigen in der Folgezeit veröffentlichte Studien einen deutlich rückläufigen Trend bei den Komplikationsraten der laparoskopischen radikalen Tumornephrektomie.

Colombo et al. berichtet von einer perioperativen Komplikationsrate um 12,4%. Hiervon waren 40% der Fälle durch eine intra- oder postoperative Blutung verursacht. Bei einer perioperativen Mortalität von 0,4% [24].

Zahlreiche Arbeiten zeigten, dass die laparoskopische Tumornephrektomie bezüglich des onkologischen Outcomes bei T1- oder T2-Tumoren mit der offenen Operation vergleichbar ist [46].

Die Überlebenszeitanalyse der offenen im Vergleich mit der laparoskopischen Tumornephrektomie bei T1-T2N0M0-Tumoren von Permpongkosol et al. konnte keine signifikanten Unterschiede nach 5 und 10 Jahren im follow-up nachweisen. So wurden für das laparoskopische Operationsverfahren keine Portmetastasen berichtet [101].

Auch bei der Untersuchung von Colombo et al. konnte ein vergleichbares onkologisches Outcome der offenen und der laparoskopischen radikalen Tumornephrektomie dargestellt werden. Es wird ein 5-Jahres-Überlebensrate von 78% in der laparoskopisch operierten Gruppe versus 84% in der offen operierten Gruppe angegeben. Das tumorspezifische wie auch das progressionsfreie Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug jeweils

91% in der laparoskopisch operierten Gruppe, und 93% in der offen operierten Gruppe [23, 25].

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war der Vergleich der beiden Operationsmethoden hinsichtlich ihrer Invasivität und der Auswirkungen, die die Eingriffe auf das Immunsystem haben.

4.2 Eigene Daten

Entsprechend den relativ starren Ein- und Ausschlusskriterien sollte eine weitestgehende Strukturgleichheit der beiden Gruppen erreicht werden. Sowohl der BMI als auch die Tumorgröße weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Das Alter der Patienten war sehr unterschiedlich. Die Patienten waren in der offen operierten Gruppe durchschnittlich 7,4 Jahre älter als in der laparoskopisch operierten Gruppe. Hinsichtlich der restlichen Parameter wie Grading und histologischem Subtyp konnte eine weitestgehende Strukturgleichheit festgestellt werden.

4.3 Immunologische Reaktion

In der Anfangszeit wurden für die Untersuchungen zu immunologischen Reaktionen auf verschiedene Operationsverfahren insbesondere tierexperimentelle Untersuchungen angewendet. Gitzelmann et al. führten Untersuchungen zu Laparotomie und Laparoskopie am Maus-Modell durch. Eine Verminderung der zellulären Immunantwort wurde anhand eines postoperativen Tumorwachstums und einer ausgelösten Hypersensitivitätsreaktion ermittelt. Es ergab sich für die Gruppe, welche einer Laparotomie zugeführt wurde, ein signifikant gesteigertes Tumorwachstum postoperativ, was vermutlich einer Einschränkung des Immunsystems durch die gewählte OP-Methode anzulasten ist [48].

In weiteren Studien konnten die vorher am Tiermodell gesehenen Unterschiede zwischen offener und laparoskopischer Operation für den Menschen bestätigt werden. So wurde von Whelan et al. nach der offenen Darmresektion eine deutlich verminderte Immunreaktion im Vergleich zur

Laparoskopie beschrieben [123]. Auch Kuhry et al. berichten von einer weniger eingeschränkten Funktion des Immunsystems bei der laparoskopischen Chirurgie, insbesondere bei kleineren Eingriffen. Allerdings konnte ein Vorteil hinsichtlich komplexerer Tumoroperationen zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig bewiesen werden [73].

Buunen et al. wie auch Hegarty et al. bestätigen diese Ergebnisse. Für den minimalinvasiven Zugangsweg kann hier eine deutlich geringere Veränderung der Immunabläufe gezeigt werden. Dies könnte dem Organismus in der postoperativen Zeit Vorteile hinsichtlich der Widerstandskraft gegen bakterielle Infektionen sowie zur Bekämpfung verbliebener Tumorzellen nützlich sein. Letzteres muss aber noch in weiteren prospektiven Studien belegt werden [19, 51].

Bei all diesen Mitteilungen aus der Fachliteratur, die eine geringere Affektion des Immunsystems durch die laparoskopische Operationsmethode belegen, muss festgestellt werden, dass das mittels Kohlendioxid erzeugte Pneumoperitoneum eine gegenteilige Wirkung erzielen könnte. In einigen Arbeiten wird beschrieben, dass durch die Dehnung und den Kontakt mit Kohlendioxidgas eine Verletzung des Peritoneums erfolgen könnte. Es resultiert eine Erhöhung des IL-6 und TNF- α in der Peritonealflüssigkeit. Welche Auswirkungen dies auf den Gesamtorganismus hat, ist noch nicht abschließend geklärt [94]. Weiterhin wird eine Verminderung der Phagozytoseaktivität der Peritonealmakrophagen sowie der TNF-Produktion beschrieben [19].

So ist durch den OP-Stress, welcher durch eine offene Operation verursacht wird, eine stärkere Beeinträchtigung des Immunsystems zu erwarten.

4.4 Interleukin 6 (IL-6)

Ein erhöhter IL-6-Spiegel im Serum wird 30 bis 60 Minuten nach OP-Beginn beschrieben, signifikant nachweisbar ist dies ca. 2 bis 4 Stunden

postoperativ. Maximale Werte werden nach 24 Stunden erreicht, die IL-6-Spiegel sind zwischen 48 und 72 Stunden postoperativ erhöht [31, 54, 94]. Laut Mitteilungen aus der Literatur besteht eine positive Korrelation zwischen der Erhöhung von IL-6 und der Länge der Operation und der postoperativen Beatmungsdauer [32, 89, 111]. Hieraus ist zu schlussfolgern, dass die Patienten mit der länger dauernden laparoskopischen Operation höhere Werte des IL-6 im Serum aufweisen sollten. Im Gegensatz dazu konnten für die offen operierten Patienten, bei denen die Operationsdauer länger ist als bei laparoskopisch operierten Patienten, signifikant erhöhte Werte der Interleukine direkt postoperativ bis zu einem Zeitpunkt von 48 Stunden postoperativ dargestellt werden. Im weiteren Verlauf zeigt sich eine Normalisierung der Werte am 4. bzw. 5. postoperativen Tag.

Wie lässt sich der deutliche Anstieg von IL-6 in der offen operierten Gruppe erklären?

Es gibt in internationalen Schriften Hinweise, dass eine Erhöhung des IL-6 Levels mit postoperativen Komplikationen korreliert [89]. Im Gegensatz dazu berichtet Dimopoulou et al., dass keine Unterschiede der Zytokinkonzentrationen bei Patienten mit oder ohne Komplikationen bestehen [32].

