

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Univ. Prof. Dr. med. P. Fornara)

**Laparoskopische Verfahrensweisen bei Patienten mit
Nierentransplantat:
Biochemisches, klinisches und immunologisches
Monitoring des Nierentransplantates**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Robert Julius Malotki
geboren am 21.08.1982 in Troisdorf

Gutachter:

1. Prof. Dr. Paolo Fornara
2. Prof. Dr. Dieter Jocham (Lübeck)
3. Prof. Dr. Oliver Hakenberg (Rostock)

Datum der Verteidigung: 12.11.2012

Meiner lieben Schwester gewidmet

Referat

Der mögliche Einfluss auf die renale Physiologie genuiner Nieren im Rahmen eines laparoskopischen Eingriffes und etabliertem Pneumoperitoneum ist bewiesen. Bis dato noch weitestgehend unbeleuchtet ist jedoch wie sich dieses Phänomen auf ein Nierentransplantat auswirkt.

Ziel dieser Arbeit war es vor diesem Hintergrund an Hand von Klinik und Labor ein möglichst detailliertes postoperatives Monitoring (auf den Ebenen der Funktion, Organintegrität und Immunologie) des Nierentransplantates zu erstellen, um einen etwaigen Einfluss bzw. eine Beeinträchtigung auf diesen Ebenen zu evaluieren, bzw. bestmöglich auszuschließen.

Verschiedene anerkannte Parameter, die Ebenen der Funktionalität, Organintegrität und den Immunstatus des Nierentransplantates repräsentierend, wurden aus dem Serum und Urin von 29 Patienten vor bzw. im engmaschigen postoperativen Intervall nach laparoskopischem Eingriff ausgewertet. Zusätzlich erfolgte die Quantifizierung der systemischen Inflammationsreaktion auf das Akzesstrauma Laparoskopie an Hand spezifischer aus dem Serum gewonnener Parameter.

Die Filtrationsfunktion des Nierentransplantates blieb im Verlauf nach laparoskopischem Eingriff stabil (keine signifikante Alteration des Kreatinins). Vielmehr war postoperativ eine signifikante Abnahme des Cystatin-C Spiegels, sowie eine signifikante Zunahme der (Cys-C basierten) GFR und des Harnvolumens objektivierbar. Bezüglich der Organintegrität gab es keinen Hinweis auf signifikante Störung der strukturellen oder funktionellen Integrität der glomerulären und tubulären Zellverbände des Nierentransplantates im Zuge der laparoskopischen Eingriffe. Eine Irritation dieser strukturellen bzw. funktionellen Integrität des Filtrationsapparates wurde auf tubulärer Ebene früher sichtbar.

Darüberhinaus fand sich zu keiner Zeit ein für eine akute Rejektion typisches Proteinausscheidungsmuster. Den lokalen Immunstatus betreffend, kam es weder zu einer nennenswerten Aktivierung, noch fand sich ein für eine akute Rejektion typisches Interleukin- bzw. akute Phase Protein - Ausscheidungsmuster. Die moderate systemische Inflammationsreaktion auf das Trauma „Laparoskopie“ bekräftigte, in Vergleichbarkeit zu vorherigen Arbeiten, erneut die Minimalinvasivität dieses operativen Verfahrens.

Schlussfolgernd deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass laparoskopische Verfahrensweisen auch bzw. gerade bei Patienten mit Nierentransplantat als sicher und vorteilhaft angesehen werden können, und dass besonders dieses Patientenkollektiv von dieser operativen Alternative bzw. der Minimalinvasivität profitieren kann.

Malotki, Robert Julius.: Laparoskopische Verfahrensweisen bei Patienten mit Nierentransplantat: Immunologisches, biochemisches und klinisches Monitoring der Nierentransplantatfunktion. Halle/Saale, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2011.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1 Die Laparoskopie.....	1
1.1.1 Historischer Überblick.....	1
1.1.2 Die Idee der Laparoskopie.....	2
1.1.3 Laparoskopie und die systemische Immunantwort.....	2
1.1.4 Die Vorteile der Laparoskopie.....	3
1.1.5 Indikationen für laparoskopische Eingriffe.....	3
1.2 Nierentransplantation.....	5
1.3 Die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf den Gesamtorganismus.....	7
1.4 Die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf die Nierenfunktion.....	9
1.4.1 Die Druckauswirkung auf die Nierenrinde bzw. das -parenchym.....	10
1.4.2 Die Druckauswirkung auf die Gefässtrukturen der Niere.....	11
1.4.3 Die intraoperative Freisetzung diverser Hormone.....	12
1.4.4 Das verminderte Herzminutenvolumen und die renale Perfusion.....	13
2. Zielstellung	14
3. Material und Methoden	17
3.1 Material.....	17
3.1.1 Patienten- und Operationsdaten.....	17
3.1.2 Laborchemische Parameter.....	18
3.1.3 Klinische Parameter.....	20
3.1.4 Geräte.....	20
3.2 Methoden.....	20
3.2.1 Abnahmeschemata (Übersicht).....	20
3.2.2 Abnahmeschemata der laborchemischen Parameter.....	22
3.2.3 Abnahmeschemata der klinischen Parameter.....	23
3.2.4 Eingesetzte Methoden.....	24
3.2.5 Statistische Analyse.....	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Überblick.....	26
4.2 Funktionsspezifische Parameter.....	27
4.2.1 Labordiagnostik.....	27
4.2.2 Klinik.....	28
4.3 Organspezifische Parameter.....	33

4.3.1 Glomeruläre Integrität / Funktion.....	34
4.3.2 Tubuläre Integrität / Funktion.....	36
4.4 Immunspezifische Parameter.....	41
4.4.1 Der Einfluss auf die lokale immunologische Situation.....	41
4.4.2 Die lokale / systemische Ebene.....	43
4.4.3 Die systemische immunologische Antwort.....	46
5. Diskussion.....	48
5.1 Die Beeinflussung der Funktion der Transplantatniere	49
5.1.1 Hypothesen zur Physiologie der Verbesserung der Transplantatfunktion.....	51
5.1.2 Cystatin-C vs. Kreatinin.....	52
5.2 Die Organintegrität des Nierentransplantates	54
5.3 Die Beeinflussung des Immunstatus	59
6. Zusammenfassung	64
7. Literaturverzeichnis.....	66
8. Thesen	78

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE

Abb.	Abbildung
AAP	Alaninaminopeptidase
Anm.	Anmerkung
bds.	beidseits
bzw.	Beziehungsweise
CPS	Counts per second
CRP	C-reaktives Protein
d. h.	das heißt
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HMV	Herzminutenvolumen
i. d. R.	in der Regel
IgG	Immunglobulin-G
IL	Interleukin
i. R.	im Rahmen
i. S.	im Sinne
m.	männlich
MaG	Makroglobulin
MiG	Mikroglobulin
MPO	Myeloperoxidase
MW	Mittelwert
NAG	β -D-Acetyl-Glucosaminidase
NTX	Nierentransplantation
PMT	Photoverstärker
PP	Pneumoperitoneum
RbP	Retinolbindendes Protein
RSNA	Renal Sympathetic Nerve Activity
s. o.	siehe oben
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
v.	Vena
w.	weiblich
z. B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Die Laparoskopie

1.1.1 Historischer Überblick

Die Exploration menschlicher Hohlräume am lebenden Menschen begann, in Verbindung mit der Konstruktion geeigneter Instrumente, im 19. Jahrhundert. 1807 beschrieb P. Bozzini ein Instrument, das es ermöglichte bestimmte Organhöhlen zu untersuchen. Eine Kerze diente ihm dabei als Lichtquelle. [1]

Mit der Entwicklung des Zystoskopes im Jahre 1879 durch den Urologen Maximilian Nitze, nur knapp 10 Jahre nach der ersten von Gustav Simon 1869 in Heidelberg durchgeführten Nephrektomie, war die Geburtsstunde der endoskopischen Diagnostik gegeben.

Im Gegensatz zu anderen operativen Disziplinen haben sich somit in der Urologie minimal-invasive Verfahren von Anfang an synchron zu offen-operativen Techniken entwickelt. Die Weiterentwicklung der medizinischen Gerätschaft, insbesondere der optischen Systeme bildete eine Grundlage für das endoskopische Operieren am Urogenitaltrakt und damit die Voraussetzungen für die urologische Laparoskopie. Obwohl schon 1901 die erste Laparoskopie mit einem Zystoskop durchgeführt wurde, etablierte sich die laparoskopische Technik erst Anfang der 90er Jahre im urologischen Fachgebiet, limitierende Faktoren bis dato waren naturgemäß technologische und nicht medizinische Aspekte. Sieht man von früheren Kasuistiken ab, so kann man den Beginn der laparoskopischen Chirurgie in der Urologie mit der ersten pelvinen Lymphadenektomie gleichsetzen, die W. Schuessler in St Antonio/Texas im Jahr 1989 durchführte. Für einen weiteren Meilenstein sorgte R. Clayman, der im Jahre 1990 die erste laparoskopische Nephrektomie durchführte. Erst mit der Erfindung bzw. Entwicklung hochauflösender Videosysteme und technologisch weiterentwickelten miniaturisierten Instrumenten, etablierte sich somit die Laparoskopie auf diagnostischer aber auch therapeutischer Ebene, und unterliegt bis heute einer dramatischen Entwicklung mit ständig neuen Innovationen (computerassistierte laparoskopische Roboter- und Telechirurgie usw.). [2-4]

1.1.2 Die Idee der Laparoskopie

Die Idee hinter einer minimalinvasiven Technik wie der Laparoskopie, ist im Vergleich zu einem offenen chirurgischen Eingriff, bei gleichem Ergebnis und gleicher Sicherheit, dem Patienten eine geringere Traumatisierung zuzuführen. [2-4]

Die Anwendung laparoskopischer Techniken hat somit grundsätzlich unter der Prämisse zu erfolgen, dass diese für den Patienten genauso sicher und effektiv, aber wesentlich weniger traumatisch als vergleichbare offene operative Eingriffe sind.

1.1.3 Laparoskopie und die systemische Antwort

Jede Art von Gewebetraumatisierung, so auch die operationsbedingte Gewebetraumatisierung, löst auf lokaler und auch auf systemischer Ebene eine Reihe von Reaktionen aus, die primär den Heilungsprozess unterstützen und im Extremfall das Überleben sichern sollen. Pathophysiologisch beruht diese komplexe Antwort, allgemein als Akute-Phase-Reaktion bekannt, auf einer koordinierten Antwort immunologischer, endokrinologischer und metabolischer Ebene. In Abhängigkeit von der Ausdehnung der Gewebetraumatisierung kann es zum „Überschiessen“ dieser Antwortreaktionen kommen, so dass die Nebeneffekte mit positiven Effekten konkurrieren und je nach Gewicht den Organismus entsprechend beeinflussen und sogar beeinträchtigen können. Letztendlich definieren alle diese Reaktionen die Invasivität eines operativen Eingriffes. Ziel minimal invasiver Techniken muss es sein, die Reaktion des Organismus auf ein Operationstrauma soweit als möglich auf die lokalen Reaktionen zu begrenzen und die systemischen zu vermeiden. Vor allem Fornara et al. [5] konnten in mehreren experimentellen und klinischen Studien nachweisen, dass die Laparoskopie verglichen mit offenen Eingriffen mit ihrem geringeren Akzesstrauma zu einer Reduktion der systemischen Stress-Antwort führt. Die Lübecker Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Intensität der Akute-Phase-Reaktion direkt mit dem chirurgischen Zugang korreliert. Serumkonzentrationen von Zytokinen, wie IL-1, IL-6, IL-10, Serotonin und CRP waren bei laparoskopisch operierten Patienten signifikant niedriger als im Vergleich zu offen chirurgischen behandelten Patienten. [5] Die generell weniger ausgeprägte Postaggressionsphase laparoskopisch operierter Patienten führt damit zu einem günstigeren postoperativen Verlauf mit schnellerer Rekonvaleszenz und Wiederaufnahme der körperlichen Aktivität bei diesen urologischen Patienten. [6]

1.1.4 Die Vorteile der Laparoskopie

Vorteile der laparoskopischen Technik sind ferner zweifellos eine geringere Traumatisierung der Zugangswege, damit verbunden eine geringere Schmerzsensation, folglich ein geringerer Schmerzmittelverbrauch, eine kürzere postoperative Krankenhausverweildauer und eine raschere Rückkehr der Patienten ins Berufs- bzw. gesellschaftliche Leben.

Tab. 1: Vorteile der minimal invasiven Chirurgie [4, 7]

→ Reduktion des Operationstraumas	→ geringere postoperative Schmerzen
→ kürzere Rekonvaleszenzzeiten	→ bessere postoperative Respiration
→ kürzerer Klinikaufenthalt	→ kürzere Magen-/Darmatonie
→ weniger pulmonale Komplikationen	→ geringerer Transfusionsbedarf
→ besseres kosmetisches Ergebnis	→ weniger Wundkomplikationen (Infekt, Hernie)
→ weniger Adhäsionen	→ Simultaneingriff ohne Zuganserweiterung
→ bessere Sicht	→ schnellere Mobilisation
→ schonendere Präparation	
→ Reduktion der Gesamtkosten	
→ geminderter Kontakt mit Patientenblut	
→ frühere Arbeitsfähigkeit	

1.1.5 Indikationen für laparoskopische Eingriffe

Mittlerweile gehört die Laparoskopie in der Urologie zu einem nicht mehr wegzudenkenden Standard. Die Indikationsfelder wachsen im Zuge der Weiterentwicklung der Technik aber auch der Erfahrung der Operateure. Besonders im Zusammenhang der operativen Therapie maligner Erkrankungen hat die Laparoskopie in den letzten Jahren eine eindruckliche Entwicklung durchgemacht. Hier ist die Implementierung der laparoskopischen radikalen Prostatovesikulektomie zur Behandlung des lokoregionären Prostatakarzinoms Ende der 90er Jahre zu nennen, welche zu einem enormen Motivations- und Innovationsschub bezüglich der operativen Therapie urologisch-onkologischer Krankheitsbilder mittels laparoskopischer Verfahrensweisen geführt hat. Insbesondere die systemische Reaktion mit Immunaktivierung welche Patienten mit Nierentransplantaten gefährden könnte, und bei offenen Operationsverfahren ausgeprägter erscheint, macht die Möglichkeit der

Minimalinvasivität besonders für dieses Patientenkollektiv so interessant. Tab. 2 gibt mögliche Indikationen für laparoskopische Eingriffe in der Urologie wider.

Tab. 2: Mögliche Indikationen für laparoskopische Eingriffe in der Urologie [8]

-
- radikale Prostatektomie
 - laparoskopische Lebennierenspende
 - Adrenalektomie
 - Nephrektomie
 - Teilnephrektomie
 - Nephroureterektomie
 - Pyeloplastik
 - Nephropexie
 - Nierenzystenfensterung
 - Lymphozelenfensterung
 - Kryptorchismus (diagnostisch und therapeutisch)
 - Varikozelenligatur
-

Folgerichtig hat die Laparoskopie auch bei Nierentransplantierten im Rahmen der operativen Facetten Einzug erhalten. Indessen gibt es einige operative Eingriffe bei Patienten mit Nierentransplantat bei denen man zwischen einem offen-operativen Eingriff oder der minimal-invasiven Laparoskopie abwägen muss, besonders im Hinblick auf die intraoperative Sicherheit des empfindlichen Nierentransplantats. (siehe Tab. 3, S. 5) Die vorliegende Studie soll gerade den letztgenannten Punkt, die Verträglichkeit eines laparoskopischen Eingriffes für das Nierentransplantat, im Hinblick auf das bei der Laparoskopie auftretende Phänomen des künstlich geschaffenen Pneumoperitoneums s.u. beleuchten. Als mögliche Gefahren für das Transplantat sind hier z.B. eine mögliche passagere Ischämie bedingt durch reno-vaskuläre und reno-parenchymale Kompression, zu nennen. Dieserlei Einflüsse könnten bei dem empfindlichen Transplantat gravierendere Konsequenzen als bei der nativen Niere zur Folge haben. (Abstossung, irreversible Funktionseinbußen)

Tab.3: Indikationen für mögliche laparoskopische Eingriffe bei Nierentransplantierten [3]

▪ Symptomatische Lymphozele	→ Marsupialisation der Lymphozele
▪ Rezidivierende Pyelonephritis, Nephrolithiasis	→ unilaterale Nephrektomie
▪ Vesicoureteraler Reflux	→ unilaterale Ureteronephrektomie
▪ Schwere medikamentenresistente Hypertonie	→ bilaterale Nephrektomie

1.2 Nierentransplantation

Die Nierentransplantation könnte für etwa die Hälfte aller terminal niereninsuffizienten Patienten die Therapie der Wahl sein, vorausgesetzt das Problem der Organbereitstellung könnte gelöst werden. Es gibt verschiedene Ursachen für ein chronisches Nierenversagen, die eine Nierentransplantation notwendig machen (siehe Tab. 4). Derzeit leben in Deutschland ca. 18.000 Patienten mit einem funktionierenden Nierentransplantat gegenüber ca. 60.000 Dialysepatienten. [9] Auf der aktiven Warteliste für eine Nierentransplantation befinden sich derzeit ca. 8.000 Patienten und pro Jahr werden ca. 2.500 Nierentransplantationen durchgeführt (s. Abb. 1, S. 6)

Tab. 4: Indikationen für eine Nierentransplantation - Die zehn häufigsten ICD-10 Hauptdiagnosen (2008 Deutschland) [9]

→ Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus mit Nierenkomplikation	356
→ Chron. Nephritisches Syndrom - Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephr.	311
→ Chronisches Nephritisches Syndrom – nicht näher bezeichnet	263
→ Polyzystische Niere, autosomal-dominant	251
→ Hypertensive Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz	241
→ Chronische Niereninsuffizienz	147
→ Chronische Nierensinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	128
→ Nephrotisches Syndrom – Fokale und segmentale glomeruläre Läsion	124
→ Nicht primär insulinabhängiger Diabetes melitus – mit Nierenkomplikationen	122
→ Sonstige chronische Niereninsuffizienz	101
	2.044

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Wartezeit von ca. 5-6 Jahren. [9] Der Mangel an Spenderorganen wird durch 15% Retransplantationen verschärft. Als Überbrückung der Wartezeit bei nicht vorhandenem Spender dient die Hämodialyse. Über ein Dialysegerät werden die anflutenden toxischen Abfallprodukte aus dem Blut entfernt. Die Behandlung bindet den Patienten sehr stark, da sie zwei- bis dreimal pro Woche für jeweils 4 bis 5 Stunden durchgeführt werden muss. Mit Nachteiligen Nebenwirkungen wie Anämie, Unfruchtbarkeit, Impotenz und Infektionen ist zu rechnen. [10] Somit ist die Nierentransplantation für den Patienten die Therapie der Wahl, da bei erfolgreicher Durchführung die Rückkehr in ein „normales Leben“ gegeben ist.

Klinische Expertise und Verbesserungen auf zahlreichen Gebieten, wie der immunsuppressiven Therapie (damit Rückgang von Abstoßungen und immunologischen Transplantatverlusten) der chirurgischen Technik, der Organkonservierung und der Infektionsbehandlung haben trotz Ausweitung der Indikationsstellung auf ältere und polymorbide Empfänger zu einem optimalen Einjahres-Patienten- und Transplantatüberleben von mehr als 90% bzw. annähernd 95% geführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Nierentransplantation nicht nur Lebensqualität, sondern auch die Lebenserwartung signifikant verbessert. Dies gilt für alle Altersklassen, d.h. auch über 60-Jährige profitieren von einer Transplantation. Dies gilt auch für Diabetiker. [11]

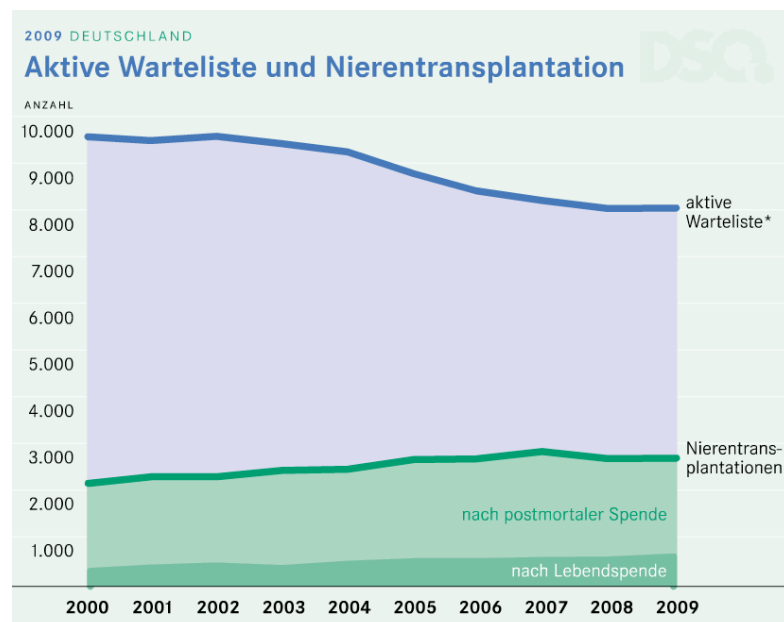


Abb. 1: Warteliste und Nierentransplantationen [9]

Nieren zur Transplantation werden derzeit überwiegend von verstorbenen Spendern gewonnen. Die Nierenspende vom lebenden Spender spielt je nach Land eine mehr

oder weniger wichtige Rolle, in Deutschland werden derzeit ca. 16% der Transplantationen mit Nieren lebender Spender durchgeführt. [9] Durch die fortschreitende medizinische Entwicklung verbesserten sich die Transplantatüberlebensraten nach einer Lebendspende ganz erheblich. Hat das Transplantat in den 60er Jahren bei ca. 61% fünf Jahre funktioniert, war es in den 90er Jahren bei ca. 87% der Fall. [12] Insgesamt war in den letzten Jahren ein eindeutiger Trend zur Zunahme der Lebendspenden zu verzeichnen, nicht zuletzt wegen der stetig perfektionierten laparoskopischen Extransplantation, welche für den Spender einen enormen Vorteil birgt. Nur Dank der Zunahme der Lebendspenden konnten die Gesamttransplantationen in den letzten Jahren überhaupt konstant gehalten werden, ansonsten wäre ein deutlich rückläufiger Trend vorhanden gewesen. Für die Zukunft bleibt zu hoffen, dass durch die stetige Entwicklung der operativen Techniken, einhergehend mit Vorteilen für den Spender ein weiterer Motivationsschub in diesem Bereich erreicht werden kann.

1.3 Die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf den Gesamtorganismus

Im Folgenden werden knapp die möglichen Auswirkung des Pneumoperitoneums (PP) im Hinblick auf die Physiologie des Körpers angesprochen. Hier sind hämodynamische bzw. kardiorespiratorische, hormonelle bzw. den Säure-Basen-Haushalt betreffende Alterationen aber auch eine etwaige Beeinflussung der Leberfunktion, des Splanchnikusgebietes und der Nierenfunktion zu nennen. Der letzte Punkt wird genauer beleuchtet, da er mit die Grundlage für die vorliegende Arbeit darstellt.

Die im folgenden beschriebenen Veränderungen werden von den Patienten in der Regel gut toleriert [13-26].

Die übliche technische Voraussetzung zur Durchführung einer Laparoskopie ist das Anlegen eines Pneumoperitoneums. In der Regel wird durch Insufflation von CO₂ ein intraabdomineller Überdruck von 12—14mmHg erzeugt, um dem Operateur eine adäquate Preisgabe des zu operierenden Bereiches zu ermöglichen. Kohlendioxid (CO₂) wird i.d.R. verwendet, weil dieses Gas nicht toxisch, farblos, günstig, sehr löslich und nicht explosiv ist, eine nur geringe Emboliegefahr birgt und als physiologisches Stoffwechselprodukt über die Lungen abgegeben bzw. eliminiert werden kann [27]. Des weiteren sind die Herstellungskosten im Vergleich zum Helium gering. Üblicherweise wird das Kohlendioxid in nicht angewärmtem Zustand, der Körpertemperatur nicht angepasster Temperatur zugeführt.

Der physiologische intraabdominelle Druck liegt bei höchstens 5mm Hg, es handelt sich also um eine Differenz von bis zu 9mm Hg, welche jedoch nicht ohne Konsequenzen für diverse Organsysteme und den Kreislauf bleibt. [28]

Die Erzeugung eines PP's ist ein komplexes physiologisches Ereignis, das mit Änderungen im physiochemischen Umfeld des Peritonealraumes sowie in der Hämodynamik verbunden ist. Das PP kann zu Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, des Blutgasstatus sowie der Lungenmechanik in Kombination mit der kardiorespiratorischen Physiologie führen [29], sich in Tachykardie, Anstieg des peripheren Widerstandes, vermindertem Schlagvolumen, einer verminderten Herzauswurfleistung, vermindertem mesenterialen und renalen Blutfluss, erhöhtem mittleren arteriellen und zentralvenösen Druck, Verminderung der respiratorischen Compliance und Freisetzung diverser Hormone äußern. [15, 21, 22, 30-47] Diese Wirkungen resultieren aus verschiedenen Änderungen mechanischer, ventilatorischer, zellulärer, hormoneller und immunologischer Parameter, und werden durch eine steile Trendelenburg Lagerung fossiert. [42- 45]

Die physiologischen Effekte des PP umfassen einmal 1) die systemische Aufnahme bzw. Resorption von CO₂, und weiterhin 2) hämodynamisch und physiologische Veränderungen in einer Reihe von Organen korrelierend mit dem erhöhten abdominellen Druck. [21]

Die CO₂ Absorption über das Peritonealepithel und das daraus resultierende Eintreten in den systemischen Kreislauf, also die CO₂ – Intravasation, mit dem konsekutiven Anstieg des arteriellen pCO₂, kann in Hyperkapnie mit den Folgen kardialer Arrhythmien, einer eventuellen systemischen Azidose und durch eine Sympathikuserregung zum einen, und durch eine Freisetzung vasoaktiver Substanzen (Angiotensin, Cortisol, ACTH) zum anderen, in einer Erhöhung des peripheren Widerstandes resultieren. [21, 36, 46- 52]

Der gestiegene intraabdominelle Druck wiederum führt u.a. zu Gefäß und Parenchymkompressionen der Viszeralorgane- und Gefäße, nicht zuletzt mit der Folge einer reduzierten Organdurchblutung (z.B. mit vermindertem Pfortaderfluss und konsekutiver passagerer Erhöhung der Leberenzyme [53] und in diesem Zusammenhang einem anaeroben Metabolismus und möglicher konsekutiver Laktatazidose [51]; Sodass zum einen die CO₂-Intravasation und zum anderen der beschriebene anaerobe Metabolismus eine systemische Azidose nach sich ziehen können. Des weiteren kommt es zu einer Reduktion des venösen Rückflusses durch Kompression der V. Cava inferior mit konsekutiv verminderter Herzfüllung und einer Kranialverlagerung des Diaphragmas. [21]

1.4 Die Auswirkungen des Pneumoperitoneums auf die Nierenfunktion

Diverse Studien untersuchten die Beeinflussung der Niere während des Pneumoperitoneums, die sich in einer verminderten GFR, einem verminderten Urinvolumen (Oligurie) bis hin zur Anurie bzw. akutem Nierenversagen, Hormonalalterationen und einer verminderten Natrium Exkretion äussern kann. (Tabelle 5) [15, 16, 18-20, 22, 54, 56]

Tab. 5 : Auswirkungen des PP auf die intra- und postoperative Nierenfunktion [21]

Funktion	Status
Intraoperative Nierenfunktion	
Intraoperative Urinausscheidung	vermindert
Intraoperative hormonelle Änderungen	
Antidiuretisches Hormon (ADH)	erhöht
Aldosteron	erhöht
Plasma Renin Aktivität	erhöht
Postoperative Nierenfunktion	
Harnstoff-Stickstoff im Blut	vermindert
Kreatinin	unverändert
Kreatinin-Clearance	unverändert

Bereits 1983 berichtete Richards *et al.*, dass ein abdominaler Druck von > 15mmHg Oligurie verursacht, während Drücke über > 30mmHg sogar eine Anurie bewirken. [16] Ergänzend hierzu berichteten Kron *et al.*, dass eine akute Erhöhung des intraabdominalen Druckes von mehr als 25mmHg zu einer akuten Niereninsuffizienz führt, und analog dazu die abdominale Dekompression in einer unmittelbaren Verbesserung der Nierenfunktion resultiert. [55]

McDougall *et al.* zeigte später in einem Tiermodell an Schweinen, dass der Grad der intraoperativen Oligurie direkt abhängig von dem jeweiligen Level des erhöhten intraabdominellen Druckes ist; höhere intraabdominelle Drücke resultierten in einem höheren Grad an Oligurie. Auch eine signifikante Abnahme der Kreatinin-Clearance konnte in diesem Zusammenhang festgestellt werden. [19] Auch Kirsch *et al.* kam zu vergleichbaren Funden, als er im Rattenmodell zeigte, dass eine Oligurie sogar bis hin zum akuten Nierenversagen mit steigenden intraabdominellen Drücken und steigenden Insufflationszeiten provozierbar ist. Nach Desufflation jedoch, waren die Beeinträchtigungen ebenfalls vollständig reversibel. Auch passagere Änderungen des Serum-Kreatinin Spiegels waren in dieser Studie zu verzeichnen. [17] In einer

vergleichbaren Studie durch Kirsch et al. kam es ebenfalls zu einem Kreatininspiegelanstieg bis zwei Stunden nach Desufflation, mit anschließender Normalisierung des Spiegels. [18] Nishio et al. berichtete in seiner Studie „Changes in urinary output during laparoscopic adrenalectomy (1999)“, mit insgesamt neun Patienten bzw. Patientinnen, von einer signifikanten Abnahme der Urinausscheidung bzw. des Urinvolumens während der Insufflation bei allen beobachteten Patienten, und analog hierzu und zu den bisherigen Studien einen signifikanten Anstieg nach Desufflation. Die Urinausscheidung bei der gaslosen Kontrollgruppe blieb unbeeinträchtigt. [20]

Entsprechend den eben erwähnten Studien stellte Nishio et al. fest, dass die Urinausscheidung während des Pneumoperitoneums signifikant abnimmt um dann nach Desufflation wieder signifikant anzusteigen. Eine Änderung des Serum-Kreatinin-Levels vom pre- zum postoperativen Tag war hier jedoch nicht zu verzeichnen. [20] Diesbezüglich kamen Chang et al., Nguyen et al. und Lee et al. zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch hier kam es nur zu einer Insufflationsbedingten Oligurie ohne dass es zu einer signifikanten Änderung des Kreatininspiegels im postoperativen Verlauf kam. [13, 25, 54] Auch fanden sich in einer weiteren Studie von Nguyen et al. die Kreatinin-Clearance betreffend stets Normwerte an den ersten beiden postoperativen Tagen. [56]

Diese beschriebenen Funde deuten auf einen transienten Charakter der renalen Dysfunktion im Rahmen des Pneumoperitoneums hin.

Verschiedene Mechanismen werden für die genannten Phänomene während der Laparoskopie, in Folge des erhöhten intra-abdominalen Druckes, nach dem heutigen Kenntnisstand diskutiert bzw. verantwortlich gemacht:

1.4.1 Die direkte Druckauswirkung auf die Durchblutung der Nierenrinde bzw. die direkte Druckauswirkung auf das Nierenparenchym.

Ein Mechanismus der zu einer verminderten Urinausscheidung während eines laparoskopischen Eingriffes führt, ist die direkte Druckauswirkung des Pneumoperitoneums auf das Nierenparenchym unter anderem mit der Folge einer Durchblutungsverminderung der Nierenrinde. [21] Dies konnte Nguyen et al. bei übergewichtigen Patienten nachweisen.

Chiu et al. [57] beobachtete bei narkotisierten Schweinen, dass die Perfusion bzw. die Durchblutung der oberflächlichen Nierenrinde in Folge der abdominalen Insufflation um 60% abnimmt, und nach Desufflation wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. Die

Arbeitsgruppen um Harman et al. und Razvi et al. kamen bei anästhesierten Hunden zu analogen Funden. [14, 58] Mitverantwortlich könnte auch ein Shunt sein zu Ungunsten des Kortex und den filternden Glomeruli, mit konsekutiver Abnahme der Filtrationsfläche und der GFR.

Es wurde weiterhin festgehalten, dass die direkte Kompression des Nierenparenchyms die Gewebepfusion der oberflächlichen Rinde während des Pneumoperitoneums vermindert, und in Folge dessen die kortikale Durchblutung der Niere sogar um die Hälfte abnimmt im Vergleich zu der Durchblutung vor der Insufflation. [57]

1.4.2 Die direkte Druckauswirkung auf die Gefäßstrukturen der Niere, in einer verminderten Durchblutung, und einer evtl. Stauung resultierend

Ein weitere Auswirkung des Pneumoperitoneums auf die Funktion der Niere ist der Effekt der direkten Druckauswirkung auf die Gefäßstrukturen der Niere, resultierend in einer reduzierten Nierenperfusion. [21]

Zum einen resultiert die Kompression der zuführenden Nierenarterien (A.renalis, und Ihrer Abgänge) in einer verminderten Blutzufuhr, zum Anderen kommt es zu einer Erhöhung des Druckes im venösen System der Niere, da der Druck der V.cava inf. während des Pneumoperitoneums zunimmt und die Nierenvenen nicht über Klappen verfügen, welche den gestiegenen Druck bzw. die Ausdehnung auf die Nierenvenen verhindern könnten, und zum Anderen die venösen Strukturen der Niere einer direkten mechanischen Druckauswirkung unterliegen. [59] Diese Faktoren können in einer passageren Stauung der Niere resultieren. Somit vermindern sowohl die Kompression der arteriellen Bahn als auch die Kompression der venösen Strukturen, direkt, und übertragen aus der V. cava inf., additiv die Durchblutung der Niere.

Der effektive renale Plasmafluss (ERPF) wird bestimmt durch die Differenz der Drücke der arteriellen und venösen Gefäßsysteme der Niere. Da sich der erhöhte intraabdominale Druck proportional auf das venöse System der Niere stärker auswirkt als auf die arteriellen Zuflussbahnen der Niere im Sinne einer Druckerhöhung, kommt es somit indirekt durch eine Abnahme der Differenz beider Systeme, und somit zu einem verminderten effektiven renalen Plasmafluss. [22]

In einer Studie am Schwein zeigten Are et al. [60] eine Reduktion des Ausgangswertes des renalen Blutflusses nach Etablierung des Pneumoperitoneums um 36%. Kirsch *et al.* zeigten im weiteren, dass die Einflüsse auf die Niere während des Pneumoperitoneums wahrscheinlich in Korrelation zu der verminderten Nierendurchblutung bedingt durch die zentral venöse Kompression steht. [18] Diskutiert wurde in diesem Zusammenhang über einen möglichen ischämisch bedingten renal-

tubulären Schaden im Gefolge eines prolongierten Pneumoperitoneums mit konsekutiver Kompression der Nierengefäße und beschriebener vaskulärer Insuffizienz. [17, 18, 61] Diesbezüglich konnten Kirsch et al. eine renal-tubuläre Apoptose im Rattenmodell nachweisen [17]. Micali et al. gelang es vor diesem Hintergrund nicht eine ischämisch bedingte renal tubuläre Schädigung im Rahmen eines prolongierten Pneumoperitoneums nachzuweisen. [61] Auch Dunn et al., Lee et al. und Santos et al. fanden keine eindeutigen histologischen Anhaltspunkte renal parenchymatöser bzw. renal tubulärer Schädigung (z.B. glomeruläre Hypertrophie oder glomeruläre Sklerose) nach etabliertem Pneumoperitoneum. [24-26] Diesbezüglich gilt es also eine geteilte Studienlage festzuhalten.

1.4.3 Intraoperative Freisetzung diverser Hormone (ADH, Renin, Aldosteron)

Zusätzlich kommt es, sicherlich auch als Folge der verminderten Nierendurchblutung, zu einer intraoperativen Freisetzung von Hormonen wie zum Beispiel dem antidiuretischen Hormon (ADH), Renin und in Folge dessen des potenten Vasokonstriktors Angiotensin II und Aldosteron (→Renin-Angiotensin-Aldosteron-System „RAAS“). [15, 21, 62] ADH erleichtert die Wasserabsorption in den distalen Tubuli und sorgt somit für eine Harnkonzentrierung. Ortega et al. beobachteten während laparoskopischen Cholezystektomien einen steilen Anstieg des ADH Spiegels, welcher bei der Vergleichsgruppe, offener Cholezystektomie, nicht beobachtet werden konnte. [63] Analog hierzu berichten Nguyen et al. in einer Studie von signifikanten Anstiegen der Serumspiegel von ADH, Renin und Aldosteron. [54] Dolgor et al. konnten die Effekte auf die Niere während des Pneumoperitoneums mit einem Vasopressin Antagonisten vermindern, was ebenfalls auf einen nicht unerheblichen hormonalen Stellenwert im Sinne der Beeinflussung der Niere hindeutet. [64] Der gestiegene Angiotensin Spiegel scheint, wie oben erwähnt, einen der wesentlichen Gründe für den gestiegenen peripheren Widerstand darzustellen. [15] Des Weiteren beeinflusst Angiotensin II das tubuloglomeruläre Feedback im Sinne einer Reduktion der Glomerulären-Filtrationsrate (GFR). [15, 22] Lindström et al. berichteten weiterführend von einer signifikanten Abnahme der Exkretion von Natrium (um 97%), Kalium (um 94%) und anderer osmotisch aktiver Substanzen (93%). Diese beachtliche Abnahme der Exkretion der genannten osmotisch aktiven Substanzen könnte ebenfalls zu der Reduktion des Urinvolumens bzw. der Urinausscheidung beitragen. [15] Die Blockade des „RAAS“ mittels ACE-Hemmer und Angiotensin II Rezeptor I Antagonist (Candesartan), bewirkte jedoch auch eine Verstärkung der renalen Funktionssupprimierung im Rahmen des Pneumoperitoneums, was eine nicht

unerhebliche Notwendigkeit dieses Systems im Rahmen der Funktionsaufrechterhaltung (Perfusionsdruck etc.) der Nierenfunktion während des erhöhten intraabdominellen Druckes nahelegt. [62]

Es gibt Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Oligurie und einem Anstieg der Aktivität der sympathischen Nerven der Niere, renal sympathetic nerve activity (RSNA) untersucht haben.

Es scheint gesichert, dass zum einen die sympathischen Nerven der Niere direkten Einfluss auf die tubuläre Wasser und Na⁺ Reabsorption nehmen können [65], und zum anderen dass die RSNA während dem Pneumoperitoneum signifikant ansteigt. [66]

Die direkte [65] oder reflexartige [67] Stimulation der sympathischen Nerven der Niere (RSNA) führt zu Antidiurese und Antinatriurese. In einer Studie von Tanaka et al. wurden vor diesem Hintergrund die Nieren von Ratten per Rhizotomie und Vagotomie denerviert und nun der Einfluss des Pneumoperitoneums auf die Oligurie gemessen. Das Ergebnis war, dass weder die afferente Denervation (Rhizotomie, Vagotomie) noch die efferente Denervation der Niere Einfluss auf die Oligurie nahm. [66] Dies scheint darauf hinzuweisen, dass die Oligurie während des Pneumoperitoneums nicht durch die neurale Regulation der Niere hervorgerufen wird, sondern vielmehr Folge des erhöhten intraabdominalen Druckes und eventueller hormoneller Veränderungen ist. [66]

1.4.4 Ein vermindertes HMV mit einer konsekutiv verminderten renalen Perfusion

Durch die Abnahme des Herzminuten- bzw. des Schlagvolumens, wahrscheinlich primär bedingt durch den gestiegenen peripheren Widerstand und die Kompression der Vena Cava, kommt es sekundär zu einer Abnahme der Perfusion diverser Organsysteme einschliesslich der Niere. Die aus der Abnahme des Herzminutenvolumens resultierende verminderte Perfusion der Niere, welche mit den oben genannten Effekten synergisiert, scheint somit ebenfalls einer der Gründe für die verminderte GFR bzw. des Urinvolumens zu sein. [15]

Eine Kompression des Ureters als eine Ursache für die Oligurie konnte im übrigen ausgeschlossen werden, da es durch den erhöhten intraabdominalen Druck diesbezüglich zu keiner signifikanten Obstruktion kommt. [16, 19, 58]

Somit gilt trotz der intraoperativen Oligurie abschliessend festzuhalten, dass das Pneumoperitoneum bei 12-14mmHg in der Regel keine klinischen Komplikationen hervorruft und als klinisch sicher anzusehen ist [2, 20, 21].

2. Zielstellung

Die Laparoskopie ist heute als minimal invasive Methode allseits anerkannt. Ihre Vorzüge gehen von der Minimalinvasivität i.S. einer Reduktion des Operationstraumas und der systemischen Inflammationsreaktion, über geringere postoperative Schmerzen mit konsekutiv geringerem Analgetikabedarf, bis hin zu schnelleren Rekonvaleszenzzeiten und folglich einem kürzeren Klinikaufenthalt. [4, 7, 68-75]

Die Laparoskopie bleibt jedoch, neben den genannten Benefits, durch das intraoperativ künstlich geschaffene Pneumoperitoneum nicht ohne physiologische Konsequenzen. Der Einfluß auf die native Niere ist vor diesem Hintergrund gut belegt.

Genuine Nieren können in diesem Zusammenhang während der Insufflationsphase (Etablierung des Pneumoperitoneums) mit einer verminderten Urinausscheidung bis hin zur Anurie, einer verminderten GFR, über Alterationen im Hormonhaushalt im Sinne eines erhöhten Renin-, ADH und Aldosteron- Spiegels, und einer verminderten Natrium Exkretion (tierexperimentell und klinisch verifiziert) reagieren. Die Genese dieser passageren und auch histopathologisch anscheinend irrelevanten Funktionsstörung ist multifaktoriell, wobei der erhöhte intraabdominelle Druck weniger eine ureterale Obstruktion verursacht, vielmehr scheint eine assoziierte reno-vaskuläre und reno-parenchymale Kompression dafür verantwortlich. [13-26]

Es gilt jedoch festzuhalten, dass die erwähnten Sensationen i.d.R. passager sind. Diskutiert wurde im Weiteren über einen möglichen ischämisch bedingten renal-tubulären Schaden im Gefolge eines prolongierten Pneumoperitoneums mit konsekutiver Kompression der Nierengefäße und vaskulärer Insuffizienz. [61, 17, 18]

Unserem heutigen Kenntnisstand nach gibt es jedoch erst eine Arbeit, „Laparoscopy in renal transplant patients“ von Fornara et al., die sich in diesem Zusammenhang der Problematik im Hinblick auf den Einfluss eines laparoskopischen Eingriffes auf ein Nierentransplantat genähert hat.

Dies ist besonders interessant, da die Transplantatniere eine andere Lage (Fossa iliaca) als die native Niere aufweist, eine Blutversorgung hat (Iliacalgefäße werden bekanntermaßen während des Pneumoperitoneum komprimiert) [21] die von der nativen Niere abweicht, denerviert und disponierter ist. So könnten sich die Wirkungen des erhöhten intraabdominalen Druckes im kleinen Becken anders auswirken als im Retroperitonealraum der nativen Nieren. Auch die Denervierung des Nierentransplantates könnte ein Grund dafür sein, dass die Transplantatniere anders als die native Niere durch das geschaffene Pneumoperitoneum beeinflusst wird.

Ziel der Arbeit ist es vor diesem Hintergrund ein möglichst präzises Monitoring auf verschiedenen Ebenen (Funktion, Organintegrität, Immunstatus) zu erstellen, um Aussagen darüber treffen zu können inwiefern die Laparoskopie auch bei Patienten mit Nierentransplantat als sicheres therapeutisches Prozedere angesehen werden kann. Die Arbeit legt vor diesem Hintergrund ihr Hauptaugenmerk auf ein intensives Monitoring des Nierentransplantates, nach entsprechendem laparoskopischen Eingriff. Es ging somit nicht um unmittelbar intraoperativ festzustellene Sensationen sondern vielmehr um einen hieraus etwaig entstehenden Einfluss bzw. eine Beeinträchtigung, auf die Transplantatniere im Folge des Eingriffs.

In der Arbeit werden somit schwerpunktmäßig folgende Themen diskutiert:

- Wird die Transplantatniere durch die Lage im kleinen Becken und die andere Blutversorgung, während des Pneumoperitoneums durch den erhöhten intraabdominalen Druck anders bzw. stärker beeinflusst als die native Niere?
- Welche Auswirkungen hat die Laparoskopie auf das Nierentransplantat konkret?
- Läßt sich eine Optimierung der Nierentransplantatfunktion auch in Folge laparoskopisch basierter Operationen (z.B. Lymphozelenfensterung) bereits im frühen postoperativen Fenster feststellen?
- finden sich Hinweise auf eine Laparoskopie- bzw. traumabedingte Transplantatrejektion?
- Kann die Laparoskopie bei Patienten mit Nierentransplantat als sichere operative Alternative angesehen werden?
- Können unsere Ergebnisse die postulierte überlegene Sensitivität des Cystatin-C gegenüber Kreatinin im Rahmen der Funktionsüberwachung eines Nierentransplantates nachhaltig stützen bzw. nachvollziehen?

Diesen Fragenkomplex möglichst effizient zu beleuchten, wurden die Funktion, die Organintegrität und den Immunstatus des Nierentransplantates repräsentierende anerkannte klinische und labordiagnostische Parameter gewählt, um folgende Fragestellungen aufzuwerfen:

- Wird die Funktion der Transplantatniere beeinflusst? Wenn ja inwiefern?
(labordiagnostische Parameter: Kreatinin, Cystatin C, klinisch: Harnvolumen, GFR)
- Wird die Organintegrität der Transplantatniere beeinträchtigt?
(verschiedene die glomeruläre bzw. tubuläre Integrität repräsentierende Harnproteine bzw. Harnenzyme)

- Wie ändert sich die lokale immunologische Situation?
(Parameter: Urininterleukine, akute Phase Proteine)

Ein weiterer Aspekt der Arbeit beinhaltet die Quantifizierung der systemischen Inflammationsantwort auf das laparoskopische Akzesstrauma mit Hilfe verschiedener Seruminterleukine (S-IL-2-R, S-IL-6) und dem Granulozytenmarker Myeloperoxidase.

3. Material und Methoden

Grundlage für die vorliegende Arbeit sind die Daten von 29 Patienten mit einem funktionierenden Nierentransplantat, welche in dem Zeitraum von August 2000 bis Juli 2005 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität-Halle-Wittenberg einem laparoskopischen Eingriff unterzogen wurden.

Vor dem Hintergrund der in der Zielstellung erwähnten Fragestellungen sollten zur Beurteilung des Einflusses laparoskopischer Operationsmethoden auf die Funktion und den Zustand des Transplantates u.a. ausgewählte funktions-, organspezifische und immunologische Laborparameter dienen, die im prä- bzw. postoperativen Verlauf engmaschig gewonnen wurden, und mit deren Hilfe im speziellen die Ebenen der Funktionalität, der Organintegrität und des lokalen Immunstatus beleuchtet werden sollten.

Im Rahmen des laborchemischen Monitorings wurden dahingehend ausgewählte funktionsbezogene, immunologische und organspezifische Parameter sowohl im prä- als auch im postoperativen Verlauf gewonnen (Serum, Urin) und ausgewertet. Bei der klinischen Beurteilung des Transplantates stand die Quantifizierung des Harnvolumens, sowie die Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate, im prä- und postoperativen Verlauf im Vordergrund.

3.1 Material

3.1.1 Patienten- und Operationsdaten

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt des laparoskopischen Eingriffes lag bei 48 Jahren (Der/die jüngste Patient/in war 30 Jahre und der/die älteste Patient/in war 68 Jahre alt).

Das Verhältnis männlich zu weiblich liegt bei 20/9.