Ausgehend von weiteren Veröffentlichungen, ist nach vermehrter Gewebetraumatisierung ein Anstieg des IL-6 im Blut zu erwarten [27]. Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen Ausmaß und Dauer der Operation und der im Serum messbaren Zytokinkonzentration festgestellt [54].

Kürzlich wurde ein vermehrter Anstieg des IL-6 für die offene im Vergleich zur laparoskopischen Operation auch bei kolorektalen Tumoren von Evans et al. nachgewiesen [39]. Darüber hinaus existieren Mitteilungen über Vergleiche zwischen offener und laparoskopischer Operationsmethode aus der Viszeralchirurgie, bei denen ebenfalls ein geringerer Anstieg des IL-6 für die laparoskopischen Operationsmethoden

bescheinigt wird. Diese Untersuchungen bezogen sich speziell auf die Cholezystektomie und Dickdarmresektion [20, 39, 55, 94, 125].

Im Gegensatz dazu steht eine Publikation von Matsumoto et al.. Es wurden tierexperimentell die immunologischen Parameter nach offener und laparoskopischer Nephrektomie untersucht. So konnte kein signifikanter Unterschied der IL-6-Serumspiegel zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden [83]. Allerdings stellt sich hier die Frage, inwieweit diese Ergebnisse für die Humanmedizin übertragbar sind.

Ausgehend von den Literaturmitteilungen ist festzustellen, dass die postoperative Erhöhung des IL-6 mit einer Gewebetraumatisierung und dem OP-Stress korreliert. Dies zeigt sich bei den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen, so dass an Hand der IL-6-Werte eine geringere Invasivität der laparoskopischen Operation vorliegen könnte.

Dies hebt die Bedeutung des IL-6 als Marker für den Grad der Invasivität hervor.

4.5 Interleukin 10 (IL-10)

Postoperativ kommt es zunächst zu einer proinflammatorischen Phase, in der insbesondere IL-6 und CRP wichtige Funktionen übernehmen. An diese Phase schließt sich ab dem 10. postoperativen Tag eine Phase der Antiinflammation an. Hierbei wird dem IL-10 große Bedeutung beigemessen [54, 93].

In der Literatur wird in dieser Hinsicht der Zusammenhang einer vermehrten Immunsuppression mit der erhöhten Ausbildung von Metastasen und einem Tumorprogress beschrieben [112].

Dies könnte für Mikrometastasen auch bei den kleinen T1 und T2 Tumoren in Frage kommen.

Unter den dargestellten Gesichtspunkten erscheint eine unmittelbare postoperative Bestimmung der IL-10-Serumwerte des weniger sinnvoll. Vielmehr ist es zu erwägen, das IL-10 erst ab dem 8. postoperativen Tag

oder später zu bestimmen, um hierdurch eine Aussage über die Reaktion des Immunsystems postoperativ treffen zu können.

Mit der zuvor getroffenen Aussage, dass sich bis zu dem 8. bis 10. postoperativen Tag nahezu keine Veränderungen der IL-10-Serumkonzentration zeigen, stellen sich die Ergebnisse des IL-10 in der laparoskopischen Gruppe konform dar. Hier befinden sich die Mittelwerte zu allen Messpunkten bis zum 5. postoperativen Tag im Bereich der Norm, unter 10pg/ml.

Auffällig ist der Verlauf in der offen operierten Gruppe. Es zeigt sich 6 und 12 Stunden postoperativ eine deutliche Zunahme des IL-10 im Serum. 6 Stunden nach der Operation kommt es zu einer Verdreifachung des Ausgangswertes. In der Folge befinden sich die Werte allerdings wieder im Normbereich. Wodurch eine so frühe Stimulation zum Anstieg des Interleukins angeregt wurde, kann anhand der vorliegenden Daten nicht ausreichend erklärt werden. Eine Möglichkeit ist, dass es sich hierbei um Ausreißer bzw. Messfehler handelt, die den Mittelwert verfälschen. Es bleibt für die Zukunft abzuwarten, ob ein solches Ergebnis reproduziert werden kann und eine Erklärung gefunden wird, wozu größere Untersuchungspopulationen notwendig sind.

In einem Tierexperiment zur Lebendnierenspende bei Schweinen konnte Burgos et al. allerdings einen deutlichen IL-10 Anstieg postoperativ aufzeigen [18].

Dies konnte von Sáenz et al. bei ähnlichen Untersuchungen an Schweinen nicht bestätigt werden. Hier zeigen sich vom 1.-7. postoperativen Tag an keine signifikanten Unterschiede zwischen laparoskopisch und offen operierter Gruppe. Wenngleich in beiden Gruppen ein Anstieg im Verlauf der ersten 7 postoperativen Tage deutlich wird [109].

Äquivalente Ergebnisse, dahingehend, dass sich kein signifikanter Unterschied postoperativ bei den IL-10 Konzentrationen nach offener oder laparoskopischer Operation zeigen, konnten von Evans et al. bezüglich kolorektaler Tumoren beim Menschen gezeigt werden [39].

In der Auswertung der Daten lässt sich durch das IL-10 keine Aussage über einen Vorteil der laparoskopischen Operation hinsichtlich der Invasivität treffen. Die direkt postoperativ gewonnenen IL-10 Werte können nicht als geeigneter Marker für eine Minimalinvasivität betrachtet werden. Ob eventuell zu einem späteren postoperativen Zeitpunkt gewonnene Daten eine andere Aussage ermöglichen, bleibt in folgenden Studien zu erforschen.

4.6 C-reaktives Protein (CRP)

Publikationen beschreiben das Einhergehen eines erhöhten CRP-Spiegels mit einer schlechteren Prognose des Patienten [59, 69, 104, 105].

Es ist weiterhin zu vermuten, dass die Höhe der präoperativen CRP-Konzentration mit der Tumorgröße korreliert [106].

Ferner ist bekannt, dass ein operatives Trauma zu einem Anstieg der CRP Konzentration führt. Die postoperative CRP-Änderung spiegelt möglicherweise das Ausmaß der Gewebeschädigung durch die Tumorsektion wieder. Diese Feststellung sollte im Verlauf mit den eigenen Untersuchungen validiert werden.

Für den Verlauf des CRP-Spiegels nach einem operativen Eingriff ist nachgewiesen, dass die Spiegel über 2 Wochen postoperativ erhöht bleiben. Des Weiteren wird auch beschrieben, dass postoperativ die Werte für das CRP erhöht bleiben können, als Folge einer Fehlregulation des Immunsystems bei Patienten mit malignen Neoplasien der Niere [106].