Das durchschnittliche Alter beim Zeitpunkt der Nierentransplantation (NTX) lag bei 45 Jahren. (Also war im Schnitt drei Jahre nach der Nierentransplantation ein laparoskopischer Eingriff unterschiedlicher Indikationen s.u. nötig.)

Folgende Operationen wurden durchgeführt (s. Abb.2):

- 11 Lymphozelenmarsupialisationen
- 9 bilaterale Nephrektomien
- 8 einfache Nephrektomien
- 1 Adrenalektomie

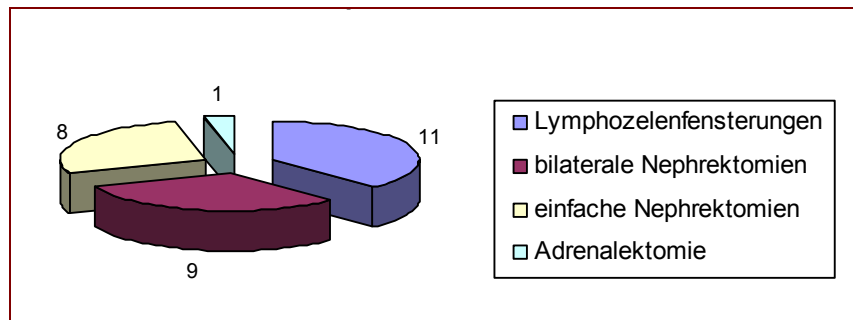


Abb. 2: Die vorgenommenen Operationsarten

Tab. 6: Zusammenfassung der demographischen Daten

Parameter	Lymphozelenfensterungen	Bilaterale Nephrektomie	Unilaterale Nephrektomie	Adrenalektomie
Anzahl				
Frauen/Männer	5/6	2/7	2/6	0/1
Durchschnittsalter (Jahre)	50	48	47	46
Mittleres Intervall zum Zeitpunkt der Transplantation	3	71	54	-

Anästhesie: Allgemeinanästhesie
 Position: Thorako-abdominal [semilateral (45-60 Grad)]
 Zugang: Transperitoneal
 Anzahl der ports: 4 (5) [12 (5) mm]
 Optik: 0° Laparoskop

3.1.2 Laborchemische Parameter

Analog zu den drei zu beleuchteten Ebenen, nämlich der Funktionalität, der Organintegrität und des lokalen Immunstatus des Nierentransplantates wurden

geeignete Parameter ausgewählt um diesen Ebenen ein geeignetes postoperatives Monitoring zukommen zu lassen.

Des Weiteren erfolgte eine, diesen Aspekten untergeordnete, Gliederung in „paraklinische“ d.h. laborchemische und klinische Parameter.

Eine weitere Einteilung in Parameter welche aus dem Urin gewonnen wurden und Parameter welche aus dem Serum gewonnen wurden, sowie Parameter für die beides zutrifft, ist ebenfalls möglich.

Sowohl die funktionsbezogenen als auch die organspezifischen Parameter sollten speziell das Nierentransplantat beleuchten. Im Hinblick auf den Immunstatus lässt sich differenzieren zwischen den Urin-Interleukinen welche ebenfalls die lokale Situation des Transplantates auf immunologischer Ebene beleuchten sollten, und den Serum-Interleukinen welche die systemische Antwort auf das laparoskopische Trauma „quantifizieren“ sollten. Andere Marker wiederum fungierten in diesem Zusammenhang auf lokaler und systemische Ebene.

Es folgt eine gegliederte Auflistung der laborchemischen Parameter.

Transplantatfunktion

- Serum Cystatin-C Level
- Serum Kreatinin Level

Organspezifische Parameter / Organintegrität

- glomeruläre Funktion / Integrität
 - U-Albumin
 - U-Immunglobulin-G (IgG)
 - U-Transferrin
- tubuläre Funktion / Integrität
 - Urin Proteine
 - α 1-Mikroglobulin (α -1MiG)
 - β 2-Mikroglobulin (β -2MiG)
 - Retinolbindendes Protein (RbP)
 - Harnenzyme
 - Alaninaminopeptidase (AAP)
 - β -D-Acetyl-Glucosaminidase (NAG)
 - Lysozym

Immunstatus

- systemisch (Interleukine)

- Serum-Interleukin 6 (S-IL-6)
- Serum-Interleukin-2-Rezeptor (S-IL-2-R)
- lokal (Interleukine)
 - Urin-Interleukin 6 (U-IL-6)
 - Urin-Interleukin-2-Rezeptor (U-IL2R)
 - Urin-Interleukin 8 (U-IL8)
- systemisch / lokal (Akute-Phase-Proteine)
 - α 2-Makroglobulin (α -2MaG)
 - C-reaktives- protein (U-CRP)
- sonstige
 - Myeloperoxidase (MPO)

3.1.3 Klinische Parameter

Als klinische Parameter dienen die Filtrationsleistung in Form des effektiven Harnvolumens bzw. der kalkulierten glomerulären Filtrationsleistung (GFR).

- Filtrationsleistung
 - Harnvolumen (ml/24h)
 - Glomeruläre Filtrationsleistung (GFR)
 - Kreatinin basiert
 - Cystatin-C basiert

3.1.4 Geräte

Es folgt eine Übersicht über die verwendeten Geräte.

- SYNCHRON LX-System / Beckman Coulter
- BN2 / Dade Behring
- Immulite / DPC Biermann
- Fermognost- AAP Feinchemie GmbH Sebnitz
- Cobas Mira
- ELISA-Kit

3.2. Methoden

3.2.1 Abnahmeschemata (Übersicht)

Einen Überblick über die Parameter mit ihren zugehörigen Abnahmeschemata bzw. – intervallen gibt Tab.7, S. 21.

Tab. 7: Monitoring des Nierentransplantates

Labordiagnostik	Parameter	Intervall
Transplantatfunktion	- Serum Kreatinin Level - Serum Cystatin-C Level	täglich (24h) (1.-3. Tag post op) [+ 1x 24h präoperative Abnahme] jeweils 4 Proben Aus dem Serum gewonnen
Organspezifische Parameter	glomeruläre Funktion / Integrität - igG - Albumin - Transferrin tubuläre Funktion / Integrität <i>Urin Proteine</i> - Retinolbindendes Protein (RbP) - α 1-Mikroglobulin (α -1MiG) - β 2-Mikroglobulin (β -2MiG) <i>Harnenzyme</i> - Alaninaminopeptidase (AAP) [+AAP/Krea] - β -D-Acetyl-Glucosaminidase (NAG) - Lysozym	4-stündlich post op (0h,4h,8h,12h,16h,20h,24h) [+ 1x 48h post- und präoperative Abnahme] jeweils 9 Proben aus dem Urin gewonnen
Immunstatus	Interleukine	24h präoperativ + 24h postoperativ
systemisch	- Serum-Interleukin 6 (S-IL-6) - Serum-Interleukin-2-Rezeptor(S-IL-2-R)	jeweils 2 Proben
lokal	Interleukine - Urin-Interleukin-2-Rezeptor (U-IL2R) - Urin-Interleukin 6 (U-IL-6) - Urin-Interleukin 8 (U-IL8)	4-stündlich postoperativ (0h,4h,8h,12h,16h,20h,24h)[+ 1x 48h post- und präoperative Abnahme]
systemisch / lokal	Akute Phase Proteine - c-reaktives- protein (U-CRP) - α 2-Makroglobulin (α -2MaG) sonstige - Myeloperoxidase (MPO)	jeweils 9 Proben aus dem Urin gewonnen
Klinik	Parameter	Intervall
Filtrationsleistung	- Harnvolumen (ml/24h)	1 Tag präoperativ, 1 Tag postoperativ jeweils 2 Proben
	- Glomeruläre Filtrationsrate (Kreatinin- Cystatin C basiert)	täglich (24h) (1.-3. Tag post op) [+ 1x 24h präoperative Abnahme] jeweils 4 Proben

3.2.2 Abnahmeschemata der laborchemischen Parameter

Transplantatfunktion

Die biochemischen Marker der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) Serum-Kreatinin und Serum-Cystatin-C wurden nach analogen Abnahmeschemata gewonnen. Es wurden jeweils insgesamt vier Serumproben gewonnen, wobei eine Probe 24h präoperativ, und die übrigen im 24-stündlichen postoperativen Intervall gewonnen und analysiert wurden. D.h. 1. - 3. Tage postoperativ, beginnend jeweils 24h nach dem Eingriff.

War eine Analyse nicht sofort möglich, wurden die Proben kurzfristig bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert.

Organspezifische Parameter

Die Probengewinnung der Marker für die glomeruläre Integrität, Immunglobulin-G, Albumin und Transferrin, und die der tubulären Integrität β -D-Acetyl-Glucosaminidase (NAG), α 1-Mikroglobulin (α -1MiG), β 2-Mikroglobulin (β -2MiG), Lysozym, retinolbindendes Protein (RbP) und Alaninaminopeptidase (AAP) erfolgte analog. Beginnend mit dem Operationsende bis 24 Stunden nach dem laparoskopischen Eingriff, wurde der Urin in 4-Stunden-Portionen, also zu den Zeitpunkten 0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h postoperativ, gesammelt und hinsichtlich der genannten Parameter untersucht. Zusätzlich wurde eine Urinportion jeweils 48 Stunden vor und 48 Stunden nach der Operation analysiert. Insgesamt wurden folglich in beiden Gruppen pro Marker neun Urin-Proben analysiert, eine präoperativ, acht im postoperativen Verlauf.

Die Alaninaminopeptidase wurde zusätzlich im Verhältnis zur Kreatininkonzentration im Urin (AAP/Krea) ausgewertet.

Immunologie

Interleukine wurden sowohl aus dem Urin als auch aus dem Serum bestimmt.

Interleukin-6 (IL-6) und der Interleukin-2-Rezeptor (IL-2-R) wurden sowohl aus dem Harn (n=29) als auch bei einer Subgruppe von Patienten (n=17) aus dem Serum analysiert. Die Harnproben wurden analog zu den organspezifischen Parametern nach oben genanntem Abnahmeschema, beginnend mit dem Operationsende bis 24 Stunden nach dem laparoskopischen Eingriff in 4-Stunden-Portionen, also zu den Zeitpunkten 0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 20h und 24h postoperativ gesammelt. Zusätzlich wurde eine Urinportion 48 Stunden vor und 48 Stunden nach der Operation analysiert. Insgesamt wurden folglich neun Urin-Proben untersucht, eine präoperativ und acht im postoperativen Verlauf.

Die Serumabnahmen dieser Interleukine erfolgten in beiden Fällen 24h präoperativ und 24h postoperativ. Somit ergaben sich jeweils zwei Serumproben.

Die Bestimmung des Interleukin-8, der Myeloperoxidase (MPO) sowie der akute-Phase-Proteine α 2-Makroglobulin (α -2MaG) und c-reaktives- Protein (U-CRP) erfolgten ebenfalls aus dem Urin und analog zu den oben genannten Abnahmeintervallen für IL-6 und den IL-2-R.

3.2.3 Abnahmeschemata der klinischen Parameter

Bezüglich der klinisch objektivierbaren Filtrationsleistung des Nierentransplantates erfolgte zum einen die Bestimmung der Urinmenge in ml/24h und zum anderen die Errechnung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR), sowohl Kreatinin als auch Cystatin-C orientiert.

Zur Berechnung der GFR an Hand des Kreatininwertes wurde die von der National kidney foundation zurzeit empfohlene korrigierte MDRD-Formel angewendet:

$$\text{GFR}(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = 186 \times (\text{Kreatinin i.S./}0,95)^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen})$$

[76, 77]

Die Cystatin-C basierte angewandte Formel nach Larsson et al. [2004] zur Bestimmung der GFR lautet:

$$\text{GFR} [\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2] = 99,43 \times \text{Cystatin C}^{-1,5837}$$

[78]

Bezüglich des produzierten Harnvolumens in (ml/24h) erfolgte eine 24 stündige Sammlung einen Tag vor dem laparoskopischen Eingriff, und eine am ersten postoperativen Tag. Hiermit ergaben sich diesbezüglich pro Patient insgesamt zwei analysierte Urinportionen.

Bezüglich der Abnahmeschemata, der für die Berechnung der GFR gewonnenen Kreatinin und Cystatin-C Werte, siehe oben.

Sonstiges

Zusätzlich wurde die Kreatininkonzentration im Urin analog zu den Abnahmeschemata der organspezifischen Parameter gewonnen und ausgewertet.

3.2.4 Eingesetzte Methoden

Zur Bestimmung der Laborparameter dienten ausschliesslich verifizierte und in der Labordiagnostik etablierte Methoden.

Die Jaffe´-Methode am SYNCHRON LX-System (Beckman Coulter)

Zur Bestimmung der Kreatininkonzentration diente das SYNCHRON LX-System (Beckmann Coulter) mittels einer kinetischen Jaffe-Methode. Nach Angaben des Herstellers. [79-81]

Immun-Nephelometrischer Assay am BN2 (Dade Behring)

Den Immun-Nephelometrischer Assay am BN2 / Dade Behring haben wir zur In-vitro Diagnostik der quantitativen Bestimmung sowohl von Cystatin C in humanem Serum als auch von IgG, Albumin, Transferrin, retinolbindendem Protein, α 1-Mikroglobulin, α 2-Makroglobulin, β 2-Mikroglobulin und C-reaktivem- Protein in humanem Urin herangezogen. Nach Angaben des Herstellers. [82]

Immunoassay am Immulite (DPC Biermann)

Zur Analyse der Interleukine diente ein sequentieller immunometrischer Chemilumineszenz-Immunoassay am DPC Biermann. Der IMMULITE - Assay diente in unserem Fall der quantitativen Bestimmung von Interleukin 6 (IL-6) und dem Interleukin 2-Rezeptor (IL-2-R) im Serum, sowie der Interleukine 6, 8 und dem Interleukin 2-Rezeptor im Urin. Nach Angaben des Herstellers. [82]

Fermognost AAP Feinchemie GmbH Sebnitz

Dieser Farbstest wurde zur Bestimmung der Aktivität der Alaninaminopeptidase im Urin herangezogen. [83]

Kolorimetrie (Cobas Mira)

Zur Bestimmung der N-Acetyl- β -glucosaminidase im Urin wurde der Farb-Test mittels Kolometrie am Cobas Mira herangezogen. Nach Angaben des Herstellers. [84]

ELISA-Kit

Der Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) diente zur quantitativen Bestimmung der Myeloperoxidase aus dem Urin. Nach Angaben des Herstellers. [85]

Turbidimetrie

Die Bestimmung des Lysozym im Urin erfolgte turbidimetrisch am Spekol 11. [86]

3.2.5 Statistische Analyse

Ziel war es nun herauszufinden ob die genannten Parameter, zumindest in dem untersuchten Zeitfenster, eine Änderung bzw. Beeinflussung durch den laparoskopischen Eingriff erfahren, und wenn ja diese zu quantifizieren. Vor diesem Hintergrund wurden die präoperativ erhobenen Werte mit den im postoperativen Verlauf erhobenen Werten verglichen, mit der Frage nach einer signifikanten Änderung.

Zum einen fand ein statistischer Vergleich, mit der Frage nach einer signifikanten Alteration, zwischen dem parameterspezifischen präoperativen Mittelwert des Patientenkollektivs und dem Mittelwert des postoperativen Verlaufs [z.B. präoperativer Wert vs. MW 0-48h] statt. Diesbezüglich wurden also die postoperativ erhobenen Werte pro Parameter zusammengefasst und wie beschrieben mit dem Ausgangswert verglichen.

Zum anderen fand ebenfalls, pro Parameter, ein Vergleich zwischen dem präoperativen Mittelwert und den einzelnen postoperativ erhobenen Mittelwerten statt. [z.B. präoperativer Wert vs. 4h postoperativ] Somit war es möglich zu jedem postoperativ erhobenen Zeitpunkt eine signifikante Änderung zum präoperativen Wert auszumachen.

Kommt es zu einer statistisch signifikanten Änderung Ja oder Nein? Und wenn ja in welche Richtung (two tailed).

Zur Analyse der Unterschiede zwischen den erhobenen Mittelwerten der zwei Gruppen (präoperativ gegen postoperativ) wurde als statistisches Mittel in beiden Fällen ein zweiseitiger, abhängiger bzw. gepaarter t-Test herangezogen. Dabei wurden p-Werte $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS v. 13.0, sowie mittels Microsoft[®] EXCEL 2002. Die Gestaltung der Box-Plot Diagramme erfolgte mit Statgraphics Plus 5.0.

4. Ergebnisse

4.1 Überblick

Tab. 8: Ergebnisse im Überblick

Parameter	N	MW	σ präop	MW postop.	σ postop	Signifikanz [p<0,05]
<i>Transplantatfunktion</i>						
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	29	158,72	68,11	159,80	77,94	nein [0,796]
Cystatin C (mg/l)	29	2,17	0,713	1,96	0,645	ja [0,000]
<i>Organintegrität</i>						
<i>Glomeruläre Integrität</i>						
Immunglobulin G	29	7,42	6,82	10,92	10,82	nein [0,052]
Albumin (mg/l)	27	39,51	38,26	53,15	45,23	nein [0,210]
Transferrin (mg/l)	27	2,73	1,14	3,21	1,55	nein [0,229]
<i>Tubuläre Integrität</i>						
<i>Urin Proteine</i>						
RbP (mg/l)	29	4,11	6,97	9,29	9,10	ja [0,000]
β_2 -Mikroglobulin	28	3,87	6,66	9,72	9,79	ja [0,001]
α_1 -Mikroglobulin	28	43,98	47,79	48,52	29,73	nein [0,428]
<i>Harnenzyme</i>						
AAP (U/l)	24	6,05	4,07	9,30	5,54	ja [0,019]
AAP/Kreatinin(U/mmol/l)	24	1,07	0,917	1,84	1,39	ja [0,002]
Lysozym (mg/l)	23	0,447	0,748	1,77	2,00	ja [0,002]
NAG (U/l)	29	5,29	3,51	6,35	2,86	nein [0,172]
<i>Immunstatus</i>						
<i>systemisch</i>						
Serum-IL-2-R (U/ml)	17	588,82	270,44	629,88	290,76	nein [0,383]
Serum-IL 6 (pg/ml)	17	5,30	1,18	24,56	22,86	ja [0,003]
<i>lokal</i>						
Urin-IL 6 (pg/ml)	29	10,17	12,78	16,98	16,34	ja [0,025]
Urin-IL 8 (pg/ml)	29	46,67	91,05	66,54	42,15	nein [0,215]
Urin-IL-2-R (U/ml)	28	377,84	201,378	377,27	175,08	nein [0,984]
<i>systemisch / lokal</i>						
CRP (mg/l)	29	0,162	0,006	0,167	0,012	ja [0,015]
α_2 -Makroglobulin	29	2,47	0,090	2,57	0,374	nein [0,130]
<i>sonstige</i>						
Myeloperoxidase	29	10,62	10,13	29,16	20,30	ja [0,000]
Klinik	N	MW		MW		Signifikanz
<i>Filtrationsleistung</i>						
Harnvolumen (ml/24h)	26	2425,0	782,34	2817,31	815,89	ja [0,047]
Quotient E / A	25	1,02	0,206	1,23	0,347	ja [0,008]
GFR						
Kreatinin	29	55,39	27,86	57,69	27,82	nein [0,139]
Cystatin-C (ml/min)	29	33,97	14,98	39,44	18,74	ja [0,000]
<i>Urinkonzentration</i>						
Urin-Kreatinin (mmol/l)	29	6,77	3,56	5,79	2,37	nein [0,112]

Die Gliederung des Ergebnisteils erfolgt analog zu den aufgeworfenen Fragen der Arbeit.

4.2 Funktionsspezifische Parameter

4.2.1 Labordiagnostik

Tab. 9: Transplantatfunktion

Transplantatfunktion	N	MW / p	24h präop	24h postop	48h postop	72h postop	MW [24-72h]
Kreatinin (µmol/l)	29	MW	158,72	153,24	159,69	166,48	159,80
	29	p<0,05	-	0,163	0,844	0,147	0,796
Cystatin C (mg/l)	29	MW	2,17	1,86	1,98	2,04	1,96
	29	p<0,05	-	0,000	0,004	0,005	0,000

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“ gedruckt

Kreatinin

Der präoperative Mittelwert (N=29) des Kreatinins beträgt 158,72 µmol/l [58, 341] postoperativ gemittelt liegt er bei 159,80 µmol/l [63, 385]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 9)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Serum Kreatinin- Konzentration, war somit zu keinem Messzeitpunkt (d.h. weder im Vergleich des 24h präoperativen Wertes zu den jeweiligen postoperativen Werten (24h [p= 0,164] / 48h [p= 0,844] / 72h [p= 0,147]) noch im Vergleich des präoperativen Wertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufs [MW 24h-72h], [$t_{28,2,5\%} = -0,261$, p= 0,796]) ein eindeutiger (Median- und Mittelwert betreffender) signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Abbildung 3 gibt den Verlauf graphisch wieder.

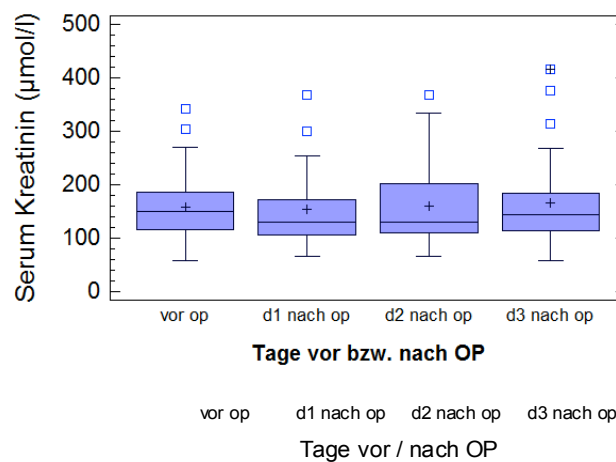


Abb. 3: Serum –Kreatinin – Verlauf nach Laparoskopie

Cystatin-C

Der 24h präoperative Mittelwert (N=29) des Serum Cystatin-C beträgt 2,18 mg/l [1,16, 3,54] postoperativ gemittelt liegt er bei 1,96 mg/l [0,85, 3,28]. (siehe Tab. 8 und Tab.9) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Serum Cystatin- Konzentration, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 24h-72h] ein Abfall um 0,22 mg/l zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = 4,208$, $p = 0,000$). Diese signifikante Abnahme des Cystatin-C Wertes ist zu jedem einzelnen postoperativen Messzeitpunkt nachzuvollziehen, wobei die eindeutigste Abnahme (jeweils im Vergleich zum präoperativen Wert), mit einem Abfall der Konzentration um 0,32 mg/l bei einer Alphawahrscheinlichkeit von $p=0,000$ auf einen Wert von 1,86 mg/l , 24 Stunden postoperativ zu verzeichnen war. 48h postoperativ betrug der Mittelwert dann 1,98mg/l, 72h postoperativ 2,04 mg/l. Diesbezüglich zeigte sich im Verlauf eine Annäherung an den Ausgangswert.