Bei den eigenen Untersuchungen zeigt sich bereits am 5. Tag postoperativ, eine deutlich fallende Tendenz der erfassten Werte. So befanden die Werte in der offen operierten Gruppe im Mittel bei 49 mg/l und in der laparoskopisch operierten Gruppe bei 40 mg/l. Eine langsame Angleichung in Richtung Normwerte findet also bei beiden Gruppen statt. Für zukünftige Untersuchungen interessant wäre es, herauszufinden, ob und wann ein Erreichen der Normwerte erfolgt. Hierzu sind jedoch zusätzliche postoperative Messpunkte erforderlich.

Für den kurzfristigen postoperativen CRP-Verlauf gibt es verschiedene Veröffentlichungen aus der Allgemein- und Viszeralchirurgie. Ähnlich wie für das IL-6 wurde in Studien zum Vergleich der laparoskopischen und der offenen Operation in der Allgemeinchirurgie, ein geringerer Anstieg von CRP in den laparoskopisch operierten Gruppen festgestellt. Dies ist beispielhaft der Fall für Magentumoren, kolorektale Operationen und Cholezystektomien belegt [16, 55, 64, 125]. Allerdings gibt es auch Mitteilungen, die keine signifikanten Unterschiede des postoperativen CRPs zwischen den beiden Operationsgruppen aufzeigen konnten. Die Tendenz der meisten Arbeiten zeigt aber in Richtung eines höheren postoperativen CRP bei offen operierten Patienten, unabhängig welches Organ operiert wurde. [94].

Im Gegensatz dazu steht die Analyse von Landman et al. zu Operationen beim Nierenzellkarzinom. Es konnten hinsichtlich der Zytokine keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. So wird eine vergleichbare immunologische Reaktion und Stressantwort auf die offene wie die laparoskopische Operation propagiert [75].

In Einklang mit der zuvor erwähnten Studie von Landman et al. steht die Untersuchung von Jurczok et al. zu Vergleichen zwischen der radikalen extraperitonealen laparoskopischen und der offenen retropubischen Prostatektomie. Es zeigten sich dabei keine nachweisbaren Unterschiede im Verlauf des CRP zwischen den beiden Gruppen [41, 67].

Auch konnte in einer Studie von Sáenz Medina et al. zur Lebendnierenspende am Tiermodell, außer einmalig am 5. postoperativen Tag, kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten aus der offen und laparoskopisch operierten Gruppe festgestellt werden. So zeigte sich hierbei nur ein minimaler Anstieg der Serum-CRP-Werte postoperativ. Fraglich bleibt, inwieweit jedoch das Tiermodell auf die Humanmedizin übertragbar ist [109].

Zusammenfassend sind der internationalen Literatur teilweise gegensätzliche Mitteilungen bezüglich einer Veränderung der CRP-Werte durch die verschiedenen operativen Methoden zu entnehmen.

Bei den eigenen Untersuchungen zeigten sich signifikante Unterschiede im Zeitraum von 12 bis 72 Stunden postoperativ zwischen der offen operierten und der laparoskopisch operierten Gruppe. Zu den weiteren Messpunkten bis zum 5. postoperativen Tag fanden sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen, wenngleich sie hier nicht mehr mit einem entsprechenden Signifikanzniveau belegt werden können. Diese Feststellung führt zu der Annahme, dass die Unterschiede des Serum-CRP die Minimalinvasivität der laparoskopischen Tumornephrektomie belegen könnten.

4.7 Serum Amyloid A (SAA)

Untersuchungen zu dem postoperativen Verhalten des SAA wurden im Fachgebiet Urologie bereits für die radikale laparoskopische und offene Prostatektomie durchgeführt. Hierbei konnte von einem postoperativen Anstieg des SAA berichtet werden, jedoch wurden keine Unterschiede zwischen offen operierter und laparoskopisch operierter Gruppe festgestellt [41, 67].

Ein ähnlicher Verlauf der SAA-Werte konnte bei den vorliegenden Untersuchungen ermittelt werden. Postoperativ kam es mit einer geringen Verzögerung von 12 Stunden zu einer deutlichen Zunahme des Serum-SAA. Dies entspricht der etwas verzögerten Produktion und Freisetzung in den Hepatozyten nach zunächst erfolgter Stimulation durch Zytokine. Das Maximum erreicht das SAA nach 48 Stunden, um dann langsam wieder abzusinken. Die Verläufe in der offen operierten und laparoskopisch operierten Gruppe zeigen ein ähnliches Bild. Die Werte des SAA unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, obwohl der Trend zeigt, dass in der offen operierten Gruppe insgesamt etwas höhere SAA-Werte gemessen wurden.

Danach wird das SAA bei den Nierentumoren als eventueller Prognosefaktor oder Biomarker in Zukunft noch an Bedeutung gewinnen. In der aktuellen Literatur werden Subtypen des SAA beschrieben, die bei klarzelligen Nierenkarzinomen und auch bei metastasierten Tumoren erhöht sind. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft ein SAA Subtyp als Biomarker für das Nierenzellkarzinom dienen könnte [35, 36, 66].

Als ein Prognosefaktor beim RCC wird SAA von Motohiko et al. genannt. Sie zeigten eine Korrelation des krankheitsspezifischen Überlebens mit der Höhe des SAA-Wertes [68].

4.8 OP-Zeit und Liegedauer

Die Dauer der laparoskopischen Tumornephrektomie variiert zwischen 127 [61], 134 [80] und 200 Minuten [126], in Abhängigkeit des retro- oder transperitonealen Zugangsweges.

Makhoul et al. berichten von einer annähernd identischen Operationsdauer bei einem offenen Eingriff.

Es zeigen sich relativ große Zeitunterschiede in den Literaturmitteilungen. Bei der Laparoskopie spielt aber insbesondere die Expertise des Operateurs eine eminente Rolle, da die Lernkurve für die laparoskopische Operation nicht zu unterschätzen ist.

Desai et al. berichten über eine Operationsdauer von 207 Minuten für die transperitoneale radikale Tumornephrektomie [30].

Im Vergleich mit anderen Autoren, wird die in dieser Arbeit ermittelte mittlere Operationsdauer von 167 Minuten bei der laparoskopischen Tumornephrektomie angegeben, ein Ergebnis, das sich im mittleren Bereich der Operationsdauern in der Literatur wiederfindet.

Deutlich wird dabei, dass die offene Tumornephrektomie, mit einem Zeitgewinn von 35 Minuten, deutlich schneller durchgeführt wurde. Die OP-Zeit von 132 Minuten ist vergleichbar mit der von Makhol et al. angegebenen Zeit für die offene Operation. Demnach zeigt sich bei den

eigenen Untersuchungen ein zeitlicher Vorteil für den offenen chirurgischen Zugangsweg.