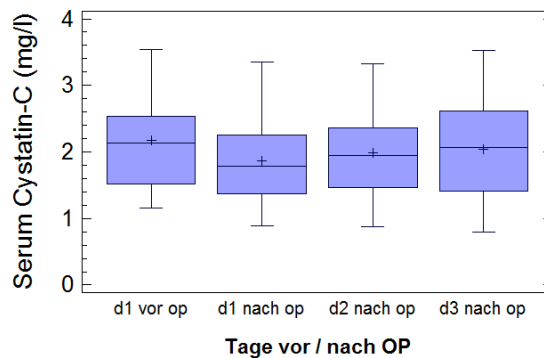


Abb. 4: Serum - Cystatin C Verlauf nach Laparoskopie

4.2.2 Klinik

Tab. 10: Glomeruläre Filtrationsraten

Filtrationsleistung	N	MW/p	24h präop	24h postop	48h postop	72h postop	MW [24h-72h]
<i>GFR</i>							
-Kreatinin (ml/min/1,73m ²)	29	MW	55,39	60,17	57,98	54,90	57,69
	29	<i>p</i> <0,05	-	<i>0,020</i>	0,239	0,793	0,139
-Cystatin-C (ml/min)	29	MW	33,97	42,19	38,51	37,63	39,44
	29	<i>p</i> <0,05	-	<i>0,000</i>	<i>0,004</i>	<i>0,021</i>	0,000

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“ gedruckt

Kreatininbasierte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Der präoperative Mittelwert (N=29) der kreatininbasierten GFR beträgt 55,39 ml/min/1,73m² [18,5; 118,1] postoperativ gemittelt [MW 24-72h] liegt er bei 57,69 ml/min/1,73m² [16,4; 117,5]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 10) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der kreatininbasierten GFR, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein diskreter Anstieg um 2,30 ml/min/1,73m² zu verzeichnen, welcher nicht signifikant war ($t_{28,2,5\%} = -1,522$, $p = 0,139$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten waren lediglich der Mittelwertanstieg auf 60,17 ml/min/1,73m², 24h postoperativ, signifikant [$p = 0,020$]. Im weiteren postoperativen Verlauf kam es zu keinen signifikanten (Median- und Mittelwert betreffenden) Alterationen der kreatininbasierten - GFR (siehe auch Tab. 10 und Abb.5).

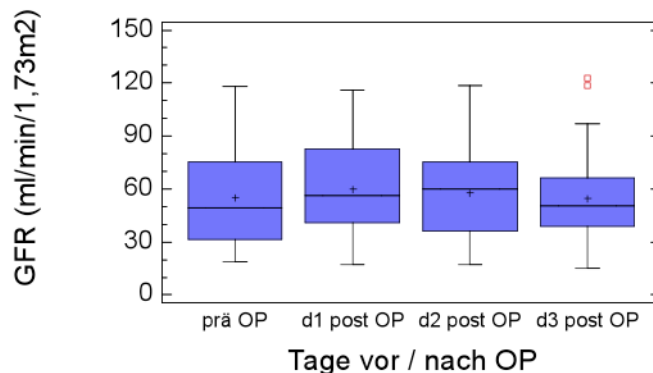


Abb. 5: GFR (Kreatinin basiert) - Verlauf nach Laparoskopie

Cystatin-C basierte Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Der präoperative Mittelwert (N=29) der Cystatin-C basierten GFR beträgt 33,97 ml/min [15,7; 64,1] postoperativ gemittelt liegt er bei 39,44 ml/min [17,33; 94,67]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 10)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Cystatin-C basierten GFR, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 24h-72h] ein Anstieg um 5,47 ml/min zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -4,177$, $p = 0,000$). Diese signifikante Zunahme der Cystatin-C basierten GFR ist zu jedem einzelnen postoperativen Messzeitpunkt nachzuvollziehen, wobei die eindeutigste Zunahme (jeweils im Vergleich zum präoperativen Wert), mit einem Anstieg der GFR um 8,21 ml/min bei einer Alphawahrscheinlichkeit von $p = 0,000$ auf einen Wert von 42,19 ml/min, 24 Stunden postoperativ zu verzeichnen war. 48h postoperativ betrug der Mittelwert dann 38,51

ml/min, 72h postoperativ 37,63 ml/min. Diesbezüglich zeigte sich im Verlauf eine Annäherung an den Ausgangswert, welche sich auch in einem abnehmenden Signifikanzniveau [48h $p= 0,004$; 72h $p= 0,021$] niederspiegelt.

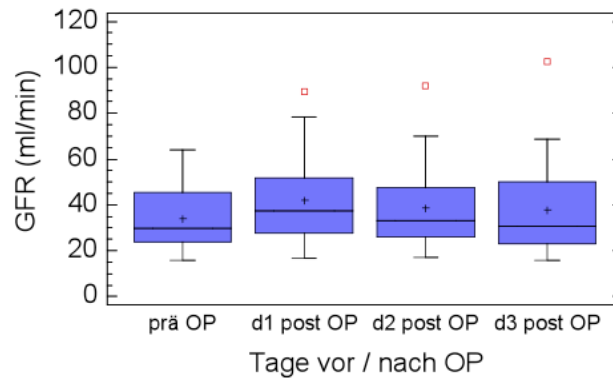


Abb. 6: GFR (Cystatin-C basiert) - Verlauf nach Laparoskopie

Tab. 11: Filtrationsleistung

Filtrationsleistung	N	MW/p	24h präop	24h postop
Harnvolumen (ml/24h)	26	MW	2425,00	2817,31
	26	$p<0,05$	-	<i>0,047</i>
Quotient E / A	25	MW	1,02	1,23
	25	$p<0,05$	-	<i>0,008</i>

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“ gedruckt

Harnvolumen (ml/24h)

Der 24h vor dem laparoskopischen Eingriff gemessene Mittelwert (N=26) des Harnvolumens in ml/24h beträgt 2425 ml [1000; 4300] 24h postoperativ liegt er bei 2817,31 ml [1750; 4900]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 11)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich des Harnvolumens (ml/24h), war somit ein signifikanter Mittelwertanstieg um 392,31 ml zu verzeichnen ($t_{25,2,5\%} = -2,088$, $p= 0,047$). Abb. 7, s. 31 gibt den Verlauf graphisch wieder.

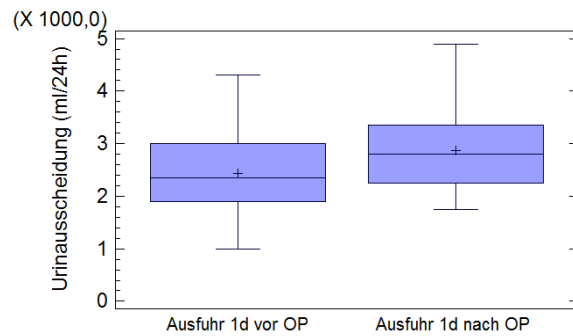


Abb. 7: Harnvolumen (ml/24h)- vor bzw. nach Laparoskopie

Quotient Einfuhr / Ausfuhr

Der 24h vor dem laparoskopischen Eingriff gemessene Mittelwert (N=25) des Quotienten Einfuhr/Ausfuhr beträgt 1,02 [0,56; 1,51] 24h postoperativ liegt er bei 1,23 [0,56; 2,13]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 11)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich des des Quotienten Einfuhr/Ausfuhr, war somit ein signifikanter Mittelwertanstieg um 0,21 zu verzeichnen ($t_{24,2,5\%} = -2,885$, $p = 0,008$). Abb. 8 gibt den Verlauf graphisch wieder.

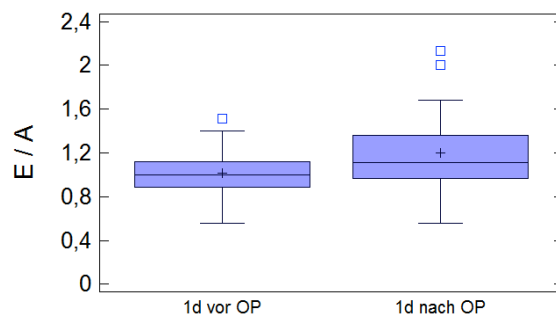


Abb. 8: Quotient E/A - vor bzw. nach Laparoskopie

Kreatininkonzentration im Urin

Tab. 17: Urinkonzentration

Urin-konzentration	N	MW/p	-48h	0h	4h	8h	12h	16h	20h	24h	48h	MW [0h-48h]
Urin-Kreatinin (mmol/l)	29	MW	6,78	5,76	5,88	4,48	4,79	5,83	6,69	6,67	6,24	5,79
	29	p<0,05	-	0,124	0,304	0,007	0,010	0,179	0,923	0,916	0,432	0,112

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“ gedruckt.

Urin-Kreatinin

Der präoperative Mittelwert (N=29) der Kreatininkonzentration im Urin beträgt 6,78 mmol/l, [1,3; 15,3] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 5,79 mmol/l [3,08; 12,27]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 17) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der *Urin-Kreatinin* Konzentration, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] eine Abnahme um 0,99 mg/l zu verzeichnen, welche nicht signifikant war ($t_{28,2,5\%} = 1,642$, $p = 0,112$ (s.a. Abb. 27).

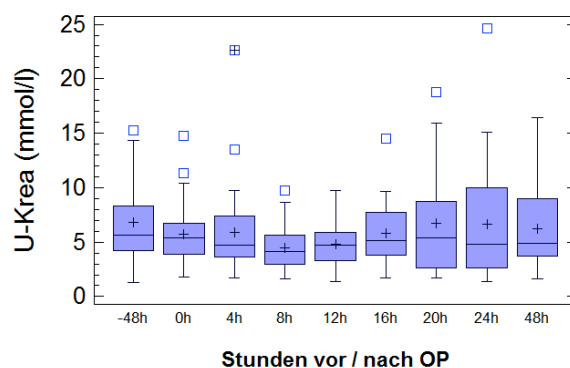


Abb. 27: Urin-Kreatinin – Verlauf nach Laparoskopie

4.3 Organspezifische Parameter (Die Organintegrität des Nierentransplantates)

Tab. 12: Organspezifische Parameter (Überblick)

Organspez. Parameter	N	MW/p	- 48h	0h	4h	8h	12h	16h	20h	24h	48h	MW [0h- 48h]
<i>Glomeruläre Integrität</i>												
IgG	29	MW	7,42	13,30	10,80	11,20	8,49	8,99	9,82	12,6	12,10	10,92
	29	p<0,0	-	0,030	0,035	0,360	0,390	0,225	0,215	0,063	0,108	0,052
Albumin	27	MW	39,51	79,25	55,92	56,68	42,36	38,94	48,6	46,41	57	53,15
	27	p<0,0	-	0,069	0,144	0,463	0,739	0,941	0,489	0,524	0,248	0,210
Transferrin	27	MW	2,727	4	3,33	3,48	2,77	2,67	2,79	3,1	3,53	3,21
	27	p<0,0	-	0,113	0,194	0,453	0,889	0,847	0,879	0,340	0,229	0,229
<i>Tubuläre Integrität</i>												
<i>-Urin Proteine</i>												
Rb-Protein	29	MW	4,11	5,12	7,86	7,75	11,4	11,78	10,6	12,2	7,79	9,29
	29	p<0,0	-	0,427	0,008	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001	0,014	0,000
β ₂ -Mikroglobulin	28	MW	3,87	4,91	8,84	9,32	11,54	11,78	10,61	10,58	10,13	9,71
	28	p<0,0	-	0,378	0,003	0,019	0,003	0,003	0,008	0,003	0,004	0,001
α ₁ -Mikroglobulin	28	MW	43,98	36,98	51,03	42,76	50,95	52,50	49,01	53,26	51,65	48,52
	28	p<0,0	-	0,277	0,348	0,844	0,233	0,148	0,542	0,286	0,396	0,428
<i>-Harnenzyme</i>												
AAP	24	MW	6,05	6,93	8,00	6,37	6,81	9,15	11,29	12,94	12,94	9,30
	24	p<0,0	-	0,356	0,208	0,831	0,505	0,037	0,015	0,019	0,001	0,019
AAP/Kreatinin	24	MW	1,07	1,42	1,51	1,47	1,52	1,85	2,23	2,38	2,36	1,84
	29	p<0,0	-	0,051	0,017	0,081	0,068	0,013	0,003	0,002	0,002	0,002
Lysozym	23	MW	0,447	0,71	1,46	1,43	2,82	1,96	1,53	1,89	2,38	1,77
	23	p<0,0	-	0,124	0,003	0,001	0,018	0,008	0,045	0,036	0,001	0,002
NAG	29	MW	5,29	8,02	7,69	4,59	4,37	4,94	5,98	6,64	8,35	6,35
	29	p<0,0	-	0,010	0,032	0,461	0,249	0,634	0,514	0,246	0,001	0,172

Anm.: P-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“, *Einheiten*: Immunglobulin G (IgG) (mg/l), Albumin (mg/l), Transferrin (mg/l), Rb-Protein (mg/l), β₂-Mikroglobulin (mg/l), α₁-Mikroglobulin (mg/l), AAP (U/l), AAP/Kreatinin (U/mmol/l), Lysozym (mg/l), NAG (U/l).

4.3.1 Glomeruläre Integrität / Funktion

Immunglobulin-G

Der präoperative Mittelwert des Immunglobulin-G (N=29) beträgt 7,42 mg/l [1,71; 33,2] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 10,92 mg/l [3,44; 51,94]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Urin- Immunglobulin-G Konzentration, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein (Median- und Mittelwert betreffender) Anstieg um 3,49 mg/l zu verzeichnen, welcher unterhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -2,029$, $p = 0,052$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten waren lediglich der unmittelbar postoperativ [0h] gemessene Anstieg des Mittelwertes auf 13,3 mg/l [$p=0,030$] und der Anstieg des 4h-Wertes auf 10,8 mg/l [$p=0,035$] signifikanter Natur. Die übrigen Konzentrationsänderungen des Immunglobulin-G im weiteren postoperativen Verlauf waren samt nicht signifikant. (siehe auch Tab. 12 und Abb. 9)

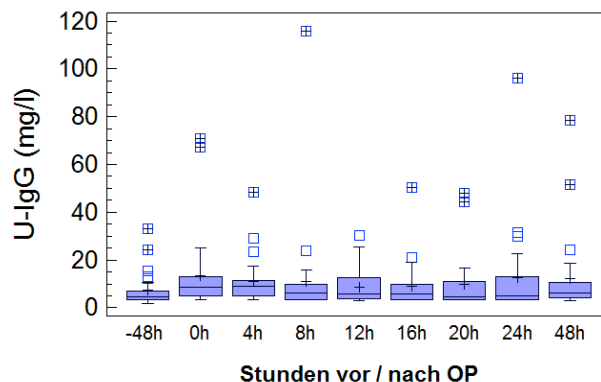


Abb. 9: Urin –Immunglobulin-G – Verlauf nach Laparoskopie

Albumin

Der präoperative Mittelwert (N=27) der Albuminkonzentration beträgt 39,51 mg/l [4,9; 161] postoperativ gemittelt liegt er bei 53,15 mg/l [9,4; 206,5]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Urin Albumin- Konzentration, war zu keinem Messzeitpunkt (d.h. weder im Vergleich des 24h präoperativen Wertes zu den jeweiligen postoperativen Werten (0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 48h) noch im Vergleich des präoperativen Wertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufs [MW 0h-48h], [$t_{26,2,5\%} = -1,284$, $p = 0,210$] ein eindeutiger (Median- und Mittelwert betreffender) signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

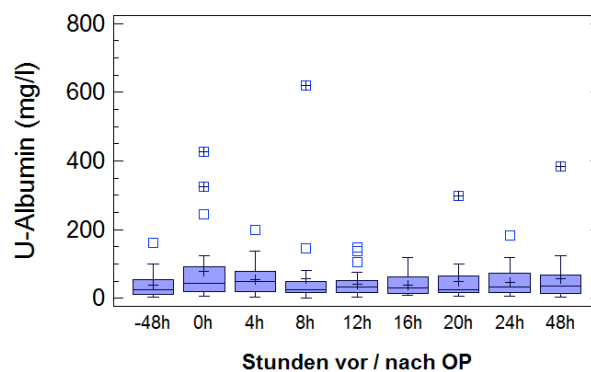


Abb. 10: Urin –Albumin – Verlauf nach Laparoskopie

Transferrin

Der präoperative Mittelwert (N=27) der Transferrinkonzentration beträgt 2,73 mg/l [2,1; 6,3] postoperativ gemittelt liegt er bei 3,21 mg/l [2,1; 9,2]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Urin Transferrin- Konzentration, war zu keinem Messzeitpunkt (d.h. weder im Vergleich des 24h präoperativen Wertes zu den jeweiligen postoperativen Werten (0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 48h) (siehe Tab. 13) noch im Vergleich des präoperativen Wertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufs [MW 0h-48h], [$t_{26,2,5\%} = -1,233$, $p = 0,229$] ein eindeutiger (Median- und Mittelwert betreffender) signifikanter Unterschied zu verzeichnen. (Abb. 11, S. 35)

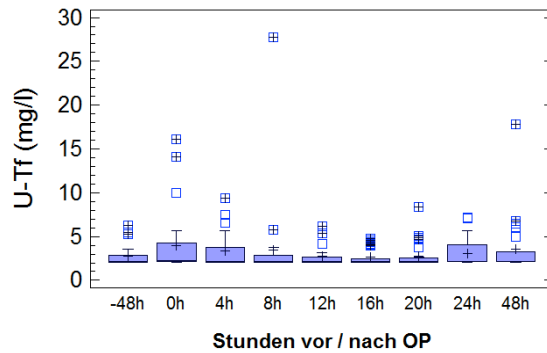


Abb. 11: Urin-Transferrin - Verlauf nach Laparoskopie

4.3.2 Tubuläre Integrität / Funktion

Retinolbindendes Protein

Der präoperative Mittelwert (N=29) des Retinolbindenden-Proteins beträgt 4,11 mg/l/l [1; 30,4] postoperativ gemittelt liegt er bei 9,29 mg/l [1; 33,97]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Konzentration des Retinolbindenden-Proteins, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein Anstieg um 5,18 mg/l zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -4,159$, $p = 0,000$). Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten lag lediglich der unmittelbar postoperativ [0h] gemessene Anstieg des Mittelwertes auf 5,12 mg/l noch unterhalb des Signifikanzniveaus [$p = 0,427$]. Die übrigen Anstiege der Konzentration des Retinolbindenden-Proteins im postoperativen Verlauf waren samt signifikant, wobei zwei Tage nach dem Eingriff ($t = 48h$, MW 7,79) wieder ein eindeutiger Trend der Normalisierung zu erkennen war. (siehe auch Tab. 12 und Abb. 12)

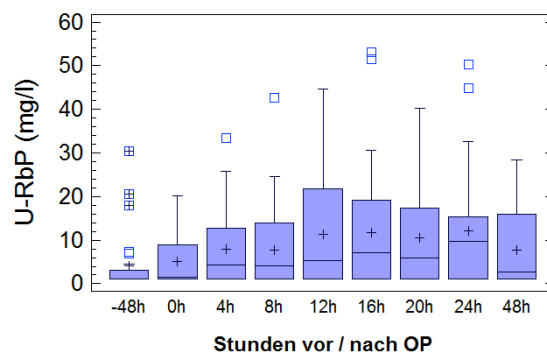


Abb. 12: Urin-Retinolbindendes Protein – Verlauf nach Laparoskopie

β_2 -Mikroglobulin

Der präoperative Mittelwert (N=28) des β_2 -Mikroglobulin beträgt 3,87 mg/l [0,17; 25,1] postoperativ gemittelt liegt er bei 9,72 mg/l [0,21; 34]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Konzentration des β_2 -Mikroglobulin war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein (Median- und Mittelwert betreffender) Anstieg um 5,85 mg/l zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{27,2,5\%} = -3,736$, $p = 0,001$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten lag lediglich der unmittelbar postoperativ [0h] gemessene Anstieg des Mittelwertes auf 4,92 mg/l unterhalb des Signifikanzniveaus [$p=0,378$]. Die übrigen Anstiege der Konzentration des β_2 -Mikroglobulin im postoperativen Verlauf waren samt signifikant. (siehe Tab. 12) Die beschriebenen Änderungen sind graphisch in folgender Abbildung nachzuvollziehen.

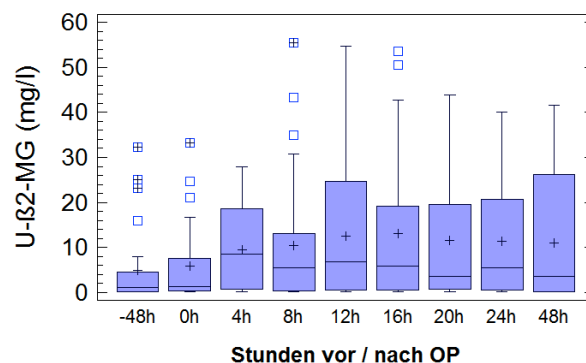
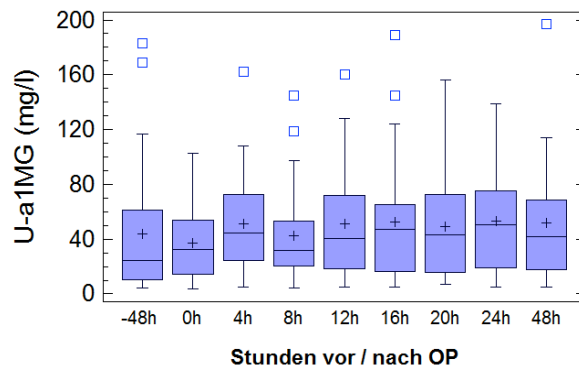


Abb. 13: Urin - β_2 -Mikroglobulin – Verlauf nach Laparoskopie

α_1 -Mikroglobulin

Der präoperative Mittelwert (N=28) des α_1 -Mikroglobulin beträgt 43,99 mg/l [4; 183] postoperativ gemittelt liegt er bei 48,52 mg/l [5,08; 120,53]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der α_1 -Mikroglobulin- Konzentration, war somit ein diskreter diesen Mittelwert [MW 0h-48h] betreffender Anstieg um 4,56 mg/l zu verzeichnen. Es war jedoch zu keinem Messzeitpunkt (d.h. weder im Vergleich des 24h präoperativen Wertes zu den jeweiligen postoperativen Werten (0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 48h) (siehe Tab. 12) noch im Vergleich des präoperativen Wertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h], [$t_{27,2,5\%} = -0,804$, $p = 0,428$] ein eindeutiger (Median- und Mittelwert betreffender) signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Abb. 14: Urin- α_1 -Mikroglobulin – Verlauf nach Laparoskopie

Alaninaminopeptidase

Der präoperative Mittelwert (N=24) der Alaninaminopeptidase beträgt 6,05 U/l [1,4;18,4] postoperativ gemittelt liegt er bei 9,30 U/l [1,98; 19,51]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Konzentration der Alaninaminopeptidase war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein Anstieg um 3,25 U/l zu verzeichnen, welcher signifikant war. ($t_{23,2,5\%} = -2,522$, $p = 0,019$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten war zu beobachten dass der Konzentrationsanstieg in der ersten postoperativen Hälfte [0h-12h] noch diskret und nicht signifikant war. Erst im weiteren Verlauf [16-48h] war ein deutlicher Anstieg der Mittelwerte zu verzeichnen welche samt signifikant waren. Der beschriebene Verlauf lässt sich an nachfolgender Grafik nachvollziehen.

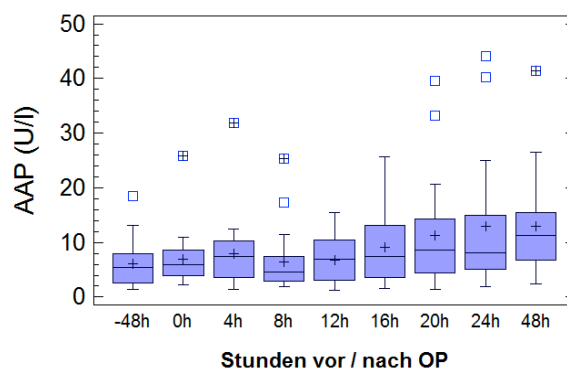


Abb. 15: Urin - Alaninaminopeptidase – Verlauf nach Laparoskopie

Alaninaminopeptidase/Kreatinin

Der präoperative Mittelwert (N=29) des Verhältnisses AAP/Kreatinin beträgt 1,07 U/mmol/l [0,33; 3,39] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 1,84 U/mmol/l [0,4; 6,47]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich des Verhältnisses AAP/Kreatinin war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein Anstieg um 0,77 U/mmol/l zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -3,487$, $p = 0,002$). Abb. 16 gibt den Verlauf graphisch wieder.