Hinsichtlich der postoperativen Krankenhausverweildauer hingegen ergibt sich ein deutlicher Vorteil für die laparoskopische Operation.

Der postoperative stationäre Aufenthalt beträgt in der Studie von Makhoul et al. 5,5 Tage für die laparoskopisch operierte und 8,8 Tage für die offen operierte Gruppe [80]. Auch Jeschke et al. berichtet von einer Dauer von 5,7 Tagen bei der Laparoskopischen Operation [61].

Matin et al. beschrieben 2002 nur einen Tag des postoperativen Aufenthaltes für die laparoskopisch operierte Gruppe [82]. Desai et al. teilt eine Verweildauer von knapp 2 Tagen (43 und 45 Stunden) für den laparoskopischen Eingriff mit [30].

Die Daten der eigenen Untersuchungen sind mit den Daten von Jeschke et al. und Makhoul et al. vergleichbar. Bei der laparoskopischen Operation betrug die Verweildauer 6,3 Tage und bei dem offenen Eingriff 10 Tage. Die Differenzen von der eigenen Daten von 3,7 Tagen zwischen beiden Gruppen und den französischen Daten von Makhoul et al., wo ein Unterschied von 3,3 Tagen angegeben ist, können somit in Einklang gebracht werden. Es kann in jedem Fall eine deutliche Verkürzung der postoperativen stationären Verweildauer dargestellt werden.

4.9 Ausblick

Die T1 oder T2 Nierenzellkarzinome werden zunehmend laparoskopisch operiert. Die aufgezeigten Vorteile belegen diese Feststellung. Weniger Blutverlust, ein geringerer Schmerzmittelverbrauch, eine kürzere Krankenhausverweildauer und nicht zuletzt die Gleichwertigkeit hinsichtlich des onkologischen Outcomes sprechen für eine laparoskopische Operation [46]. In zukünftigen Untersuchungen muss herausgefunden werden, ob möglicherweise ein Überlebensvorteil der laparoskopisch operierten Patienten besteht. Dies ist nach aktuellen Erkenntnissen gerade durch die geringere Beeinflussung des

Immunsystems durch die Laparoskopie und den verminderten Operationsstress zu erwarten. So kann sich das Immunsystem besser und intensiver mit eventuell vorhandenen Mikrometastasen oder im Blut zirkulierenden Tumorzellen auseinandersetzen [38].

In einer aktuellen Publikation beschreiben Aron et al., dass es ihnen gelungen ist, transumbilikale Single-Port-Tumornephrektomien durchzuführen. Dies erfolgte bisher nur für sehr kleine Tumore mit einem mittleren Durchmesser von 3cm bei einem selektierten Patientengut. Ob die onkologische Unbedenklichkeit im Verhältnis zu dem kosmetischen Vorteil dieser Methode auch bei größeren Fallzahlen positiv bewertet werden kann, bleibt abzuwarten [10].

Neueste Mitteilungen gehen auf die partielle laparoskopische bzw. offene Tumornephrektomie ein. So spielt der Erhalt der wichtigen Nierenfunktion eine große Rolle. Permpongkosol et al. beschreiben die partielle Nephrektomie als Alternative bei einem T1N0M0 Stadium, mit vergleichbarem onkologischen Outcome nach 5 Jahren [63, 76, 100, 103]. Ebenso gelangen auch die größeren Tumore über 7cm immer mehr in das Blickfeld laparoskopischer Tumoroperationen [53, 117].

5 SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der vorgelegten Arbeit zeigten die Parameter Interleukin-6 und CRP postoperativ signifikante Unterschiede zwischen der offen und der laparoskopisch operierten Gruppe. Für das IL-6 konnte in dem Zeitraum von 6 bis 48 Stunden postoperativ eine deutlich vermehrte Ausschüttung dieses Zytokins in der offen operierten Gruppe gezeigt werden. Auch das CRP zeigte in seiner Kinetik 12 bis 72 Stunden nach der Operation signifikant höhere Serumwerte in der offen operierten Gruppe. Dies führt zu dem Schluss, dass IL-6 und CRP geeignete Marker sein könnten, um eine Minimalinvasivität der Laparoskopie bei der radikalen Tumornephrektomie zu belegen.

Das Interleukin-10 hingegen ist auf Grund des nahezu konstanten Serumspiegels im Referenzbereich ungeeignet, um als Hinweis auf die Invasivität zu dienen oder nicht. Hier könnten allerdings Serumuntersuchungen nach der ersten postoperativen Woche andere Ergebnisse erzeugen. Nicht geklärt bleibt der kurze postoperative Anstieg des IL-10 in der offen operierten Gruppe.

Ebenso wie IL-10 ist auch das SAA nicht zur Differenzierung des Ausmaßes des Gewebeschadens durch die Operation geeignet. In beiden untersuchten Gruppen steigen die Werte des SAA postoperativ an, doch konnte letztlich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Zukünftig zeichnet sich für das SAA jedoch eine Bedeutung als prognostischer Marker für das Nierenzellkarzinom ab.

Für weitere Forschungsarbeiten bleibt die Suche nach aussagekräftigen Biomarkern ein Hauptziel. Es rücken molekulargenetische Untersuchungen der Tumore immer mehr in den Vordergrund. Beispielhaft dafür ist das Cyclin D1, D3 und E, welche in die Regulation des Zellzyklus eingreifen. Weiterhin in der internationalen Diskussion sind Survivin, Annexin A1, die freie β -Untereinheit des HCG und SAA- α 1 deren Expression eine Aussage über die Progressionswahrscheinlichkeit oder die Aggressivität des Tumors ermöglichen könnte [35, 65, 77].

Aktuelle internationale Publikationen belegen die Wichtigkeit der Erfassung von Biomarkern beim Nierenzellkarzinom auch in Hinsicht auf die Vorhersage eines möglichen Progresses und für eine notwendige differenzierte Therapieempfehlung [65].