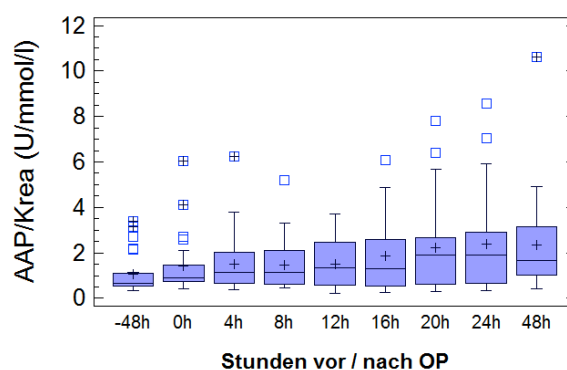


Abb. 16: Urin - AAP/Kreatinin – Verlauf nach Laparoskopie

Lysozym

Der präoperative Mittelwert (N=23) des Lysozym im Urin beträgt 0,45 mg/l [0; 3,3] postoperativ gemittelt liegt er bei 1,78 mg/l [0,2; 7,85]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Konzentration des Lysozyms war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein (Median- und Mittelwert betreffender) Anstieg um 1,33mg/l zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{22,2,5\%} = -3,605$, $p = 0,002$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten lag lediglich der unmittelbar postoperativ [0h] gemessene Anstieg des Mittelwertes auf 0,71 mg/l unterhalb des Signifikanzniveaus [$p=0,124$]. Die übrigen Anstiege der Konzentration des Lysozym im postoperativen Verlauf waren samt signifikant, wobei der Mittelwertanstieg bei 48h auf 2,38 mg/l mit einer Alphasignifikanz von $p=0,001$ die stärkste Signifikanz aufwies. (siehe Tab. 12 und Abb. 17)

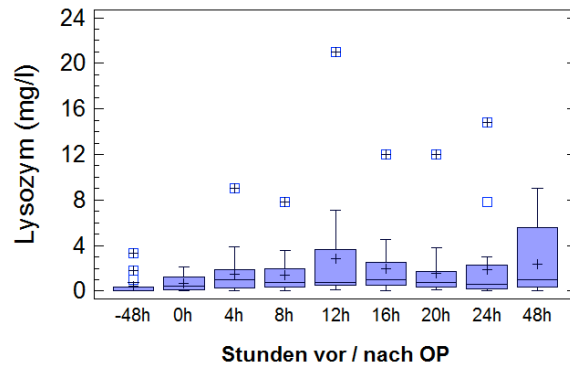
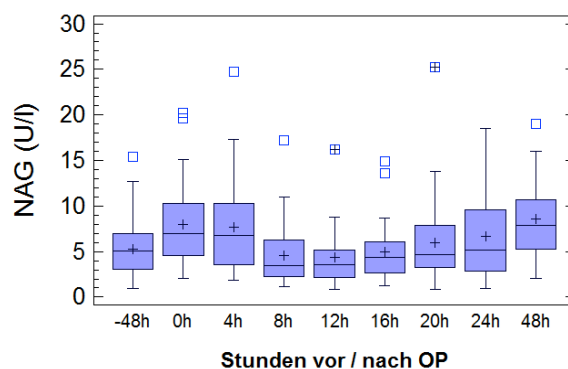


Abb. 17: Urin-Lysozym – Verlauf nach Laparoskopie

β -D-Acetyl-Glucosaminidase (NAG)

Der präoperative Mittelwert (N=29) der β -D-Acetyl-Glucosaminidase im Urin beträgt 5,29 U/l [0,9; 15,4] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 6,35 U/l [2,04; 13,11]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 12) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Urin- β -D-Acetyl-Glucosaminidase Konzentration, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein diskreter Anstieg um 1,07 U/l zu verzeichnen, welcher jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -1,400$, $p = 0,172$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten waren zum einen der unmittelbar postoperativ [0h] gemessene Anstieg des Mittelwertes auf 8,02 U/l [$p=0,010$] und der Anstieg des 4h-Wertes auf 7,69 U/l [$p=0,032$] signifikant. Nach einer Normalisierung der NAG-Konzentration im folgenden Verlauf [8-24 Stunden postoperativ] (siehe Tab. 13), war 48 Stunden nach dem Eingriff ein erneuter Mittelwertanstieg auf 8,35 U/l zu verzeichnen, welcher signifikant war.

Abb. 18: Urin - β -D-Acetyl-Glucosaminidase– Verlauf nach Laparoskopie

4.4 Immunspezifische Parameter

4.4.1 Der Einfluss auf die lokale immunologische Situation

Tab. 13: Urin-Interleukine

Urin-iL	N	MW/p	- 48h	0h	4h	8h	12h	16h	20h	24h	48h	MW [0h-48h]
Urin-IL 6	29	MW	10,17	13,48	16,37	23,12	17,42	14,01	19,01	13,87	18,56	16,9791
	29	p<0,05	-	0,154	0,073	0,178	0,086	0,210	0,009	0,079	0,045	0,025
Urin-IL 8	29	MW	46,69	55,55	51,62	39,86	65,55	75,14	118,52	80,17	45,93	66,5431
	29	p<0,05	-	0,640	0,775	0,674	0,347	0,155	0,000	0,108	0,963	0,215
Urin-IL-2-R	28	MW	377,84	309,98	332,6	310,82	332,59	380,11	401,83	416,77	533,46	377,2710
	28	p<0,05	-	0,056	0,131	0,092	0,165	0,401	0,600	0,753	0,002	0,984

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“; Urin-iL= Urininterleukine; Einheiten: Urin-IL 6 (pg/ml), Urin-IL 8 (pg/ml), Urin-IL-2-R (U/ml).

Urin-Interleukin 6

Der präoperative Mittelwert (n=29) des Urin-Interleukin 6 beträgt 10,17 pg/ml [2; 70,3] postoperativ gemittelt liegt er bei 16,98 pg/ml [2,21; 83,38]. (siehe Tab. 8 u. Tab.13)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Konzentration des Urin-Interleukin 6, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein Anstieg um 6,81 pg/ml zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -2,361$, $p = 0,025$).

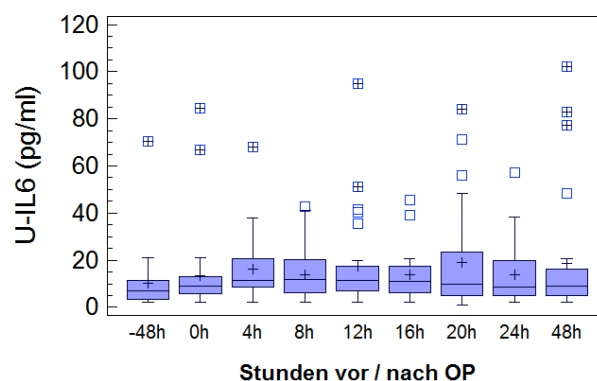


Abb. 19: Urin-Interleukin-6-Verlauf nach Laparoskopie

Urin-Interleukin 8

Der präoperative Mittelwert (n=29) der Urin-Interleukin-8 - Konzentration beträgt 46,69 pg/ml [2; 472] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 66,54 pg/ml [19,13; 189,25]. (siehe Tab. 8 u. Tab.13) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Urin-Interleukin-8 - Konzentration, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein Anstieg um 19,85 pg/ml zu verzeichnen, welcher jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -1,268$, $p = 0,215$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten war lediglich der 20h Wert mit einem Mittelwertanstieg auf 118,52 pg/ml signifikant [$p=0,000$]. Alle anderen Mittelwertänderungen des Interleukin-8 im postoperativen Verlauf lagen, analog zu dem gemittelten Wert, unterhalb des Signifikanzniveaus.

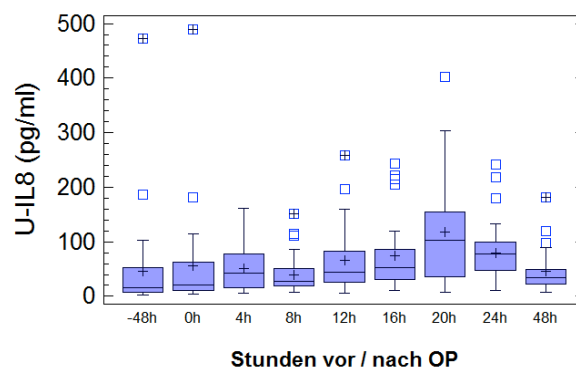


Abb. 20: Urin-Interleukin 8 – Verlauf nach Laparoskopie

Urin-Interleukin-2-Rezeptor

Der präoperative Mittelwert (N=28) der Interleukin-2-Rezeptor- Konzentration im Urin beträgt 377,84 U/ml [71,5; 918] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 377,27 U/ml [111,65; 108,5]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 13) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Urin- Interleukin – 2 - Rezeptor - Konzentration, war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] eine marginale Abnahme um 0,57 U/ml zu verzeichnen, welche jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{27,2,5\%} = 0,020$, $p = 0,984$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten war lediglich der 48h Wert mit einem Mittelwertanstieg auf 533,46 U/ml signifikant [$p=0,002$]. Alle anderen Mittelwertänderungen des Interleukin-2-Rezeptor im postoperativen Verlauf lagen, analog zu dem gemittelten Wert, unterhalb des Signifikanzniveaus. (siehe auch Tab. 13 und Abb 21, S. 42)

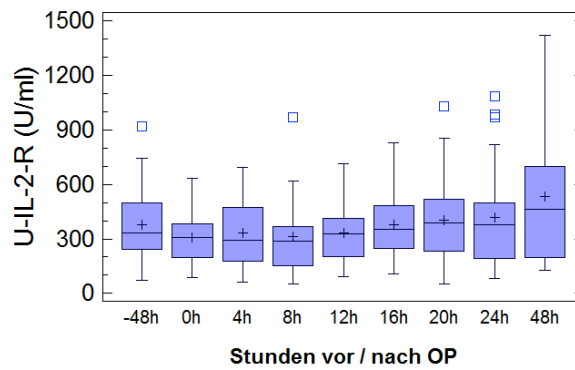


Abb. 21: Urin-Interleukin-2-Rezeptor – Verlauf nach Laparoskopie

4.4.2 Der Granulozytenmarker MPO und die akute-Phase Proteine als Marker auf lokaler / systemischer Ebene

Tab. 14: Akute Phase Proteine

Akute Phase Proteine	N	MW/p	- 48h	0h	4h	8h	12h	16h	20h	24h	48h	MW [0h-48h]
CRP (Urin)	29	MW	0,16	0,16	0,17	0,16	0,16	0,17	0,16	0,18	0,17	0,17
	29	p<0,05	-	0,057	0,161	0,057	0,057	0,125	0,031	0,241	0,124	0,015
α_2 -Makroglobulin	29	MW	2,47	2,73	2,47	2,68	2,47	2,47	2,60	2,51	2,63	2,57
	29	p<0,05	-	0,326	**	0,326	**	**	0,309	0,214	0,17	0,130

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“ gedruckt, ** zu den Zeitpunkten 4h, 12h und 16h keine Differenz zum präoperativen Wert; Einheiten: CRP (Urin) (mg/l), α_2 -Makroglobulin (mg/l).

C-reaktives Protein (Urin)

Der 24h präoperativ gemessene Mittelwert (N=29) des C-reaktiven Proteins im Urin beträgt 0,16 mg/l [0,15; 0,17] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 0,17 mg/l [0,15; 0,2]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 14)

Im Prä- zum postoperativen Vergleich bezüglich des C-reaktiven Proteins im Urin war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein schwacher aber signifikanter Mittelwertanstieg um 0,0049 mg/l zu verzeichnen ($t_{28,2,5\%} = -2,593$, $p = 0,015$).

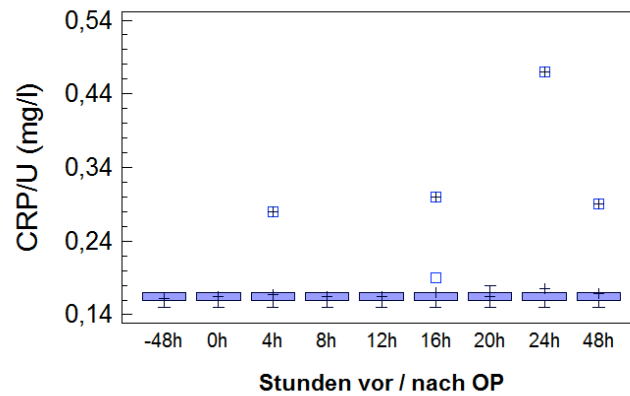
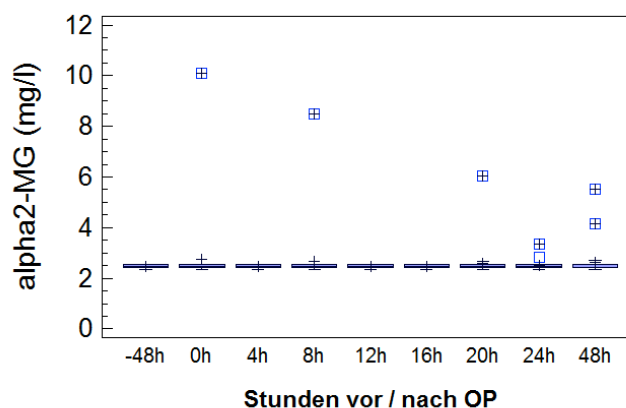


Abb. 22: C-reaktives Protein im Urin – Verlauf nach Laparoskopie

α_2 -Makroglobulin

Der präoperative Mittelwert (N=29) des Urin - α_2 -Makroglobulin beträgt 2,47 mg/l [2,33; 2,56] postoperativ gemittelt liegt er bei 2,57 mg/l [2,33; 4,04]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 14)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der α_2 -Makroglobulin - Konzentration, war somit ein diskreter diesen Mittelwert [MW 0h-48h] betreffender Anstieg um 0,1mg/l zu verzeichnen. Es war jedoch zu keinem Messzeitpunkt (d.h. weder im Vergleich des 24h präoperativen Wertes zu den jeweiligen postoperativen Werten (0h, 4h, 8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 48h) (siehe Tab. 15) noch im Vergleich des präoperativen Wertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufs [MW 0h-48h], [$t_{28,2,5\%} = -1,560$, $p = 0,130$] ein eindeutiger (Median- und Mittelwert betreffender) signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Abbildung 23 gibt den Verlauf graphisch wieder.

Abb. 23: Urin - α_2 -Makroglobulin – Verlauf nach Laparoskopie

Tab. 15: Granulozytenmarker

Granulozytenmarker	N	MW/p	- 48h	0h	4h	8h	12h	16h	20h	24h	48h	MW [0h-48h]
Myeloperoxidase	29	MW	10,62	23,66	12,17	10,21	21,34	29,07	51,07	52,21	33,55	29,16
	29	p<0,05	-	0,004	0,657	0,864	0,010	0,000	0,002	0,000	0,027	0,000

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“; *Einheit*: Myeloperoxidase (µg/l).

Myeloperoxidase

Der präoperative Mittelwert (N=29) der im Urin bestimmten Myeloperoxidase beträgt 10,62 µg/l [0; 31] postoperativ gemittelt [MW 0h-48h] liegt er bei 29,16 µg/l [2,5; 65,88]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 15)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich der Konzentration der Myeloperoxidase war somit im Vergleich des präoperativen Mittelwertes zum Mittelwert des postoperativen Verlaufes [MW 0h-48h] ein Anstieg um 18,54 µg/l zu verzeichnen, welcher oberhalb des Signifikanzniveaus lag ($t_{28,2,5\%} = -4,937$, $p = 0,000$).

Im Vergleich des Ausgangswertes zu den einzelnen postoperativen Werten ist folgendes zu sagen: Initial postoperativ [0h] kam es zu einem signifikanten Anstieg des Mittelwertes auf 23,66 µg/l. Im weiteren Verlauf [4-8h] kam es dann zu einer Annäherung der Konzentrationen zu Gunsten des Ausgangswertes [4h: 12,17 µg/l, $p = 0,657$; 8h: 10,21 µg/l, $p = 0,864$], um dann wieder im postoperativen Fenster von 12-48h, im Vergleich zum Ausgangswert, signifikant anzusteigen. Am deutlichsten war der Anstieg im Zeitraum 20-24h postoperativ, mit Anstiegen bis zu 52,21 µg/l [$p = 0,000$] (siehe auch Tab. 15 und Abb. 24)

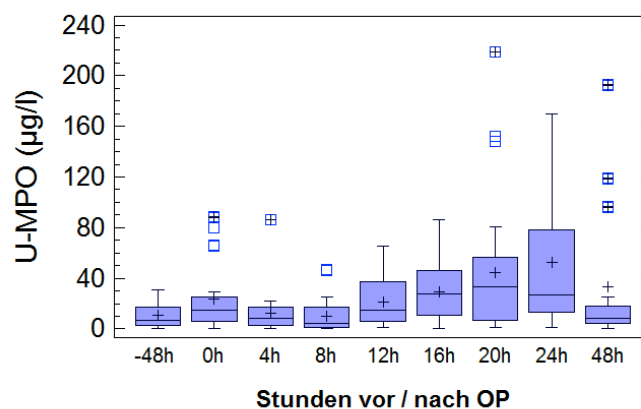


Abb. 24: Urin - Myeloperoxidase – Verlauf nach Laparoskopie

4.4.3 Die systemische immunologische Antwort auf das laparoskopische Akzesstrauma

Tab. 16: Systemische immunologische Antwort

Seruminterleukine	N	MW / p	24h präoperativ	24h postoperativ
Serum-IL-2-Rezeptor (U/ml)	17	MW	588,82	629,88
	17	p<0,05	-	0,383
Serum-Interleukin 6 (pg/ml)	17	MW	5,30	24,59
	17	p<0,05	-	0,003

Anm.: p-Werte oberhalb des Signifikanzniveaus „kursiv“ gedruckt.

Serum-Interleukin-2-Rezeptor

Der 24h präoperative Mittelwert (N=17) des Interleukin-2-Rezeptors im Serum beträgt 588,82 U/ml [209; 1295], 24h postoperativ liegt er bei 629,88 U/ml [111,65; 810,5]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 16) Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich des Interleukin-2-Rezeptors war somit im Vergleich des Mittelwertes 24h vor dem laparoskopischen Eingriff zum 24h postoperativen Mittelwert ein diskreter Anstieg um 41,06 U/ml zu verzeichnen, welcher nicht signifikant war ($t_{16,2,5\%} = -0,897$, $p = 0,383$). (siehe auch Abb. 25)

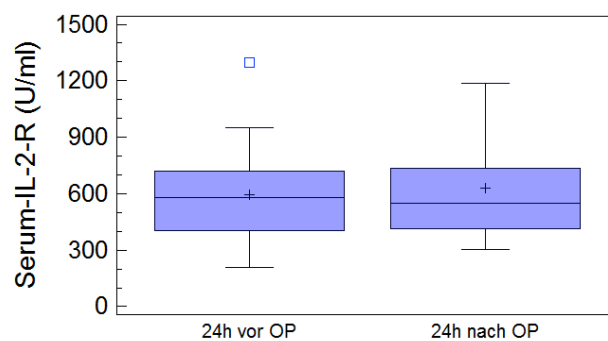


Abb. 25: Serum-Interleukin-2-Rezeptor - vor bzw. nach Laparoskopie

Serum-Interleukin 6

Der 24h vor dem laparoskopischen Eingriff gemessene Mittelwert (N=17) des Interleukin 6 im Serum beträgt 5,3 pg/ml [4,9; 9,2] 24h postoperativ liegt er bei 24,59 pg/ml [4,9; 79,8]. (siehe Tab. 8 u. Tab. 16)

Im Prä- zum Postoperativen Vergleich bezüglich des Serum-Interleukin 6), war ein signifikanter Mittelwertanstieg um 19,29 pg/ml zu verzeichnen ($t_{16,2,5\%} = -3,522$, $p = 0,003$). Abb. 26 (S. 46) gibt den beschriebenen Verlauf graphisch wieder.

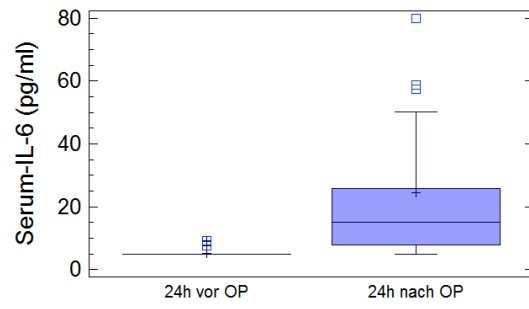


Abb. 26: Serum-Interleukin 6 - vor bzw. nach Laparoskopie

5. Diskussion

Die Laparoskopie ist heutzutage aus dem urologischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Ihre Vorteile im Sinne einer minimal invasiven Chirurgie sind allseits anerkannt. [4, 7, 68-75] So sind jedoch durch das intraoperativ künstlich geschaffene Pneumoperitoneum physiologische Konsequenzen möglich.

Der Einfluss laparoskopischer Techniken in diesem Zusammenhang auf die renale Physiologie ist bewiesen. Genuine Nieren können diesbetreffend in der Insufflationsphase (Etablierung des Pneumoperitoneums) mit einer verminderten Urinausscheidung bis hin zur Anurie, einer verminderten GFR, über Alterationen im Hormonhaushalt im Sinne eines erhöhten Renin-, ADH und Aldosteron- Spiegels, und einer verminderten Natrium Exkretion (tierexperimentell und klinisch verifiziert) reagieren. Die Genese dieser passageren und auch histopathologisch anscheinend unrelevanten Funktionsstörung ist multifaktoriell, wobei der erhöhte intraabdominelle Druck weniger eine ureterale Obstruktion verursacht, vielmehr ist eine assoziierte reno-vaskuläre und reno- parenchymale Kompression dafür verantwortlich. [13- 26]

Nach unserem heutigen Kenntnisstand gibt es jedoch erst eine Arbeit, von Fornara et al., welche sich vor diesem Hintergrund der Problematik im Hinblick auf den Einfluss eines laparoskopischen Eingriffes auf ein Nierentransplantat genähert hat. Gerade die möglichen Gefahren für einen nierentransplantierten Patienten, bedingt durch eine offene operative Revision (perioperative Gefährdung des Transplantates (Verletzung, Perfusionsstörung), die systemische Reaktion mit Immunaktivierung, Wundinfektion, Drugmonitoring), welche bei offener Revision ausgeprägter sein können, macht die Möglichkeit der Minimalinvasivität besonders für dieses Patientenkollektiv so interessant, und impliziert einmal mehr die Bedeutsamkeit einer Evaluation auf diesem Gebiet. Augenmerk wurde in diesem Zusammenhang sowohl auf die prä-, peri- und postoperative Urinausscheidung, als auch u.a. den Serum Kreatininspiegel im prä- und postoperativen Verlauf gelegt. [3]

Da die Transplantatniere eine andere Lage (Fossa iliaca) als die native Niere aufweist, eine Blutversorgung hat (Iliacalgefäße, werden bekanntermaßen während des Pneumoperitoneums komprimiert [21]) die von der nativen Niere abweicht und generell vulnerabler ist, könnten sich die Wirkungen des erhöhten intraabdominalen Druckes im kleinen Becken anders auswirken als im Retroperitonealraum der nativen Nieren. Auch die Denervierung des Nierentransplantates könnte ein Grund dafür sein, dass die Transplantatniere anders als die native Niere durch das geschaffene Pneumoperitoneum beeinflusst wird. Wichtig war uns vor diesem Hintergrund ein

möglichst präzises Monitoring auf möglichst verschiedensten Ebenen zu erstellen, um Aussagen darüber treffen zu können inwiefern die Laparoskopie auch bei Patienten mit Nierentransplantat als sichere operative Alternative angesehen werden kann, um auch dieser Patientengruppe die Vorzüge der minimal invasiven Technik angedeihen lassen zu können, mit der bestmöglichen Gewissheit das Transplantat nicht zu gefährden.

Die Arbeit legt vor diesem Hintergrund ihr Hauptaugenmerk auf ein intensives Monitoring des Nierentransplantates, nach entsprechendem laparoskopischen Eingriff, und zwar auf verschiedensten Ebenen. Es ging somit nicht um unmittelbar intraoperativ festzustellene Sensationen sondern vielmehr um einen hieraus etwaig entstehenden, früh festzustellenden, Einfluss bzw. eine Beeinträchtigung auf die Transplantatniere in Folge des Eingriffs. Hier ist nicht zuletzt eine etwaige hypoxie- bzw. traumabedingte Rejektion zu nennen.