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Zytokine. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (Hrsg): Immunologie. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto usw., 1996, S. 289-316
2. Amato RJ: Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 27 (2000) 177-186
3. Amato RJ: Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens. *Ann Oncol.* 16 (2005) 7-15
4. Amato RJ: Vaccine therapy for renal cell carcinoma. *Rev Urol* 5 (2003) 65-71
5. Amato RJ, Hernandez-McClain J, Saxena S et al.: Lenalidomide therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 31 (2008) 244-249
6. Amato RJ, Malya R, Rawat A.: Phase II study of combination thalidomide/interleukin-2 therapy plus granulocyte macrophage-colony stimulating factor in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 31 (2008) 237-243
7. Amato RJ, Shingler W, Naylor S et al.: Vaccination of renal cell cancer patients with modified vaccinia ankara delivering tumor antigen 5T4 (TroVax) administered with interleukin 2: a phase II trial. *Clin Cancer Res* 14 (2008) 7504-7510
8. Angele MK, Chaudry ICH: Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg* 390 (2005) 333-341
9. Angele MK, Faist E: Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 6 (2002) 298-305

10. Aron M, Canes D, Desai MM et al.: Transumbilical single-port laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int* 103 (2009) 516-521
11. Autenrieth M, Kübler H, Gschwend JE: Adjuvante postoperative Therapie beim Nierenzellkarzinom. *Onkologe* 2 (2010) 150-156
12. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D et al.: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 79 (1992) 757-760
13. Becker N, Wahrendorf J: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland 1981-1990. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1998
Fortschreibung im Internet: www.krebsatlas.de Letztes Update: 13.12.2007
14. Berger A, Kamoi K, Gill IS et al.: Cryoablation for renal tumors: current status. *Curr Opin Urol* 19 (2009) 138-142
15. Bottke W, Wiegel T: Palliative strahlentherapeutische Konzepte bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. *Onkologe* 2 (2010) 168-174
16. Boo YJ, Kim WB, Kim J et al.: Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study. *Scand J Clin Lab Invest* 67 (2007) 207-214
17. Brinkmann OA, Hertle L: Langzeitergebnisse von systemischer Immuntherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. *Journal Onko* 02 (2005) 22-28
18. Burgos FJ, Linares A, Pascual J et al.: Modifications of renal blood flow and serum interleukin levels induced by laparoscopic and open living donor nephrectomies for kidney transplant: an experimental study in pigs. *Transplant Proc* 37 (2005) 3676-3678
19. Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R et al.: Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc* 18 (2004) 1022-1028

20. Carter JJ, Whelan RL.: The immunologic consequences of laparoscopy in oncology.
Surg Oncol Clin N Am 10 (2001) 655-677
21. Castillo OA, Vitagliano G: Port site metastasis and tumor seeding in oncologic laparoscopic urology. Urology 71 (2008) 372-378
22. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ et al.: Laparoscopic nephrectomy: initial case report. J Urol 146 (1991) 278-282
23. Colombo JR Jr, Haber GP, Aron M et al.: Oncological outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for renal cancer. Clinics 62 (2007) 251-256
24. Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE et al.: Complications of laparoscopic surgery for urological cancer: a single institution analysis. J Urol 178 (2007) 786-791
25. Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE et al.: Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. Urology 71 (2008) 1149-1154
26. Corrigan M, Cahill RA, Redmond HP: The immunomodulatory effects of laparoscopic surgery.
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 17 (2007) 256-261
27. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ et al.: Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. Clin Sci 79 (1990) 161-165
28. Deger S, Wille A, Roigas J et al.: Laparoscopic and retroperitoneoscopic radical nephrectomy: techniques and outcome. Eur Urol Suppl 6 (2007) 630-634
29. De Mulder PHM, Patard J-J, Szczylik C et al.: Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma.
Eur Urol Suppl 6 (2007) 665-671
30. Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF et al.: Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 173 (2005) 38-41

31. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery.
Br J Anaesth 85 (2000) 109-117
32. Dimopoulou I, Armaganidis A, Douka E et al.: Tumour necrosis factor-alpha (TNFalpha) and interleukin-10 are crucial mediators in post-operative systemic inflammatory response and determine the occurrence of complications after major abdominal surgery.
Cytokine 37 (2007) 55-61
33. Doehn C, Peters HD: Sorafenib in der Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.
Onkologie 10 (2006) 1043-1053
34. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL et al.: Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience.
J Urol 164 (2000) 1153-1159
35. Eichelberg C, Junker K, Ljungberg B et al.: Diagnostic and Prognostic Molecular Markers for Renal Cell Carcinoma: A Critical Appraisal of the Current State of Research and Clinical Applicability. 55 Eur Urol (2009) 851-863
36. Engwegen JY, Mehra N, Haanen JB et al.: Validation of SELDI-TOF MS serum protein profiles for renal cell carcinoma in new populations. Lab Invest 87 (2007) 161-172
37. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE et al.: Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma.
J Clin Oncol 8 (2009) 1280-1289
38. Eskicorapci SY, Teber D, Schulze M et al.: Laparoscopic radical nephrectomy: the new gold standard surgical treatment for localized renal cell carcinoma.
Scientific World Journal 9 (2007) 825-836

39. Evans C, Galustian C, Kumar D et al.: Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. *Am J Surg* 197 (2009) 238-245
40. Ficarra V, Galfano A, Verhoest G et al.: Prognostic factors and staging systems for renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 6 (2007) 623-629
41. Fornara P, Zacharias M: Minimal invasiveness of laparoscopic radical prostatectomy: reality or dream? *Aktuelle Urol* 35 (2004) 395-405
42. Fornara P, Zacharias M, Steinacker M et al.: Laparoskopische vs. offene Nephrektomie 10-Jahres-Ergebnisse einer nichtrandomisierten Vergleichsstudie an 549 Patienten mit benignen Nierenerkrankungen. *Urologe A* 42 (2003) 197-204
43. Fornara P, Zacharias M, Wagner S: Port-site metastases: fact or fiction? *Urol Int* 71 (2003) 136-142
44. Fosså SD, Martinelli G, Otto U et al.: Recombinant interferon α -2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center Phase III study. *Ann Oncol* 3 (1992) 301-305
45. Garbe C, Adler G, Beckmann MW et al.: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008: Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Zuckschwerdt, München, Wien, New York, 2008, S. 103-113
46. Garg S, Batura D, Biyani CS et al.: Laparoscopic surgery for cancers of the kidney: long-term oncological efficacy. *BJU Int* 102 (2008) 1498-1501
47. Gill IS, Matin SF, Desai MM et al.: Comparative analysis of laparoscopic versus open partial nephrectomy for renal tumors in 200 patients. *J Urol* 170 (2003) 64-68

48. Gitzelmann CA, Mendoza-Sagaon M, Talamini MA et al.: Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy. *Surgery* 127 (2000) 65-71
49. Giuliani L: Radikale Chirurgie der Nierentumoren. In: Hohenfellner R (Hrsg): *Ausgewählte urologische OP-Techniken, Einzeldarstellungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994, S. 1.27-1.48
50. Greene FL, Kercher KW, Nelson H et al.: Minimal access cancer management. *CA Cancer J Clin* 57 (2007) 130-146
51. Hegarty N, Dasgupta P: Immunological aspects of minimally invasive oncologic surgery. *Curr Opin Urol* 18 (2008) 129-133
52. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA: Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur J Cancer* 44 (2008) 937-945
53. Hemal AK, Kumar A, Kumar R et al.: Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 177 (2007) 862-866
54. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C: The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction. *Unfallchirurg* 108 (2005) 793-803
55. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T et al.: Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc* 17 (2003) 242-246
56. Hillig F, Kneitz S, Eckel N et al.: Identifikation von miRNA-Signaturen beim Nierenzellkarzinom. *Urologe A Suppl* 1 Vol. 46 (2007) S24
57. Hörl WH: Nephrologie. In: Bob A, Bob K (Hrsg): *Duale Reihe Innere Medizin*. Thieme, Stuttgart, 2001, S. 592-744