Die in diesem Zusammenhang gewählten Parameter sind anerkannte Marker der Nierenfunktion bzw. Beeinträchtigung der Organintegrität oder aber auch auf immunologischer Ebene. So können z.B. entsprechende Protein- bzw. Interleukinmuster z.B. auf eine akute Rejektion hinweisen. Diese Parameter wurden in unserer Arbeit jedoch erstmalig im Sinne eines Nierenmonitorings im Rahmen des Eingangs erwähnten Problemfeldes der Laparoskopie und der renalen Physiologie verwendet. Vor diesem Hintergrund dürfte sich ein äußerst detailliertes Bild der postoperativen Nierenfunktion bzw. einer etwaigen Beeinflussung der renalen Physiologie, Integrität und Immunologie darbieten, welches eine deutliche Erweiterung des aktuellen Kenntnisstandes haben könnte.

5.1 Beeinflussung der Funktion der Transplantatniere

Zur Objektivierung der Nierenfunktion wählten wir die etablierten biochemischen Marker der glomerulären Filtration, das Kreatinin und das Cystatin-C. Im Rahmen der Beobachtung der Filtrationsleistung diente zum einen die Urinausscheidung (ml/24h) und zum anderen die Kreatinin - bzw. die Cystatin-C – basierte glomeruläre Filtrationsrate (GFR).

Der postoperative Kreatininspiegel bei unserem Patientengut blieb zu jedem Meßzeitpunkt stabil. Auch kam es zu keinem Meßzeitpunkt zu einer signifikanten Änderung im prä- zum postoperativen Vergleich der Serum Kreatinin Konzentrationen. Diesbezüglich deckt sich unser Ergebnis mit dem Großteil der einschlägigen Arbeiten auf dem Gebiet der Funktionsanalyse der nativen Niere nach laparoskopischem Eingriff. Auch hier kam es analog zu unseren Funden zu keiner signifikanten Alteration des Kreatininspiegels im postoperativen Verlauf bzw. zu signifikanten Schwankungen

im Vergleich zum präoperativ gewonnenen Wert. [13, 18, 20, 24, 25, 54, 56] Kirsch et al. verzeichnete einen Anstieg des Kreatininspiegels, welcher sich jedoch bereits in der dritten postoperativen Stunde wieder normalisierte. [18] Auch bestärken unsere Ergebnisse diesbezüglich die Arbeit von Fornara et al. 1997, welche bei Nierentransplantatpatienten, ebenfalls einen stabilen postoperativen Kreatininspiegel nach laparoskopischer Intervention festhalten konnte. [3] Hier kam es bei einer Subgruppe von Patienten (Nephrektomie, Lymphozelenfensterung) sogar zu einer passageren Verbesserung des Kreatininwertes. Analog zu diesen Resultaten zeigte sich bei unserem Patientengut ebenfalls ein diskreter Abfall des Serum Kreatin-Spiegels 24 Stunden postoperativ, welcher jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus lag.

Das Cystatin-C als zweiter biochemischer Marker der Nierenfunktion reagierte in diesem Zusammenhang sensibler. Hier kam es zu einer leichten aber statistisch eindeutigen ($p < 0,0001$) Abnahme der postoperativ gewonnenen Werte im Vergleich zum Ausgangswert, wobei diese Abnahme 24 Stunden postoperativ am eindeutigsten war. Diesbezüglich ist eine gewisse Korrelation zu dem „24-Stunden Wert“ des Kreatinin zu verzeichnen. (s.o.) Eine etwaige Verbesserung der Nierentransplantatfunktion, im Zuge des operativen Eingriffes, scheint sich besonders innerhalb dieses postoperativen Fensters zu etablieren. Das dennoch so „eindeutige“ Signifikanzniveau lässt sich dadurch erklären dass die Varianz des Cystatin C Wertes sehr gering ist. In diesem Fall reichten geringe Änderungen aus um hohe Signifikanzmaße zu ergeben. Ein weiterer Hinweis dafür, dass der Cystatin C Wert sich sogar verbessert hat, aber weitestgehend ebenfalls sehr stabil geblieben ist. Der Abfall des Cystatin-C Spiegels wiederum geht konform mit der Besserung des Kreatininspiegels in der Studie durch Fornara et al. 1997 bei Nierentransplantatpatienten nach Nephrektomie bzw. Lymphozelenfensterung [3]. 28 unserer 29 Patienten unterzogen sich ebenfalls diesen Eingriffen (11 Lymphozelenfensterungen, 17 Nephrektomie, uni- bzw. bilateral) sodass diesbezüglich die Ergebnisse vergleichbar sind bzw. die damaligen Funde untermauert wurden.

Im Rahmen der „klinischen“- Funktionsanalyse nach laparoskopischem Eingriff ergaben sich folgende Resultate. Bezüglich des produzierten Urinvolumens (ml/24h) unseres Patientenkollektivs, war mit ca. 400ml im Schnitt eine signifikante Zunahme am ersten postoperativen Tag im Vergleich zum präoperativ ermittelten Volumen zu verzeichnen. Die Arbeitsgruppen um Razvi et al, Nishio et al. und Perez et al. kamen im Rahmen der Funktionsanalyse nach laparoskopischem Eingriff bei Patienten ohne Nierentransplantat zu vergleichbaren Ergebnissen. Auch hier kam es, verglichen mit dem Ausgangswert, zu einer Zunahme des Urinvolumens im postoperativen Verlauf.

[14, 20, 87] In diesem Zusammenhang verzeichnete auch Fornara et al. in seiner Studie „Laparoscopy in renal transplant patients“ eine postoperativ stabile bzw. gestiegene Urinproduktion [3]. Somit gilt es also festzuhalten, dass betreffend der Steigerung des Urinvolumens nach laparoskopischem Eingriff, sowohl die Daten der Studien mit Patienten ohne Nierentransplantat als auch die Daten der Studien mit Nierentransplantat diesbezüglich mit unseren Ergebnissen weitestgehend übereinstimmen.

Betreffend der glomerulären Filtrationsrate (GFR) zur Bestimmung der Filtrationsleistung kam es im postoperativen Verlauf zu folgenden Alterationen.

Die Kreatinin-basierte GFR nahm im postoperativen Verlauf diskret zu, wobei diese Mittelwertzunahme lediglich 24h postoperativ mit 4,78 ml/min/1,73m² statistisch signifikant war. Die Cystatin-C-basierte GFR hingegen verzeichnete eine deutlichere, zu allen postoperativ ermittelten Zeitpunkten stets signifikante Zunahme. Auch hier zeigte sich der deutlichste Anstieg mit 8,21ml/min im Schnitt 24 Stunden postoperativ. Dies entspricht einer Zunahme um 24,4%. Razvi et al. kam an der nativen Niere mit einer „postlaparoskopischen“ Zunahme der GFR um 25% zu sehr ähnlichen Ergebnissen. [14] Die Tatsache, dass die GFR bei unserem Patientenkollektiv in dem frühen postoperativen Zeitfenster innerhalb von 24h die eindeutigste Steigerung erfuhr, geht konform mit den entsprechend zu diesem Zeitpunkt am stärksten ausgeprägten Serum-Konzentrationsabfall der entsprechenden biochemischen Marker Kreatinin und Cystatin-C (s.o.), und deutet erneut darauf hin dass sich eine etwaige Funktions- / bzw. Filtrationsoptimierung des Nierentransplantates gerade in diesem frühen postoperativen Zeitraum manifestiert.

5.1.1 Hypothesen zur Physiologie der Verbesserung der Transplantatfunktion

Vor dem Hintergrund dieses Phänomens erscheint es wesentlich, die Indikationen für die laparoskopischen Eingriffe an unserem Patientenkollektiv zu reflektieren. Zum einen sind die Lymphozelenfensterungen zu nennen. Symptomatische Lymphozelen können über eine Kompression der ableitenden Harnwege und Blutgefäße zu einer Harnretention mit konsekutiv ansteigenden Kreatininwerten führen. [88, 89] Eine therapeutische Lymphozelenfensterung kann hier zu einer zügigen Verbesserung der Nierenfunktion führen. Zum anderen sind die uni- bzw. bilateralen Nephrektomien zu betrachten. Indikationen bei unserem Patientenkollektiv hierfür waren zum einen medikamentenresistenter maligner Hypertonus und zum anderen rezidivierende Pyelonephritiden, mit bzw. ohne Refluxsymptomatik. Beide Diagnosen können zu einer indirekten Beeinträchtigung der Nierentransplantatfunktion führen. So dass auch bei

dieser Gruppe eine Optimierung der Nierentransplantatfunktion als therapeutischer Effekt des laparoskopischen Eingriffes zu erklären wäre. Hier jedoch eher im Langzeitverlauf welcher durch unsere Arbeit nicht reflektiert wurde. Fernerhin ist sicherlich auch die postoperativ intensivierete Volumensubstitution, nicht zuletzt im Hinblick auf das vermehrte Urinvolumen, mitverantwortlich für den Abfall der Retentionsparameter. Diesbezüglich zeigte eine Auswertung des Quotienten Einfuhr / Ausfuhr ebenfalls eine signifikante Zunahme. Zudem ist gerade vor dem Hintergrund der Filtrationsoptimierung im frühen postoperativen Fenster (in Vergleichbarkeit zu anderen Arbeiten) auch an eine Kompensation einer intraoperativ etwaig supprimierten Urinproduktion i. R. des PP zu denken.

Unsere Ergebnisse, bezüglich der Frage nach einer Beeinflussung bzw. Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach Laparoskopie abschließend interpretiert, gilt es festzuhalten dass wir zu keinem Zeitpunkt eine Beeinträchtigung der Nierentransplantatfunktion im (frühen) postoperativen Verlauf (1-3 Tage) nach laparoskopischem Eingriff feststellen konnten. Im Gegenteil kam es sogar zu einer Optimierung der Nierenfunktion i. R. der therapeutischen Eingriffe. Diese ist in der frühen postoperativen Phase (24h) am eindeutigsten.

5.1.2 Cystatin-C erweist sich gegenüber dem Kreatinin als der sensitivere Marker der Nierentransplantatfunktion

Seit der Einführung des Cystatin-C 1985 als alternativer Marker zur Einschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und somit der Nierenfunktion ist eine intensive Diskussion über Unter -bzw. Überlegenheit gegenüber dem etablierten Marker Kreatinin entfacht.

Schnell fand diese Diskussion auch Einzug auf dem Gebiet der Überwachung der Nierentransplantatfunktion, nicht zuletzt weil gerade hier ein schnelles und frühzeitiges Erkennen von Einschränkungen der GFR wichtig ist, um z.B. eine beginnende Rejektion möglichst frühzeitig diagnostizieren zu können. [90]

Vor diesem Hintergrund postulieren die Mehrzahl der Studien bei Nierentransplantatpatienten eine Überlegenheit des Cystatin C gegenüber dem Kreatinin zum einen hinsichtlich einer signifikant höheren Übereinstimmung mit exakten Bestimmungsmethoden der GFR, d.h. einer exakteren Abschätzung der GFR, und zum anderen einer signifikant sensitiveren Erkennung i.R. einer frühzeitigen bzw. dezent beeinträchtigten GFR. Diesbezüglich wird dem Kreatinin ein Bereich der Nierenfunktionseinschränkung (GFR Abnahme zwischen 40–70 ml/min) zugeschrieben welcher durch diesen Marker undetektiert bleibt. Ein objektivierbarer Anstieg des Kreatinins ergebe sich demnach erst bei einer Einschränkung der GFR um mindestens

50%, da es initial zu einer erhöhten tubulären Kreatininsekretion mit konsekutiver Überschätzung der Nierenfunktion kommt. (Stichwort „Kreatininblinder Bereich“) [91-101] Andere Studienergebnisse konnten keine signifikante Über- bzw. Unterlegenheit eines dieser Parameter, i.R. der Abschätzung der GFR, bei Nierentransplantatpatienten ausmachen. [102-104] Abkas et al. letztlich kam zu dem Ergebnis dass Kreatinin dem Cystatin C überlegen sei um die Funktion eines Nierentransplantates abzuschätzen. [105]

Indessen können unsere Ergebnisse die Studien, welche dem Cystatin C gegenüber dem Kreatinin eine höhere Sensitivität postulieren, gerade im Hinblick auf eine frühere Detektion einer GFR-Alteration, erhärten. Während der Serum-Kreatininspiegel durch den laparoskopischen Eingriff zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Änderung erfuhr, kam es beim Serum-Cystatin-C Spiegel zu allen postoperativ erhobenen Meßzeitpunkten zu einer signifikanten Abnahme. Des weiteren erfuhr die Kreatininbasierte GFR lediglich am Ersten postoperativen Tag eine signifikante Änderung im Sinne einer Zunahme, wohingegen die Cystatin-C basierte GFR zu jedem postoperativ bestimmten Zeitpunkt signifikant zunahm. Letzteres korreliert ebenfalls gut mit der signifikant angestiegenen Urinausscheidung (ml/24h). Dies könnte implizieren, dass das Cystatin C nicht nur eine Funktionsverschlechterung, i.S. einer Beeinträchtigung der GFR (s.o.) , sondern auch eine Funktionsverbesserung i.S. einer Steigerung der GFR (z.B. durch Lymphozelenfensterung, intensivierete Volumensubstitution s.o.) sensitiver und frühzeitiger anzeigt als das Kreatinin. Vor dem Hintergrund dieser Annahme sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit den Ergebnissen von Le Bricon et al. und Christensson et al. Jene beobachteten einen schnelleren und prominenteren Abfall des Cystatin-C Spiegels nach Nierentransplantation, und konsekutiv verbesserter Nierenfunktion, bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Vergleich zum Kreatinin. [90, 99]

Ein viel diskutierter Nachteil des Cystatin C im Rahmen der Überwachung eines Nierentransplantates ist die Störanfälligkeit dieses Parameters im Zusammenhang mit Glukokortikoiden, welche bekanntermaßen gerade bei dieser Patientenpopulation im Rahmen der Immunsuppression eine wichtige Rolle spielen. Vor diesem Hintergrund konnte ein dosisabhängiges Ansteigen des Cystatin-C Spiegels durch Glukokortikoide festgestellt werden welches u.a. in einer systemischen Unterschätzung der GFR resultieren kann. [106, 107] Da die Dosis der Immunsuppression unseres Patientengutes während dem Überwachungsfenster von vier Tagen (präoperativer Tag – dritter postoperativer Tag) nicht verändert wurde, dürfte bei konstanter Dosierung dieser Zusammenhang auf unsere gewonnenen Werte keinen Einfluss haben.

5.2 Die Organintegrität des Nierentransplantates

Die intraoperative Oligurie im Rahmen der Insufflationsphase eines laparoskopischen Eingriffes ist ausführlich dokumentiert. [16, 19-21, 23] Verschiedenste Theorien sind bezüglich der Ätiologie veröffentlicht worden. Hämodynamische und histologische Untersuchungen am Rattenmodell postulierten, dass die intraoperative Oligurie u.a. Folge einer vaskulären Insuffizienz im Gefolge des erhöhten intraabdominalen Druckes sei. [17, 18] Wenn man sich diese Aussage vor Augen hält, könnte dies implizieren dass ein potentes Risiko eines ischämisch bedingten tubulären Schadens i.R. eines prolongierten PP besteht. Kirsch et al. gelang es vor diesem Hintergrund 1994 im Rattenmodell eine Apoptose nach prolongiertem PP nachzuweisen. [17] Es folgten weitere histologische Studien nach laparoskopischem Eingriff, wobei keine dieser Studien Hinweise für eine histologisch nachzuweisende Pathologie des Nierengewebes oder Anhaltspunkte für eine renal tubuläre Schädigung nach prolongiertem PP fanden. [24-26]

Wiederum andere Arbeitsgruppen suchten in diesem Zusammenhang nach Alterationen der Ausscheidung des tubulären Enzyms β -D-Acetyl-Glucosaminidase (NAG) als Indikator für eine renal tubuläre Schädigung, nach etabliertem PP. Analog zu den histologischen Ergebnissen (s.o.) gilt es auch hier eine kontroverse Studienlage festzuhalten. Während Micali et al. keine signifikante Änderung der NAG im prä- zum postoperativen Verlauf feststellen konnten, [61] wies Cisek et al. eine erhöhte Ausscheidung der NAG nach etabliertem PP nach. [108] Vor diesem Hintergrund, und nicht zuletzt vor der Gewissheit dass die Iliacalgefäße während des PP eine Kompression erfahren [21], war es unser Ziel ein möglichst intensives Monitoring bezüglich einer etwaigen Beeinträchtigung der Organintegrität eines Nierentransplantates nach PP, mittels verschiedenster glomerulärer und tubulärer Proteine bzw. Enzyme, zu erstellen.

Bislang wurde die Integrität des Nierentransplantates nach etabliertem PP mit einem entsprechend detailliertem Set an Markerproteinen bzw. Enzymen wie bei unserem Design nicht durchgeführt.

Auch im Bereich der Studien an nativen Nieren gibt es nur die oben zitierten Studien, welche die NAG als Harnenzym im Verlauf nach Laparoskopie, die tubuläre Integrität representierend, heranzogen. [61, 108]

Das Immunglobulin-G, das Albumin und das Transferrin, wurden als anerkannte Markerproteine die glomeruläre Funktion bzw. Integrität representierend gewählt [109], um eine etwaige Beeinflussung der Organintegrität des Transplantates durch den laparoskopischen Eingriff auf dieser Ebene zu veranschaulichen. Diesbezüglich kann

es bereits zu einer Ausscheidung dieser relativ grossmolekularen Proteine nicht nur bei strukturellen, sondern auch schon bei funktionellen Veränderungen (z.B. Ladungsverlust) der Basalmembran kommen. Letztere sind zumindest teilweise reversibel. [110] Sowohl das Albumin als auch das Transferrin erfuhren zu keinem Messzeitpunkt durch den laparoskopischen Eingriff eine signifikante Veränderung. Lediglich das IgG erfuhr im frühen postoperativen Verlauf (0-4h) ein leichte aber signifikante Erhöhung der Ausscheidung über den Urin die aber bis zur achten Stunde postoperativ wieder unter Signifikanzniveau sank, und somit in unserem Zeitfenster nur passagerer Natur war. Somit gilt festzuhalten dass bei unserem Patientenkollektiv die glomeruläre Funktion bzw. die Integrität der glomerulären Basalmembran durch das etablierte PP, in dem von uns observierten wichtigen früh postoperativen Fenster, keine nennenswerte Beeinträchtigung erfuhr.

Ein zusätzlicher Aspekt im Rahmen der Überwachung der Organintegrität bestand in der Evaluierung der tubulären Funktion bzw. Integrität. Grundsätzlich gilt festzuhalten dass die normale Transplantatfunktion von einer geringen tubulären Proteinurie begleitet sein kann. [109] Diese tubuläre Ebene, in unserer Arbeit repräsentiert durch die Urin Proteine Retinolbindendes Protein (RbP), β 2-Mikroglobulin (β -2MiG), α 1-Mikroglobulin (α -1MiG) und die Harnenzyme Alaninaminopeptidase (AAP), β -D-Acetyl-Glucosaminidase (NAG) und Lysozym, reagierte sensibler. Die prognostische Signifikanz dieser Marker-Proteine ist vielfältig dokumentiert, nicht zuletzt bei Nierentransplantierten. [109, 111-113]

Die Urin Proteine RbP, β -2MiG und α -1MiG, die tubuläre Funktion repräsentierend [109], verhielten sich folgendermaßen. Sowohl das RbP als auch das β -2MiG reagierten nach einer postoperativen Latenzphase von vier Stunden mit einer folglich im Verlauf signifikanten Erhöhung der Ausscheidung über den Urin, wobei diese 48 Stunden nach dem Eingriff bereits eine eindeutig rückläufige Tendenz zeigte und es somit lediglich eine passagere Erhöhung festzuhalten galt. Das α -1MiG blieb durch den laparoskopischen Eingriff zu jederzeit statistisch unbeeinflusst.

Indessen wurden die Harnenzyme AAP, NAG und Lysozym als Marker der tubulären Integrität [109] gewählt, da diese einen funktionell hochbedeutsamen und aktiven Abschnitt des Nephrons, nämlich den proximalen Tubulus, der Diagnostik zugänglich machen. Dieser metabolisch aktive Abschnitt des Nephrons weist den höchsten Sauerstoffverbrauch auf und reagiert daher gegenüber einer Hypoxie, z.B. i.R. einer Rejektion mit konsekutiver Vasokonstriktion, mit einer primären Abgabe von lysosomalen Enzymen, gefolgt von einer vermehrten Freisetzung von Membranenzymen, am empfindlichsten. [114] Diesen Gedanken weitergeführt, könnte nun auch eine renal-vaskuläre-bzw. parenchymatöse Kompression i. R. des etablierten

PP zu einer etwaigen tubulären Hypoxie, mit konsekutiver struktureller Schädigung des Tubulusepithels, führen.

Die Indikatoren der strukturellen Integrität des Bürstensaumepithels AAP und NAG [115] reagierten kontrovers. Die Alaninaminopeptidase, für eine sehr hohe Sensitivität bekannt, erfuhr analog zum Lysozym eine signifikant erhöhte Freisetzung aus dem Bürstensaumepithel. Der β -D-Acetyl-Glucosaminidase, ebenfalls ein sehr effektives Werkzeug als Indikator für eine renal tubuläre Schädigung [61, 108, 109, 116-118], wurde in diesem Zusammenhang bis dato die höchste Aufmerksamkeit zuteil. Die NAG präsentierte sich bei unserem Patientenkollektiv im postoperativen Verlauf mit einem zweiphasigen Verlauf mit Spitzenwerten um das unmittelbar postoperative Fenster (0-4h) und das 48stündig postoperative Intervall. Hier gilt es jedoch festzuhalten, dass der insgesamt Anstieg sehr diskret und unterhalb des Signifikanzniveaus lag. Da die NAG wie oben bereits erwähnt der einzige Marker ist der im Rahmen der postoperativen Evaluierung der tubulären Integrität nach etabliertem PP, wohlgernekt an Patienten mit genuiner Nierensituation, bereits Aufmerksamkeit erhielt, lässt sich lediglich hier ein Vergleich darstellen. Diesbezüglich kamen wir zu analogen Funden wie Micali et al. welche nach laparoskopischem Eingriff ebenfalls keine signifikante Änderung der NAG Ausscheidung über den Urin (genuiner Nieren) feststellten. [61] Bezüglich der bereits erwähnten Studie durch Cisek et al. gilt es jedoch eine kontroverse Ergebnislage zu unseren Funden festzuhalten. [108] Eine Studie, die verschiedenen tubulären Marker in Ihrem Verhalten bei tubulären Beeinträchtigungen vergleichend, konnte eine hohe Korrelation zwischen den Verläufen der NAG und dem α -1MiG festhalten [119], welche sich ebenfalls in unseren Ergebnissen widerspiegelt. Beide Parameter zeigten keine signifikante Veränderung im prä – zum postoperativen Verlauf.

Differentialdiagnostische Überlegungen zu der Erhöhung einzelner Marker auf tubulärer Ebene.

Zum einen könnte eine reno- vaskuläre bzw. parenchymatöse Kompression im Rahmen des etablierten PP zu einer passageren Hypoxie auf tubulärer Ebene (besonders im hypoxie- gefährdeten bzw. empfindlichen Bereich des proximalen Tubulus) geführt haben. Die erhöhte Ausscheidung der AAP und des Lysozym könnte vor diesem Hintergrund eine passagere Beeinträchtigung der tubulären Integrität (Tubulopathie), die des RbP und des β -2MiG der tubulären Funktion bei unserem Patientenkollektiv bedeuten. Die weitestgehend unbeeinflussten Parameter NAG und das α -1MiG sprechen jedoch gegen eine nennenswerte Beeinträchtigung der tubulären Integrität.

Ein weiterer Aspekt ist die Medikamentenapplikation mit Nephrotoxizitätspotential, sowohl auf der antibiotischen- (z.B. Aminoglykoside, Cephalosporine) [109, 120, 121]

als auch auf der Ebene der Narkosemedikamente. Diese Medikamentengruppen können zu einer Störung der Rezeptor-vermittelten Endozytose und damit vermindertem Rücktransport kleinmolekularer Substanzen (RbP, β -2MiG, AAP, NAG) führen, [110] und somit auch bei unserem Patientenkollektiv, welches zur perioperativen Prophylaxe Cefuroxim (ein Cephalosporin) bekommen hat, zu passageren Erhöhungen in diesem Bereich beigetragen haben.

Eine gesteigerte glomeruläre Permeabilität muss nun nicht gleich Ausdruck einer Nephropathie bzw. Beeinträchtigung der glomerulären bzw. tubulären Integrität sein. Nicht zuletzt sollte in diesem Zusammenhang die „benigne Proteinurie“, durch physischen oder psychischen Stress ausgelöst, in die differentialdiagnostische Überlegung unseres Patientengutes miteinbezogen werden. So finden sich in der Literatur z.B. Angaben über Stress-Proteinurien im Rahmen eines Arztbesuches, bedingt durch einen erhöhten Sympathikotonus. [122, 109] Vor diesem Hintergrund könnte eine operativer Eingriff mit entsprechender physischer aber auch psychischer Belastung bei unserem Patientenkollektiv als potenter Trigger einer benignen Proteinurie fungiert haben. Fernerhin könnte nun diese „sympathikus getriggerte“ Proteinurie neben einer scheinbar gesicherten systemischen Komponente auch eine lokale Komponente beinhalten. So wird vermutet dass die systemische Komponente der benignen Proteinurie Folge einer gesteigerten glomerulären bzw. tubulären Perfusion und / oder eines erhöhten Filtrationsdruckes sein könnte [122, 109] (erhöhter systemischer Sympatikothonus \rightarrow systolischer Blutdruck hoch \rightarrow Filtrationsdruck der Nieren erhöht). Daneben wird aber auch eine Regulation der glomerulären bzw. tubulären Permeabilität durch das autonome Nervensystem diskutiert (lokale Komponente), die ihr strukturelles Korrelat in einem Besatz der glomerulären Podozyten mit adrenergen hormonrezeptoren haben könnte. In diesem Zusammenhang haben einige Veröffentlichungen den direkten Einfluss der, die Niere versorgenden Sympatikusfasern, auf die tubuläre (z.B. Natrium-) Resorption zeigen können (Stichwort RSNA: Renal Sympathetic Nerve Activity). [65] Tanaka et al. gelang es vor diesem Hintergrund eine erhöhte Aktivität des RSNA auch im Rahmen eines etablierten PP nachzuweisen. [66] Durch die Denervierung der Niere im Rahmen der Transplantation wird diese lokale Komponente bei unserem Patientenkollektiv mit Nierentransplantat keine Rolle spielen, sehr wohl könnte jedoch die systemische Komponente für die Erhöhung einzelner tubulärer Marker auch bei unseren Patienten mitverantwortlich sein.

Ein Hinweis auf eine trauma- bzw. hypoxiebedingte Rejektion in Folge des laparoskopischen Eingriffes fand sich des Weiteren bei unserem Patientengut zu keiner Zeit. In diesem Zusammenhang können spezifische Proteinausscheidungsmuster auf

eine Abstossungsreaktion hindeuten. So wird eine akute Rejektion von einem nicht – selektiv glomerulären Proteinmuster begleitet. Die Ausscheidung von Albumin, Transferrin und IgG steigt im Harn, während die Ausscheidung tubulärer Proteine zurückgeht. [123, 109] Die Ergebnisse unseres Patientengutes diesbezüglich wertend zusammengefasst kam es zum Einen zu keinem signifikanten Anstieg der glomerulären Proteine im Harn, und zum Anderen stiegen vereinzelt tubuläre Marker eher in ihrer Harnpräsenz, sodass das Proteinausscheidungsmuster unseres Patientenkollektivs zu keiner Zeit mit dem für eine Rejektion typischen Proteinausscheidungsmuster in Deckung zu bringen ist.

Einige Arbeitsgruppen postulieren einen Benefit bezüglich der Genauigkeit einzelner Messergebnisse, wenn die Messung der einzelnen Proteinkonzentrationen auf die Kreatininkonzentration der Probe bezogen wird. [124-126] Wir haben dies exemplarisch mit der Alaninaminopeptidase durchgeführt. Das Ergebnis ist, dass beide Werte sowohl der „native“, als auch der Wert im Verhältnis zum Kreatinin gesetzt, eine signifikante Änderung zeigten und auch wenn der Verhältniswert ein leicht höheres Signifikanzniveau aufwies, es durch beide Werte eine vergleichbare Aussage festzuhalten gilt. Vor diesem Hintergrund bestimmten wir indessen die Urin-Kreatinin Konzentration als Repräsentant einer etwaigen Urinkonzentrationsänderung. Hier gilt es festzuhalten, dass eine Harnkonzentrationsänderungs bedingte Verfälschung der gemessenen Urin Proteine bzw. Enzyme z.B. durch einen Verdünnungseffekt durch die bei unserem Patientenkollektiv konstant gebliebene Harnkonzentration gemessen an der Urin-Kreatinin Konzentration [$p=0,112$], weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Eine gewisse Restungenaugigkeit zu Gunsten leicht zu niedrig gemessener Werte ist jedoch gänzlich nicht auszuschliessen. Erwähnenswert ist noch der Aspekt, dass nicht auszuschliessen ist, dass bei den Patienten unseres Kollektivs, welche noch native Nieren auch nach dem Eingriff hatten, theoretisch eine Freisetzung tubulärer und oder glomerulärer Proteine in den Urin seitens dieser nativen Nieren, im Zuge des PP möglich ist. Nun muss man davon ausgehen, dass diese Freisetzung bei entsprechend fehlender Nierenfunktion bzw. minimaler Restfunktion unerheblich, jedoch nicht auszuschliessen ist. Bei den Markern welche keine signifikante Konzentrationserhöhung im Urin erfuhren ist diesbezüglich auch kein Einfluss der nativen Nieren auf das Ergebnis möglich. Bei den Markern welche eine signifikante Konzentrationserhöhung im Urin erfuhren ist, wenn auch sehr unwahrscheinlich, ein falsch positives Ergebnis möglich. D.h. eine etwaige Freisetzung der Marker auf der glomerulären bzw. tubulären Ebene des Transplantates kann sogar geringer sein als das effektive kummulative Ergebnis.

Unsere Ergebnisse zeigen sowohl, dass das Nierentransplantat weder eine Beeinträchtigung der glomerulären Funktion bzw. Integrität, noch eine nennenswerte Beeinträchtigung auf tubulärer Ebene erfährt als auch, dass tubuläre Marker der Organintegrität sensitiver reagieren als glomeruläre. Dies gilt immer für den von uns objektivierten Zeitraum.

5.3 Die Beeinflussung des Immunstatus

In der Literatur ist ein kontroverser Einfluss der Laparoskopie auf den systemischen bzw. den lokalen Immunstatus beschrieben. So scheint das systemische Immunsystem besonders im Vergleich zu offenen Verfahren besonders „geschont“ zu werden, wohingegen der lokale (peritoneale) Immunstatus (vornehmlich auf der Ebene der Makrophagen) laparoskopiebedingt supprimiert zu werden scheint. [4, 68, 127-132] Als Gründe für letzteres werden neben einer mechanischen Kompression mit potentieller Hypoxie und einem sauren Milieu trockene Gewebeverhältnisse im Rahmen des Pneumoperitoneums diskutiert. [128, 129, 132]

Nun observierten wir die immunologische Situation auf lokaler und systemischer Ebene verschiedenen Fragestellungen folgend. Zum Einen galt es vor diesem Hintergrund die lokale (peritoneale) und die systemische Immunantwort auf das Akzesstrauma Laparoskopie zu quantifizieren. Zum Anderen galt es mit Hilfe der Überwachung der systemischen aber auch explizit der lokalen immunologischen Ebene (hier die lokale Situation des Nierentransplantates beleuchtet) eine Rejektionsreaktion im Zuge des laparoskopischen Eingriffes bestmöglich anzuzeigen. Ein möglicher Einfluß der Immunsuppression auf die immunologischen Parameter, ist nicht gänzlich auszuschließen, bei diesem Patientenkollektiv jedoch auch nicht vermeidbar. Indessen erhielt keiner der Patienten den Interleukin-2-Rezeptor- Antikörper „Simulect®“.

Das Messen der Interleukinspiegel, der „Boten“ des Immunsystems, ist in diesem Zusammenhang eine verbreitete und anerkannte Methode den Immunstatus eines Transplantatpatienten zu evaluieren. [133-137] Die bei unserem Patientengut bestimmten Spiegel des Serum- bzw. Urin - IL-2-Rezeptor als Marker der T-Lymphozyten Aktivierung, und somit der globalen systemischen Entzündungsreaktion (Serumspiegel) [138] bzw. einer akuten Rejektion (Urinspiegel) [139], ist neben den ebenfalls bestimmten Interleukinen - 8 und - 6 im Serum bzw. Urin (als wichtige Inflammationsmediatoren) [140, 141] und den akute Phase Proteinen (U-CRP, α -2MaG), in diesem Zusammenhang besonders wichtig. So genießen Sie einen hohen Stellenwert in der frühen Diagnostik von Komplikationen wie akuter Transplantatrejektionen, Entzündungsreaktionen oder Infektionen. [133, 138, 142]

Ein weiteres Anliegen dieser Arbeit war es vor diesem Hintergrund die immunologische Situation der Transplantatpatienten nach laparoskopischem Eingriff detailliert zu beleuchten. Verschiedene Zytokine, akute Phase Proteine und Granulozytenmarker repräsentierten diese bei unserem Patientengut sowohl auf lokaler als auch auf systemischer Ebene. Während die erwähnten Urin-Interleukine (U-IL6, U-IL8, U-IL2-R) und die akute Phase Proteine (U-CRP, α -2MaG) die lokale Ebene des Transplantates widerspiegeln, dienten die (bei einer Subgruppe von 17 Patienten) im Serum bestimmten Interleukine (S-IL-6, S-IL-2-R) und der Granulozytenmarker Myeloperoxidase (MPO), neben den oben erwähnten Fragestellungen, der Quantifizierung der systemischen Immunantwort auf das Akzesstrauma Laparoskopie. In der Literatur ist dieser Ansatz bisher nicht beschrieben. Abb. 29 gibt einen Überblick über die verwendeten Marker.

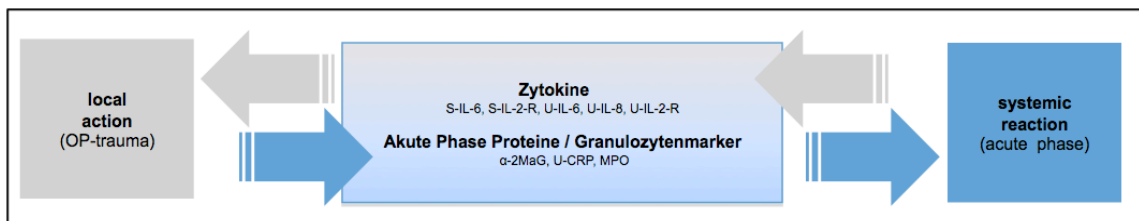


Abb. 28: Überblick Monitoring des Immunstatus (lokal/systemisch)

Neben den genannten (nur die lokale Ebene repräsentierenden) Urin Interleukinen dienten die sowohl auf systemischer als auch auf lokaler Ebene fungierenden akute Phase Proteine (U-CRP, α -2MaG) der Beleuchtung der lokalen immunologischen Situation nicht zuletzt mit der Frage nach einer etwaigen durch den laparoskopischen Eingriff bedingten Rejektion. Diese könnte durch das mit der Laparoskopie verbundene Trauma aber auch durch das mit der Laparoskopie assoziierte Pneumoperitoneum mit potentieller vaskulärer und parenchymatöser Kompression des Nierentransplantates mit konsekutiver Hypoxie bzw. ischämiebedingt getriggert werden. So können, neben den bereits weiter oben erwähnten verschiedenen Proteinausscheidungsmustern, bestimmte Interleukinausscheidungsmuster bzw. Konstellationen der akute Phase Proteine im Urin ebenfalls auf eine akute Rejektion hinweisen. In diesem Zusammenhang wird eine akute Transplantatrejektion von steigenden Interleukinleveln sowohl im Serum aber vor allem auch im Urin begleitet. [133]

Der Serum-Interleukin-2-Rezeptor zeigt während einer akuten Abstoßungsreaktion den prominentesten Anstieg im Vergleich zu den anderen Interleukinen. Es wird diesbezüglich angenommen daß der Interleukin-2-Rezeptor massiv durch aktivierte T-

Lymphozyten exprimiert wird. Die Tatsache, dass die T-Lymphozyten bei Kontakt mit Alloantigenen, im Rahmen der Transplantatabstoßung, aktiviert werden [143-146] könnte diesen hohen Spiegel erklären. Darüber hinaus steigen die proinflammatorischen Interleukine IL- 6 und IL- 8 im Urin rigoros, wohingegen das Serum Interleukin 6 nur leicht ansteigt. Diese Tatsache könnte eine lokale Bildung der Urin Interleukine U-IL 6 und U-IL 8 im Transplantat während des Rejektionsprozesses implizieren. [147-149] Der Urin-Interleukin-6 Spiegel scheint hier insgesamt der empfindlichste Parameter zu sein. [133]

Neben den Interleukinen stellen die akute Phase Proteine im Urin ein wichtiges Instrument in der frühzeitigen Erkennung einer Nierentransplantat-Abstoßung dar. Interstitielle Abstoßungen führen in diesem Zusammenhang zu einem gemeinsamen Anstieg der Harnausscheidung von α_2 - Makroglobulin und CRP. [150, 151] Indessen erwies sich der Quotient IgGu/CRPu als diagnostisch wertvoll im Hinblick auf eine Unterscheidung zwischen einer glomerulären Pathologie und einer vaskulär bzw. Interstitiellen Abstoßung. [151]

Die lokale immunologische Situation wurde bei unserem Patientenkollektiv durch den laparoskopischen Eingriff wie folgt beeinflusst.

Bezüglich der Zytokine blieben das Urin-Interleukin 8 und der Urin-Interleukin-2-Rezeptor in Ihren Spiegeln stabil (prä- vs. postoperativ (gemittelt) U-IL-8 [$p=0,215$] ; U-IL-2-R [0,984]). Die in diesem Zusammenhang ebenfalls im Urin bestimmten akute-Phase-Proteine α_2 - Makroglobulin und CRP erfuhren durch den laparoskopischen Eingriff ebenfalls keine nennenswerte Beeinflussung (U-CRP: Mittelwertanstieg 0,0049 mg/l, α_2 MaG: Mittelwertanstieg 0,1 mg/l) und blieben somit konstant. Die dennoch statistische Signifikanz des U-CRP Anstieges ist durch die geringe Varianz der erhobenen Werte zu erklären, welche erneut die Stabilität dieses Parameters im postoperativen Verlauf bei unserem Patientengut bekräftigt. Die Konstanz des U-CRP und des α_2 - Makroglobulin sprechen zum einen gegen einen akuten Rejektionsvorgang und kann zum Anderen als ein Zeichen für eine fehlende Blutbeimengung gewertet werden. Darüber hinaus könnte in Anlehnung an die Ergebnisse der Marker der tubulären Integrität postuliert werden, dass die Tubulusfunktion des Transplantates intakt ist in sofern in der Lage ist, dass vermehrte Auftreten von CRP-Mengen im Urin zu verhindern.

Lediglich das Urin-Interleukin - 6 erfuhr bei unserem Patientenkollektiv einen statistisch signifikanten Anstieg in Folge des laparoskopischen Eingriffes. Unsere Ergebnisse sind diesbezüglich nur partiell in Deckung zu bringen mit einer vorausgehenden Studie, [152] die bei Patienten ohne Nierentransplantat, einen signifikanten Anstieg der Urininterleukine sowohl des IL-6 als auch IL-8 (bei uns nur IL-6 signifikant erhöht) nach

laparoskopischer, und handassistierter Donornephrektomie bei den Spendern feststellte. Diesbezüglich ist hier sicherlich die geringere Invasivität bei unserem Patientenkollektiv (keine handassistierte laparoskopischen Eingriffe) und ein etwaiger Einfluss der Immunsuppression zu diskutieren. Ein fehlender Anstieg des U-CRP und des U- α -2MaG wiederum lässt sich durch unsere Funde auch bei Patienten mit Nierentransplantat bestätigen. [152] Die Koeffizienz dieser Ergebnisse deutet auf eine ähnliche Beeinflussung des lokalen Immunstatus sowohl bei Patienten ohne Nierentransplantat als auch bei Patienten mit (intaktem) Nierentransplantat hin. Ungewiss bleibt vorerst ob der bei unserem Patientenkollektiv fehlende Anstieg des Urin Interleukin-8 mit der Immunsuppression dieser Patientengruppe in Verbindung zu bringen ist. Da es, nicht zuletzt neben der Verbesserung der Funktionsparameter bzw. dem Sinken der Retentionswerte bei unserem Patientenkollektiv, weder einen klinischen Hinweis auf eine akute Rejektion gab, noch die gemessenen Parameterspiegel mit den entsprechenden Interleukin- bzw. akute – Phase – Proteinausscheidungsmuster bei akuter Rejektion (s.o.) in Deckung zu bringen waren, interpretieren wir die gestiegenen Urin-Interleukin 6 Werte folgendermaßen:

Zum einen kann sowohl eine Gewebehypoxie als auch ein Trauma, beides im Rahmen des laparoskopischen Eingriffes mit etabliertem PP passager möglich (s.o.), zu einer massiven Freisetzung von Interleukin 6 aus nicht - Immunzellen führen. [142] Zum Anderen könnte die gestiegene Harnpräsenz des Interleukin 6 auch als Folge einer lokalen passageren Entzündungsreaktion bzw. Inflammationsreaktion im Rahmen des Operationstraumas gewertet werden. [142] Der fehlende Anstieg (auf lokaler Ebene) der Urininterleukine IL-8 und IL-2-R sowie der akute Phase Proteine (U-CRP, U- α -2MaG) könnte Folge der Minimalinvasivität oder einer etwaigen in der Literatur beschriebenen lokalen bzw. Peritonealen Immunsuppression (s.o.) bzw. einer Kombination aus beidem sein. Bei unserem Patientengut ist keine nennenswerte Beeinflussung bzw. Irritation des lokalen Immunstatus in Folge des laparoskopischen Eingriffes zu verzeichnen. Die Integrität des lokalen (die Transplantatniere repräsentierenden) Immunsystems scheint somit intakt zu bleiben.

Ein weiterer Gesichtspunkt der Arbeit beinhaltet die Quantifizierung der systemischen Immunantwort auf das "Akzesstrauma" Laparoskopie, veranschaulicht durch die Serumpräsenz des Interleukin-6, Interleukin-2-Rezeptor und die Harnpräsenz des Granulozytenmarker Myeloperoxidase.

In diesem Zusammenhang galt es Ergebnisse vorausgehender Arbeiten, welche die bekannte Minimalinvasivität der Laparoskopie, gemessen an niedrigeren Spiegeln die systemische Immunantwort repräsentierender Marker bei geringerer Inflammationsantwort des Organismus gegenüber offenen Verfahren beschrieben

haben, [4, 68, 69, 70-73] mit unseren Ergebnissen zu vergleichen.

Bezüglich des proinflammatorischen Interleukin - 6 kam es bei unserem Patientengut zu einem moderaten aber statistisch signifikanten Anstieg 24h nach laparoskopischem Eingriff, welcher vergleichbar ist mit den erhobenen Interleukin 6 Werten in den vorherigen Arbeiten von Fornara et al., Kristiansson et al. und Joris et al. [4, 71, 72] Diese Ergebnisse sind gerade vor dem Hinblick der Immunsuppression unseres Patientenkollektives interessant. Der Serum-Interleukin-2-Rezeptor, als Marker der T-Lymphozyten Aktivierung, und somit der globalen systemischen Entzündungsreaktion [138] blieb darüberhinaus in Folge des laparoskopischen Eingriffes stabil. Dies impliziert eine erhaltene Integrität des systemischen Immunstatus und bekräftigt darüberhinaus die oftmals verifizierte Minimalinvasivität dieses operativen Verfahrens. Der statistisch signifikante Anstieg der Myeloperoxidase als Granulozytenmarker im Urin, könnte durch oxidativen Streß in Folge des laparoskopischen Eingriffes bedingt sein und zeigt somit analog zu den gestiegenen Interleukin-6 Spiegel eine Inflammationsreaktion des Organismus an, welche auch im Rahmen eines minimal invasiven Eingriffes nicht gänzlich vermeidbar ist.

Bezüglich der erhobenen Parameter welche die Organintegrität und den Immunstatus nach laparoskopischem Eingriff repräsentieren wären entsprechende Langzeitverläufe besonders aber Vergleichsgruppen mit offenen Verfahren wünschenswert.

6. Zusammenfassung

Zur Beurteilung des Einflusses laparoskopischer Operationsmethoden auf die Funktion und den Zustand eines Nierentransplantates sollten u.a. ausgewählte funktionsspezifische, organspezifische und immunologische Laborparameter dienen. Unsere Ergebnisse beziehen sich auf die Ebenen der Funktionsanalyse, der Organintegrität und des lokalen bzw. systemischen Immunstatus. Wir gingen der Frage nach, ob es in den genannten Bereichen im frühen postoperativen Fenster im Rahmen laparoskopischer Verfahrensweisen zu einer Kompromittierung des Nierentransplantates kommt. Diesbezüglich kam es zu keiner Verschlechterung der Filtrationsfunktion im Rahmen der laparoskopischen Eingriffe. Vielmehr war im Zuge der laparoskopischen Eingriffe und der intensivierten Volumensubstitution im frühen postoperativen Intervall eine Steigerung der Filtrationsfunktion zu objektivieren. Diese Steigerung der GFR bzw. der Abfall des Cystatin C Spiegels war im frühen postoperativen Fenster (24h) am eindeutigsten.

Hier scheint das Cystatin-C dem Kreatinin auch bei einer Steigerung der Filtrationsleistung in seiner diagnostischen Wertigkeit, im Sinne einer frühen Alterationsdetektion, überlegen. Hinsichtlich der Integrität des Nierentransplantates nach laparoskopischer Operation gab es bei unserem Patientenkollektiv zu keiner einen Hinweis auf eine signifikante Störung der strukturellen oder funktionellen Integrität der glomerulären und tubulären Zellverbände. Eine Irritation dieser strukturellen bzw. funktionellen Integrität des Filtrationsapparates wird unseren Daten nach auf tubulärer Ebene früher sichtbar. Darüber hinaus gab es zu keiner Zeit den Hinweis auf eine laparoskopiebedingte Transplantatrejektion. Die moderate systemische Inflammationsreaktion betont einmal mehr die Minimalinvasivität dieses operativen Verfahrens. Trotz den von der genuinen Niere abweichenden Voraussetzungen des Nierentransplantates, scheint somit der Einfluss einer laparoskopischen Operation auf die Integrität und Funktion des Transplantates vergleichbar zur genuinen Niere moderat. Die, für die Laparoskopie im Vorfeld mannigfaltig beschriebenen Vorteile als minimalinvasive operative Alternative, scheinen somit auch bzw. besonders bei diesem Patientengut Anwendung finden zu können. Die möglichen physiologischen Alterationen die mit den laparoskopischen Eingriffen vergesellschaftet sind sollten jedoch, stets im Bewusstsein des Operateurs präsent sein, um eine maximale peri- und postoperative Patientensicherheit zu gewährleisten. Auch wenn i. d. R. eine trauma-, ischämie- oder akute-rejektionsbedingte Kompromittierung eines Nierentransplantates sehr früh diagnostizierbar ist, bleibt der beschränkte Überwachungszeitraum (bis zu 48 Stunden

bzw. 3 Tage postoperativ) als Limitierung der Aussagekraft bestehen. Diesbezüglich sind weiterführende Studien mit Langzeitverlauf wünschenswert.