58. Ibelgaufts H: COPE: Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopaedia at www.copewithcytokines.org.
Version 24.7 (Spring/Summer 2010 Edition)
letztes Abrufdatum: 06.07.2010, 18:00Uhr; Suchbegriffe: APP, Cytokines, IL6, IL10, SAA.
59. Ito K, Asano T, Yoshii H et al.: Impact of thrombocytosis and C-reactive protein elevation on the prognosis for patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 13 (2006) 1365-1370
60. Jakse G, Heidenreich A, Schenck M: Nierenzellkarzinom. In: Rübgen H (Hrsg): Uroonkologie. Springer, Heidelberg, 2009, S. 331-370
61. Jeschke K: Laparoskopische Tumornephrektomie und Nierentumorresektion – Indikation, Technik und Resultate. *Journal Onko* 02 (2005) 6-11
62. Johannsen J, Brinkmann OA, Bergmann L et al.: The role of cytokine therapy in metastatic renal cell cancer. *Eur Urol Suppl* 6 (2007) 658-664
63. Joniau S, Vander Eeck K, Srirangam SJ et al.: Outcome of nephron-sparing surgery for T1b renal cell carcinoma. *BJU Int* 103 (2009) 1344-1348
64. Jung IK, Jung IK, Kim MC et al.: Cellular and peritoneal immune response after radical laparoscopy-assisted and open gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 98 (2008) 54-59
65. Junker K, Sanjmyatav J, Heinze C et al.: Molecular characterization of metastatic renal cell carcinomas. Differentiation of prognosis and therapy. *Urologe A* 47 (2008) 1187-1189
66. Junker K, Sanjmyatav J, Mueller J et al.: Molecular tumor profiling for detection of biomarkers in renal cell tumors. *Eur Urol Suppl* 6 (2007) 611-615

67. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S et al.: Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retroperitoneal radical prostatectomy. *BJU Int* 99 (2007) 1461-1466
68. Kimura M, Tomita Y, Imai T et al.: Significance of serum amyloid A on the prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 92 (2001) 2072-2075
69. Komai Y, Saito K, Sakai K et al.: Increased preoperative serum C-reactive protein level predicts a poor prognosis in patients with localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 99 (2007) 77-80
70. Kramer U, Gakis G, Claussen CD: Bildgebende Diagnostik des Nierenzellkarzinoms. *Onkologe* 2 (2010) 121-130
71. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010
72. Kroog GS, Motzer RJ: Systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 35 (2008) 687-701
73. Kuhry E, Jeekel J, Bonjer HJ: Effect of laparoscopy on the immune system. *Semin Laparosc Surg* 11 (2004) 37-44
74. Kurosch M, Buse S, Bedke J et al.: Palliative und supportive Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Urologe A* 46 (2007) 40-44
75. Landman J, Olweny E, Sundaram CP et al.: Prospective comparison of the immunological and stress response following laparoscopic and open surgery for localized renal cell carcinoma. *J Urol* 171 (2004) 1456-1460
76. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC et al.: Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 171 (2004) 1066-1070

77. Ljungberg B: Prognostic markers in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 17 (2007) 303-308
78. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al.: Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 51 (2007) 1502-1510
79. Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R et al.: 2004 WHO classification of the renal tumors of the adults. *Eur Urol* 49 (2006) 798-805
80. Makhoul B, De La Taille A, Vordos D et al.: Laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cancer: the gold standard? A comparison of laparoscopic vs open nephrectomy. *BJU Int* 93 (2004) 67-70
81. Manski D: Online Lehrbuch der Urologie. Stadtbergen, 2010
<http://www.urologielehrbuch.de>;
letztes Abrufdatum: 06.07.2010, 18:00Uhr, Suchbegriff: Niere
82. Matin SF, Gill IS, Worley S et al.: Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 168 (2002) 1356-1360
83. Matsumoto ED, Margulis V, Tunc L et al.: Cytokine response to surgical stress: comparison of pure laparoscopic, hand-assisted laparoscopic, and open nephrectomy. *J Endourol* 19 (2005) 1140-1145
84. McDougall EM, Clayman RV: Laparoscopic Nephrectomy, Nephroureterectomy, and Partial Nephrectomy. In: Das S, Crawford ED (Hrsg): *Urologic Laparoscopy*. W. B. Sanders Company, Philadelphia, London, Toronto usw., 1994, S. 127-144
85. Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP: Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 (1994) 3186-3190

86. Melchior AM, Steinacker M, Zacharias M et al.: Standardisierte Lagerung und Trokarplatzierungen für laparoskopische Eingriffe in der Urologie. *Urologe A* 8 (2003) 1070-1073
87. Micali S, Celia A, Bove P et al.: Tumor seeding in urological laparoscopy: an international survey. *J Urol* 171 (2004) 2151-2154
88. Miller K: Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) - Update 2009. *Onkologie Suppl* 1 (2010) 5-9
89. Mokart D, Capo C, Blanche JL et al.: Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* 89 (2002) 1450-1456
90. Motzer RJ, Bukowski RM: Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24 (2006) 5601-5608
91. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA et al.: Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 113 (2008) 1152-1158
92. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al.: Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372 (2008) 449-456
93. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U et al.: Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma* 42 (1997) 863-870
94. Ng CS, Whelan RL, Lacy AM et al.: Is minimal access surgery for cancer associated with immunologic benefits?. *World J Surg* 29 (2005) 975-981
95. Ng CS, Wood CG, Silverman PM et al.: Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 191 (2008) 1220-1232

96. Ni Choileain N, Redmond HP: Cell response to surgery. Arch Surg 141 (2006) 1132-1140
97. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N et al.: Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. Surgery 111 (1992) 201-209
98. Ordorica RC, Das S: History of Laparoscopy. In: Das S, Crawford ED (Hrsg): Urologic Laparoscopy. W. B. Sanders Company, Philadelphia, London, Toronto (usw.), 1994, S. 3-13
99. Oshinsky GS, Badlani GH, Smith AD: Laparoscopic Entry and Exit. In: Das S, Crawford ED (Hrsg): Urologic Laparoscopy. W. B. Sanders Company, Philadelphia, London, Toronto (usw.), 1994, S. 91-101
100. Permpongkosol S, Bagga HS, Romero FR et al.: Laparoscopic versus open partial nephrectomy for the treatment of pathological T1N0M0 renal cell carcinoma: a 5-year survival rate. J Urol 176 (2006) 1984-1989
101. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE et al.: Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. J Urol 174 (2005) 1222-1225
102. Permpongkosol S, Link RE, Su LM et al.: Complications of 2,775 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. J Urol 177 (2007) 580-585
103. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E et al.: Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J Urol 181 (2009) 35-41
104. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M et al.: Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. Cancer 109 (2007) 205-212

105. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M et al.: Prospective study of the relationship between the systemic inflammatory response, prognostic scoring systems and relapse-free and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative resection for renal cancer. *BJU Int* 101 (2008) 959-963
106. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M et al.: The longitudinal relationship between circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing resection for renal cancer. *Br J Cancer* 95 (2006) 1076-1080
107. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV et al.: Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol* 169 (2003) 2072-2075
108. Roos FC, Rübber H, Stief C et al.: Operative Therapie des Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urol* 41 (2010) 252-256
109. Sáenz Medina J, Asuero de Lis MS, Villafruela Sanz J et al.: Immune response during laparoscopic and open living donor nephrectomy. An experimental pig model. *Actas Urol Esp* 32 (2008) 435-442
110. Schenck M, Muegge LO: "Targeted therapy" bei metastasiertem Nierenzellkarzinom. *Onkologe* 2 (2010) 157-167
111. Servis D, Basic Z, Stipancic I et al.: Serum cytokine changes after gastric resection or gastrectomy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 55 (2008) 1868-1872
112. Sietses C, Beelen RH, Meijer S et al.: Immunological consequences of laparoscopic surgery, speculations on the cause and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg* 384 (1999) 250-258

113. Stabenow R, Schulz M, Meinlschmidt G et al.: Krebsatlas Berlin 2002 - 2004: Inzidenz und Mortalität. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Berlin, 2007, S. 82-84, S. 144-145
114. Staehler M, Haseke N, Zilinberg K et al.: Systemic therapy of metastasizing renal cell carcinoma.
Urologe A 47 (2008) 1357-1367
115. Staehler M, Siebels M: Neue spezifische Therapieansätze beim metastasierten Nierenzellkarzinom.
Journal Onko 02 (2005) 30-33
116. Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland – Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2006. Fallserie 12 Reihe 4, Wiesbaden, 2007
117. Steinberg AP, Finelli A, Desai MM et al.: Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors.
J Urol 172 (2004) 2172-2176
118. Störkel S, Kristiansen G, Moch H: The Importance of Pathology and Genetics for the Diagnosis and Therapy of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol Suppl 6 (2007) 603 – 610
119. Tanaka K, Hara I, Takenaka A et al.: Incidence of local and port site recurrence of urologic cancer after laparoscopic surgery.
Urology 71 (2008) 728-734
120. Thomas L: Serum Amyloid A (SAA). In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. erweiterte Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 2000, S. 731-732
121. Trokel MJ, Bessler M, Treat MR et al.: Preservation of immune response after laparoscopy. Surg Endosc 8 (1994) 1385-1388

122. Volk HD, Keyßer G, Burmester G: Zytokine und Zytokinrezeptoren. In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. erweiterte Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 2000, S. 788-791
123. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD et al.: Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. Surg Endosc 17 (2003) 972-978
124. Whichler J: C-reaktives Protein (CRP). In: Thomas L (Hrsg): Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. erweiterte Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, 2000, S. 717-723
125. Wichmann MW, Hüttl TP, Winter H et al.: Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study. Arch Surg 140 (2005) 692-697
126. Wille AH, Roigas J, Deger S et al.: Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. Eur Urol 45 (2004) 483-489
127. Wood C, Srivastava P, Bukowski R et al.: An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. Lancet 372 (2008) 145-154
128. Wyler S, Engeler D, Schmid H-P: Das Nierenzellkarzinom Aktuelle Ansätze in Diagnostik und Therapie. Onkologie 1 (2005) 7-11
129. Zimmermann R, Janetschek G: Complications of laparoscopic partial nephrectomy. World J Urol 26 (2008) 531-537

7 ANLAGEN

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Lfd. Nr.	Tabellenlegenden	Seite
1	WHO Klassifikation der Nierentumore	1
2	Morphologische Klassifikation und Inzidenz des Nierenzellkarzinoms (RCC) und Adenoms	4
3	TNM-Klassifikation, Primärtumor	5
4	TNM-Klassifikation, Regionäre Lymphknoten	6
5	TNM-Klassifikation, Fernmetastasen	6
6	Residualtumor	6
7	Histopathologisches Grading	7
8	Nachsorge des Nierenkarzinoms	15
9	Stadiengerechte Prognose	16
10	Blutentnahme zu definierten Zeitpunkten intra- und postoperativ	24
11	Anzahl der Untersuchungsteilnehmer	26
12	Stadiengruppierung der gesamten Untersuchungsteilnehmer	26
13	Ausschluss aus den Untersuchungen	28
14	Vergleich von Geschlecht, Tumorniere und Rauchverhalten in den einzelnen Gruppen	29
15	Vergleich von Alter, BMI und Tumorgröße in den einzelnen Gruppen	30
16	Stadiengruppierung in den einzelnen Gruppen	31
17	Differenzierungsgrad in den einzelnen Gruppen	31
18	Residualtumor in den einzelnen Gruppen	32
19	Histologischer Subtyp der einzelnen Gruppen	33
20	IL-6 Werte (pg/ml) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standardabweichung (s), Perzentile	33

Lfd. Nr.	Tabellenlegenden	Seite
21	IL-6 Werte (pg/ml) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standartabweichung (s), Perzentile	34
22	Gegenüberstellung der IL-6 Werte (pg/ml) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)	36
23	IL-10 Werte (pg/ml) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standartabweichung (s), Perzentile	37
24	IL-10 Werte (pg/ml) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standartabweichung (s), Perzentile	37
25	Gegenüberstellung der IL-10 Werte (pg/ml) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)	39
26	CRP Werte (mg/l) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standartabweichung (s), Perzentile	40
27	CRP Werte (mg/l) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standartabweichung (s), Perzentile	40
28	Gegenüberstellung der CRP Werte (mg/l) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)	42
29	SAA Werte (mg/l) der offen operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standartabweichung (s), Perzentile	43

Lfd. Nr.	Tabellenlegenden	Seite
30	SAA Werte (mg/l) der lap. operierten Gruppe zu determinierten Zeitpunkten: Mittelwert (MW), Standartabweichung (s), Perzentile	43
31	Gegenüberstellung der SAA Werte (mg/l) der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich (MW) und Signifikanz (p)	45
32	Vergleich von OP-Zeit und postoperativer Liegendauer in den einzelnen Gruppen: Mittelwertvergleich (MW)	46

Lfd. Nr.	Abbildunglegenden	Seite
1	Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland, bösartige Neubildungen Niere und ableitende Harnwege 2006	2
2	Stadiengruppierung der gesamten Untersuchungsteilnehmer	27
3	Altersverteilung der Untersuchungsteilnehmer in den einzelnen Gruppen	30
4	Differenzierungsgrad in den einzelnen Gruppen	32
5	Gegenüberstellung der IL-6 Werte der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich	36
6	Gegenüberstellung der IL-10 Werte der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich	39
7	Gegenüberstellung der CRP Werte der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich	42
8	Gegenüberstellung der SAA Werte der offen und lap. operierten Gruppe: Mittelwertvergleich	45

8 THESEN

1. Das Nierenzellkarzinom ist einer der bedeutendsten malignen urologischen Tumore
2. Einziger kurativer Ansatz bei organbegrenzten Nierenzellkarzinomen ist die Operation
3. Es zeigt sich eine zunehmende Relevanz und Akzeptanz der laparoskopischen Tumornephrektomie, entsprechend den europäischen Leitlinien der European Association of Urology (2009)
4. Die laparoskopische Tumornephrektomie ist für T1 und T2 Tumore der offenen Operation äquivalent
5. Die laparoskopische Tumornephrektomie führt zu einem geringeren Gewebeschaden
6. Die immunologischen Parameter korrelieren mit dem Ausmaß der Gewebetraumatisierung
7. Die immunologischen Parameter können zum Nachweis der Minimalinvasivität dienen
8. Immunologische Parameter, besonders das SAA, korrelieren mit dem Tumorstadium
9. Die OP-Dauer ist bei laparoskopischer und offener Tumornephrektomie vergleichbar
10. Es resultiert eine kürzere postoperative Krankenhausverweildauer nach laparoskopischem Eingriff

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Inga Volk
Geburtstag: 08. Januar 1983
Geburtsort: Halle/Saale
E-mail: Inga_Volk@yahoo.de

AUSBILDUNG

1993 - 2002	Georg-Cantor-Gymnasium mit mathematisch-naturwissenschaftlich-technischer Richtung, Halle/Saale
2002	Abitur, Note: 1,2
2002 - 2008	Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2004	Physikum, Note: 2,6
2008	2. Staatsexamen, Note: 2,5

PRAKTISCHE ERFAHRUNG

Praktisches Jahr

08/2007-12/2007	1. Terial: Allgemein- und Visceralchirurgie, Krankenhaus St. Elisabeth, Halle
12/2007-03/2008	2. Terial: Orthopädie, Universitätsklinikum, Halle
03/2008-07/2008	3. Terial: Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie, Krankenhaus Martha-Maria, Halle

Assistenzzeit

seit 03/2009	Assistenzärztin für Chirurgie, Klinikum Magdeburg, Magdeburg
--------------	--

Zusatzkurse

2005	Kurs Orthopädische OPs und Gips-Verbände
2005 - 2006	Seminar Homöopathie
2005 - 2006	Kurs Englisch für Mediziner
2006	Kurs EKG Interpretation
2006	Seminar Schmerztherapie

WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEITEN

2000 - 2002	Wissenschaftlich-praktische-Arbeit an der Fachhochschule Merseburg, Gruppenarbeit; Thema: Mikrobielle Bodensanierung
2002	Teilnahme am Landeswettbewerb Jugend forscht, Biologie, Gruppenarbeit; Thema: Mikrobielle Bodensanierung
seit 2005	Doktorandin, Fachbereich Urologie, Thema: „Laparoskopische radikale Nephrektomie vs. offene transperitoneale Tumornephrektomie: Beurteilung des klinischen Verlaufes und des Ausmaßes der Gewebstraumatisierung mit biochemischen und immunologischen Parametern“
06/2008	Vortrag: „Retrospective, nonrandomized comparison between open versus laparoscopic tumornephrectomy, immunological parameters“, Gemeinsame Jahrestagung Urologie 2008, 13.-14.06.2008 Weimar, Veranstaltung der Vereinigung der - Mitteldeutschen Urologen e. V. - Südostdeutschen Gesellschaft für Urologie e.V. - Sächsischen Gesellschaft für Urologie e. V.

FREMDSPRACHEN UND SONSTIGE KENNTNISSE

Englisch, fließend

Französisch, gute Kenntnisse

Spanisch, gute Kenntnisse

Sicherer Umgang mit MS-OfficeApplikationen

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG UND ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel habe ich nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen wurden entsprechend gekennzeichnet. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir an einer anderen Fakultät zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Magdeburg, den 06.07.2010

HINWEIS AUF PUBLIKATIONEN VON ERGEBNISSEN DIESER ARBEIT

Im Rahmen eines Vortrages während der Gemeinsamen Jahrestagung Urologie 2008, 13.-14.06.2008 in Weimar, Veranstaltung der Vereinigung der Mitteldeutschen Urologen e. V., der Südostdeutschen Gesellschaft für Urologie e.V. und der Sächsischen Gesellschaft für Urologie e. V., wurden bereits erste Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dargestellt. Autoren: Volk, I.; Wagner, S.; Fornara, P. (Halle/Saale)

Titel: Laparoskopische radikale Tumornephrektomie vs. offene transperitoneale Tumornephrektomie: immunologische Parameter

DANKSAGUNG

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. P. Fornara danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung, die mir während der Dauer meiner Promotion durch die Mitarbeiter der Klinik zu teil geworden ist.

Frau Oberärztin Dr. med. S. Wagner danke ich für die Betreuung der Promotion und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Gleichfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. H. Heynemann für seine Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Ebenso danke ich Frau Dr. rer. nat. K. Fischer als Leiterin des urologischen Forschungslabors für die fachkompetente Zusammenarbeit bei allen Fragen, die sich mir zu immunologischen Prozessen stellten.

Ich danke dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik Halle-Wittenberg unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. S. Hauptmann, in dessen Institut die histologischen Untersuchungen durchgeführt wurden.

Darüber hinaus danke ich Frau Obst und den Mitarbeitern des Archivs für die zuverlässige und schnelle Bereitstellung der Krankenakten.

Ein besonderer Dank gilt meinem Bruder, meinen Eltern und Großeltern, welche mir während der Promotionszeit Rückhalt und Unterstützung gegeben haben.

Ein herzlicher Dank gilt meinen engsten Freunden, die durch Zuspruch und Gespräche meine Motivation stärkten und mich in meiner Arbeit vorantrieben.

Darüber hinaus danke ich allen denjenigen, die direkt und indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen, indem sie mir durch ihren Rat und ihre Unterstützung behilflich waren.