7. Literaturverzeichnis

1. Reuter M, (2006) Philipp Bozzini (1773-1809): Der endoskopische Idealist. *Der Urologe A* 1084-1091.
2. Fornara P, Doehn C, Jocham D (1997) Systemic response after laparoscopic and open nephrectomy: Results from prospective controlled animal and clinical studies. *J Urol* 151:139.
3. Fornara P, Doehn C, Fricke L, Hoyer J, Jocham D (1997) Laparoscopy in renal transplant patients. *Urology* 49: 521-527.
4. Fornara P, Doehn, Ch. Seyfarth, D, Jocham (2000) Why is urological laparoscopy minimally invasive? *Eur Urol* 37 (3): 241-50.
5. Fornara P, Zacharias M (2002) Laparoskopie in der Urologie. In Jocham D, Miller K. (Hrsg) *Praxis der Urologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York 285-307.
6. Türk, I (2002) Bedeutung laparoskopischer Operationen in der Urologie unter besonderer Berücksichtigung ihres Stellenwertes in der Therapie onkologischer Erkrankungen. Habilitationsschrift Medizinische Fakultät, Humboldt-Univ., Berlin.
7. Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA, Chadwick SJ, Shenkin A, Green CJ, Carli F (1994) Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 81(1): 127-31.
8. www.uroweb.org: European Association of Urology: Guidelines 2009.
9. www.dso.de: Deutsche Stiftung Organtransplantation; Nierentransplantation.
10. Klein J: *Immunologie*. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, New York, Basel, Cambridge, 1991, S. 489-500.
11. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK (1999) Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of first cadaveric transplant. *N-Engl-J-Med* 341:1725-1730.
12. Matas A, Payne WD, Sutherland D, Humar A, Gruessner R, Kandaswamy R, Dunn D, Gillingham K, Najarian J (2001) Living donor kidney transplants: a single-centre experience. *Ann. Surg* 234:149-164.
13. Chang DT, Kirsch AJ, Sawczuk IS (1994) Oliguria during laparoscopic surgery. *J Endourol* 8(5):349-52.
14. Razvi HA, Fields D, Vargas JC, Vaughan ED Jr, Vukasin A, Sosa RE (1996) Oliguria during laparoscopic surgery: evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. *J Endourol* 10(1):1-4.
15. Lindström P, Källskog Ö, Wadström J (2003) Blood flow distribution during elevated intraperitoneal pressure in the rat. *Acta Physiol Scand* 177:149-156.

16. Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W (1983) Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. *Ann Surg* 197(2):183-7.
17. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT, Kayton ML, DeCarli AJ, Olsson CA, Sawczuk IS (1994) Increased intra-abdominal pressure causes oliguria and apoptosis secondary to vascular compromise in the rat pneumoperitoneum model. *J Urol* 151: 343A.
18. Kirsch AJ, Hensle TW, Chang DT, Kayton ML, Olsson CA, Sawczuk IS (1994) Renal effects of CO₂ insufflation: oliguria and acute renal dysfunction in a rat pneumoperitoneum model. *Urology* 43 453–459.
19. McDougall EM, Monk TG, Wolf JS Jr, Hicks M, Clayman RV, Gardner S, Humphrey PA, Sharp T, Martin K (1996) The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. *J Am Coll Surg* 182(4):317-28.
20. Nishio S, Takeda H, Yokoyama M (1999) Changes in urinary output during laparoscopic adrenalectomy. *BJU Int* 83(9):944-7.
21. Nguyen NT, Wolfe BM (2005) The physiologic effects of pneumoperitoneum in the morbidly obese. *Ann Surg* 241(2):219-26.
22. Miki Y, Iwase K, Kamiike W, Taniguchi E, Sakaguchi K, Sumimura J, Matsuda H, Nagai I (1997) Laparoscopic cholecystectomy and time-course changes in renal function. The effect of the retraction method on renal function. *Surg Endosc* 11(8):838-41.
23. Iwase K, Takenaka H, Ishizaka T, Ohata T, Oshima S, Sakaguchi K (1993) Serial changes in renal function during laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 25(4):203-12.
24. Dunn MD, McDougall EM (2000) Renal physiology. Laparoscopic considerations. *Urol Clin North Am* 27(4): 609-14.
25. Lee BR, Cadeddu JA, Molnar-Nadasdy G, Enriquez D, Nadasdy T, Kavoussi LR, Ratner LE (1999) Chronic effect of pneumoperitoneum on renal histology. *J Endourol* 13(4): 279-282.
26. Santos LS, Tambara Filho R, da Figueiredo TM, Cravo G (2005) Effects of the pneumoperitoneum in rats submitted to a unilateral nephrectomy: morphologic and functional study on the remnant kidney. *Acta Cir Bras* 20(3):195-9.
27. Lacy A, Sala Blanch X, Visa J (1998) Alternative gases in laparoscopic surgery. In: Rosenthal RJ, Friedmann RL, Philips EH (eds) *The pathophysiology of pneumoperitoneum*. Springer, New York S 7-17.
28. Sanchez NC, Tenofsky PL, Dort JM (2001) What is normal intraabdominal pressure? *Am Surg* 67:243-248.

29. Safran DB, Orlando R 3rd (1994) Physiologic effects of pneumoperitoneum. *Am J Surg* 167(2):281-6.
30. Lindgren L, Koivusalo AM, Kellokumpu I (1995) Conventional pneumoperitoneum compared with abdominal wall lift for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 75:567-572.
31. Dumont L, Mattys M, Mardirosoff C (1997) Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in the morbidly obese patient. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:408-413.
32. Tan PL, Lee TL, Tweed WA (1992) Carbon dioxide absorption and gas exchange during pelvic laparoscopy. *Can J Anaesth* 39:677-681.
33. Laureano BA, Andrus CH, Kaminski DL (1998) Cardiovascular changes during laparoscopy. In: Rosenthal RJ, Friedmann RL, Philips EH (eds) *The pathophysiology of pneumoperitoneum*. Springer, Berlin 45:77-84.
34. El-Kady A, Kleinhaus S, Sammartano R, Boley S (1978) Effects of laparoscopy on mesenteric blood flow. *Arch Surg* 113:867-869.
35. Melville R, Frizis H, Forsling M, LeQuesne L (1985) The stimulus for vasopressin release during laparoscopy. *Surg Gynecol Obstet* 161:253-256.
36. Wittgen CM, Andrus CH, Fitzgerald SD, Baudenstel LJ, Dahms R, Kaminski DL (1991) Analysis of hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 126:97-101.
37. Myles P (1991) Bradyarrhythmias and laparoscopy: a prospective study of heart rate changes with laparoscopy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 31:171-173.
38. Liu S, Leighton T, Davis I, Klein S, Lippmann M, Bongard F (1991) Prospective analysis of cardiopulmonary responses to laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 5:241-246.
39. Westerband A, Van De Water JM, Amzallag M (1992) Cardiovascular changes during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 175:535-538.
40. Ho H, Gunther R, Wolfe B (1992) Intraoperative carbon dioxide insufflation and cardiopulmonary functions. *Arch Surg* 127:928-933.
41. Diebel L, Dulchavsky S, Wilson R (1992) Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 33:45-49.
42. Corwin C, Fabrega AJ, Scott-Conner C (1998) Neuro-hormonal response to laparoscopy and acute rise in the intra-abdominal pressure. In: Rosenthal RJ, Friedmann RL, Philips EH (eds) *The pathophysiology of pneumoperitoneum*. Springer, Berlin 99-114.

43. Voltz J, Koster S, Weiss M, Schmidt R, Urbaschek R, Melchert F, Albrecht M (1996) Pathophysiology features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: a swine model. *Am J Obstet Gynecol* 174:132-140.
44. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo K, Idezuke Y (1993) Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg Endosc* 7:420-423.
45. Rasmussen JP, Dauchot PJ, DePalma RG, Sorensen B, Regula G, Anton AH, Gravenstein JS (1978) Cardiac function and hypercarbia. *Arch Surg* 113(10):1196-200.
46. McLaughlin JG, Bonnel BW, Scheeres DE, Dean RJ (1992) The adverse hemodynamic effects related to laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 77/3A: 70-77.
47. Declan Fleming RY, Dougherty TB, Feig BW (1997) The safety of helium for abdominal insufflation. *Surg Endosc* 11:230-234.
48. Cherniack NS, Longobardo GS, Staw I, Heymann M (1966) Dynamics of carbon dioxide stores changes following an alteration in ventilation. *J Appl Physiol* 21(3):785-93.
49. Alexander G, Brown E (1969) Physiologic alterations during pelvic laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 105(7):1078-81.
50. Wolfe B, Gardiner B, Leary B, Frey C (1991) Endoscopic cholecystectomy: an analysis of complications. *Arch Surg* 126: 1192–1195.
51. Taura P, Lopez A, Lacy AM, Anglada T, Beltran J, Fernandez-Cruz L, Targarona E, Garcia-Valdecasa JC, Marin JL (1998) Prolonged pneumoperitoneum at 15mmHg causes lactat acidosis. *Surg Endosc* 12(3):198-201.
52. Ben-Haim M, Rosenthal RJ (1999) Causes of arterial hypertension and splanchnic ischemia during acute elevations in intra-abdominal pressure with CO₂ pneumoperitoneum: a complex central nervous system mediated response. *Int J Colorectal Dis* 14(4-5):227-36.
53. Halevy A, Gold-Deutch R, Negri M, Lin G, Shlamkovich N, Evans S, Cotariu D, Scapa E, Bahar M, Sackier JM (1994) Are elevated liver enzymes and bilirubin levels significant after laparoscopic cholecystectomy in the absence of bile duct injury? *Ann Surg* 219(4):362-4.
54. Nguyen NT, Perez RV, Fleming N (2002) Effect of prolonged pneumoperitoneum on intraoperative urine output during laparoscopic bypass. *J Am Coll Surg* 195:476-483.
55. Kron IL, Harman PK, Nolan SP (1984) The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 199(1):28-30.

56. Nguyen NT, Lee SL, Anderson JT (2001) Evaluation of intraabdominal pressure after open and laparoscopic gastric bypass. *Obes surg* 11:40-45.
57. Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK (1995) The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J Am Coll Surg* 181(5):397-406.
58. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, Freedlender AE, Nolan SP (1982) Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 196(5):594-7.
59. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I, Haglund U (1997) Hemodynamic changes in the inferior caval vein during pneumoperitoneum. An experimental study in pigs. *Surg Endosc* 11(5):431-7.
60. Are C, Kutka M, Talamini M, Hardacre J, Mendoza-Sagaon M, Hanley E, Toung T (2002) Effect of laparoscopic antireflux surgery upon renal blood flow. *Am J Surg* 183(4):419-23.
61. Micali S, Silver R, Kaufman H, Douglas V, Marley G, Partin A, Moore R, Kavoussi L, Docimo S (1999) Measurement of urinary N-acetyl-b-D-glucosaminidase to assess renal ischemia during laparoscopic operations. *Surg Endosc* 13:503–506.
62. Lindström P, Wadström J, Ollerstam A, Johnsson C, Persson AE (2003) Effects of increased intra-abdominal pressure and volume expansion on renal function in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 18(11):2269-77.
63. Ortega AE, Peters JH, Incarbone R, Estrada L, Ehsan A, Kwan Y, Spencer CJ, Moore-Jeffries E, Kuchta K, Nicoloff JT (1996) A prospective randomized comparison of the metabolic and stress hormonal responses of laparoscopic and open cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 183(3):249-56.
64. Dolgor B, Kitano S, Yoshida T, Bandoh T, Ninomiya K, Matsumoto T (1998) Vasopressin antagonist improves renal function in a rat model of pneumoperitoneum. *J Surg Res* 79:109-114.
65. Bell-Reuss E, Trevino DL, Gottschalk CW (1976) Effect of renal sympathetic nerve stimulation on proximal water and sodium reabsorption. *J. Clin. Invest* 57:1104–1107.
66. Tanaka K, Tsuchiya Y, Ree K, Morita H (2002) Modulation of renal sympathetic nerve activity during pneumoperitoneum in rats. *World J Surg* 26(12):1412-7.
67. Zhang T, Huang C, Johns EJ (1997) Neural regulation of kidney function by the somatosensory system in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol* 273:1749-57.
68. Grande M, Tucci GF, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A (2002) Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 16:313.

69. Kuntz, C, Wunsch A, Rosch R, Autschbach F, Windeler, J, Herfarth C (2000) Short- and long-term results after laparoscopic vs conventional colon resection in a tumor-bearing small animal model. *Surg Endosc* 14:561.
70. Schietroma M, Carle F, Franchi L, Mazzotta C, Sozio A, Lygidakis NJ (2004) A comparison of serum interleukin-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *Hepatogastroenterology* 51:1595.
71. Kristiansson M, Saraste L, Soop M, Sundqvist KG, Thörne A (1999) Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 43(2):146-52.
72. Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jacquet N, De Groote D, Franchimont P, Lamy M (1992) Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth* 69(4):341-5.
73. Bellón JM, Manzano L, Bernardos L, Ga-Honduvilla N, Larrad A, Buján J, Alvarez-Mon M (1997) Cytokine levels after open and laparoscopic cholecystectomy. *Eur Surg Res* 29(1):27-34.
74. Khaitan L, Holzman MD (2002) Laparoscopic advances in general surgery. *JAMA* 287(12):1502-5.
75. Guller U, Hervey S, Purves H, Muhlbaier LH, Peterson ED, Eubanks S, Pietrobon R (2004) Laparoscopic versus open appendectomy: outcomes comparison based on a large administrative database. *Ann Surg* 239(1):43-52.
76. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GL (2000) A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11:155A.
77. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney International* 67: 2089–2100.
78. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO (2004) Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* 64(1):25-30.
79. Bartels E, Cikes M (1969) Über Chromogene der Kreatininbestimmung nach Jaffé. *Clin. Chim. Acta* 26:1-10.
80. Fabiny D, Ertingshausen G (1971) Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the centrifuge. *Clin. Chem* 17:(8)696.
81. Heinegard D, Tiderstrom G (1973) Determination of serum creatinine by a direct colorimetric method *Clin. Chem. Acta* 43:305-310.

82. Wayne PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture; approved standard. 4th ed. NCCLS Document H3-A4, NCCLS, 1998 pp 123-140.
83. Jung K, Scholz D (1980) An Optimized Assay of Alanine Aminopeptidase Activity in Urine. *Clin. Chemie* 26(9):1251-1254.
84. Yakata M (1983) Colorimetric assay for the determination of N-acetyl-D-glucosaminidase in urine. *Jap. J. Clin. Path. Suppl* 56:90.
85. Saiki T (1998) Manual MPO Elisa Kit Immundiagnostik. *Kurume Med. J* 45:69.
86. Diego Z: *med. Labor.-Diagn.* 23, 13-19; 1982.
87. Pérez J, Taurá P, Rueda J, Balust J, Anglada T, Beltran J, Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC (2002) Role of dopamine in renal dysfunction during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 16(9):1297-301.
88. Dubeax VT, Oliveira RM, Moura JV (2004) Assesment of lymphocele incidence following 450 renal transplantations. *Int Braz J Urol* 30:18.
89. Hamza A, Loertzer H, Wicht A, Zacharias M, Fonrara P (2005) Therapie der Lymphozelenbildung nach Nierentransplantation – Offene oder laparoskopische Operationstechnik? *Transplantationsmedizin* 17. Jahrg., S. 50.
90. Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D (1999) Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults. *Clin Chem* 45(12):2243-9.
91. Plebani M, Dall'Amico R, Mussap M, Montani G, Ruzzante N, Marsilio R (1998) Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate? A preliminary study on renal transplant patients. *Ren Fail* 20: 303–309.
92. Risch L, Blumberg A, Huber A (1999) Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 14:1991–1996.
93. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D (2000) Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 46:1206–1207.
94. Thervet E, Le Bricon T, Hugot V, Bedrossian J, Beuzard Y, Legendre C, Erlich D (2000) Early diagnosis of renal function recovery by cystatin C in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 32:2779.
95. Paskalev E, Lambreva L, Simeonov P, Koicheva N, Beleva B, Genova M, Marcovska R, Nashkov A (2001) Serum cystatin C in renal transplant patients. *Clin Chim Acta* 310:53–56.

96. Li FK, Ho SK, Yip TP, Tse KC, Chan TM, Lai KN (2002) Cystatin C assay for the detection of renal dysfunction in Chinese renal transplant recipients. *Clin Chim Acta.* 322:133–137.
97. Leach TD, Kitvakara C, Price CP, Stevens JM, Newman DJ (2002) Prognostic significance of serum cystatin C concentrations in renal transplant recipients: 5-year follow-up. *Transplant Proc* 34:1152–1158.
98. Poge U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, Gerhard T, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP (2003) Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients. *Kidney Blood Pressure Res* 26: 55–60.
99. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindstrom V, Lilja H (2003) Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol.* 94:19–27.
100. Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992) Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38(10):1933-53.
101. Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG (1989) Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 27:73-80.
102. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Huesing J, Heemann U, Philipp T, Kribben A (2000) Cystatin C: an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation? *Transplant Int* 13:285–289.
103. Krieser D, Rosenberg AR, Kainer G, Naidoo D (2002) The relationship between serum creatinine, serum cystatin C and glomerular filtration rate in pediatric renal transplant recipients: a pilot study. *Pediatr Transplant* 6:392–395.
104. Daniel JP, Chantrel F, Offner M, Moulin B, Hannedouche T (2004) Comparison of cystatin C, creatinine and creatinine clearance vs. GFR for detection of renal failure in renal transplant patients. *Renal Fail* 26: 253–257.
105. Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M, Ruhi C, Gurkan A, Cetinkava R, Demirbas A, Gultekin M, Akavdin M, Ersoy F (2004) Serum cystatin C as an index of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 36:99–101.
106. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR (2001) Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 47:2055– 2059.
107. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J (2000) Serum cystatin C, a potent inhibitor of cystatinteine proteinases, is increased in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 300: 83–95.

108. Cisek LJ, Gobet RM, Peters CA (1998) Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. *J Endourol* 12(2):95-100.
109. Thomas L, Boege F: Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, Harnproteine. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 5. erweiterte Auflage. 2000, S. 393-408.
110. Regeniter A, Scholer A, Siede WH (2006) Urindiagnostik bei Nierenerkrankungen. *Schweiz Med Forum* 6:953–960.
111. Teppo AM, Honkanen E, Finne P, Tornroth T, Gronhagen-Riska C (2004) Increased urinary excretion of alpha1-microglobulin at 6 months after transplantation is associated with urinary excretion of transforming growth factor-beta1 and indicates poor long-term renal outcome. *Transplantation* 78:719–24.
112. Camara NO, Silva MS, Nishida S, Pereira AB, Pacheco-Silva A (2004) Proximal tubular dysfunction is associated with chronic allograft nephropathy and decreased long-term renal-graft survival. *Transplantation* 78:269–75.
113. Hosaka B, Park SI, Felipe CR (2003) Predictive value of urinary retinol binding protein for graft dysfunction after kidney transplantation. *Transplantation Proceedings* 35:1341–3.
114. Pantscheva-Haschen R, Schulze R, Haerting J, Langkopf B: Versuch zur Optimierung der Rejektionsdiagnostik nach allogener Nierentransplantation unter Heranziehung von Harnenzymen und multivariater Statistik. *MLU- Halle-Wittenberg, Z. med. Lab. Diagn.* 29. 1988; Heft 4.
115. Scherberich JE (1990) Urinary proteins of tubular origin: basic immunochemical and clinical aspects. *Am J Nephrol* 43-51.
116. Gonick HC, Kramer HJ, Schapiro AE (1973) Urinary betaglucuronidase activity in renal disease. *Arch Intern Med* 132: 63–69.
117. Maruhn D, Fuchs I, Mues G, Bock KD (1976) Normal limits of urinary excretion of eleven enzymes. *Clin Chem* 22: 1567–1574.
118. Paigen K, Peterson J (1978) Coordinacy of lysosomal enzyme excretion in human urine. *J Clin Inv* 61: 751–762.
119. Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, Cooper EH, Crockson RA, MacLennan ICM (1983) Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J Clin Pathol* 36:253-259.
120. Woo KT, Lau YK (1997) Pattern of proteinuria in tubular injury and glomerular hyperfiltration. *Ann Acad Med Singapore* 26:465–70.

121. Gibey R, Dupond JL, Alber D, des Floris RL, Henry JC (1981) Predictive value of urinary N-acetyl-/8-D-glucosaminidase (NAG) alanine-aminopeptidase (AAP) and beta-2-microglobulin in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. Clin Chim Acta 116:25-34.
122. Boege F, Rieger Y, Schardt F (1992) Belastungsproteinurie als Störfaktor in der Interpretation renaler Proteinurieformen. Lab med 16:101-104.
123. Steinhoff J, Feddersen A, Wood W, Hoyer J, Sack K (1991) Glomerular proteinuria as an early sign of renal-transplant rejection. Clin Nephrol 35: 255-62.
124. Hofmann W, Rossmüller B, Guder WG, Edel HH (1992) A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. Eur J Clin Chem Clin Biochem 30:707–12.
125. Mitchell SC, Sheldon TA, Shaw AB (1993) Quantification of proteinuria: a re-evaluation of the protein/creatinine ratio for elderly subjects. Age Ageing 22:443–9.
126. Steinhauslin F, Wauters JP (1995) Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/reatinine ratio. Clin Nephrol 43:110–5.
127. Jackson PG, Evans SR (2000) Intraperitoneal macrophages and tumor immunity: a review. J Surg Oncol, 75:146-2000.
128. Carter JJ, Whelan RL (2001) The immunologic consequences of laparoscopy in oncology. Surg Oncol Clin N Am 10:655.
129. Lewis, JS., Lee JA, Underwood JC, Harris AL, Lewis CE (1999) Macrophage response to hypoxia: relevance to disease mechanisms. J Leukoc Biol 66:889.
130. West MA, Hackma DJ, Bajer J, Rodriguez JL, Bellingham J. Rotstein OD (1997) Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery. Ann Surg 226:179.
131. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T, Lafullarde T, Jamieson GG. Russell WJ (2001) Metabolic and immunologic consequences of laparoscopy with helium or carbon dioxide insufflation: a randomized clinical study. ANZ J Surg 71:447.
132. Michael C, Ost B, Benjamin R (2005) Urological laparoscopy: Basic physiological considerations and immunological consequences. The journal of urology Vol. 174 1183–1188.
133. Fischer K, Hamza A, Eismann R, Amoury M, Heynemann H, Fornara P (2001) Differential diagnostic use of interleukin patterns in patients being monitored after transplantation. Clin Chim Acta 310(1):71-80.
134. Daniel V, Pasker S, Wiesel M, Carl S, Pomer S, Staehler G, Schnobel R, Weimer R, Opelz G (1995) Cytokine monitoring of infection and rejection in renal transplant recipients. Transplant Proc 27(1):884-6.

135. Fricke L, Steinhoff J, Hartwig-Weber I, Bein G (1997) The significance of risk-adapted antiviral prophylaxis and modern virus diagnosis for organ survival after kidney transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 122(18):565-71.
136. Kunz D, Pross M, König W, Lippert H, Manger T (1998) Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6 and cellular immune status in the early phase after liver transplantation. *Transplant Proc* 30(5):2398-9.
137. Whicher JT (1996) Akute-Phase-Proteine: Grundlagen und diagnostische Bedeutung. *J Lab Med* 20:597-608.
138. Hamza A, Fischer K, Loertzer H, Fornara P (2006) Is the determination of the soluble interleukin-2 receptor after application of interleukin-2 receptor antibodies still appropriate for immunological monitoring after renal transplantation? *Urol Int.* 77(3): 232-9.
139. Noronha IL, Eberlein-Gonska M, Hartley B, Stephens S, Cameron JS, Waldherr R (1992) In situ expression of tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and interleukin-2 receptors in renal allograft biopsies. *Transplantation* 54(6):1017-24.
140. Grimminger F, Mayer K, Seeger W (1997) Gibt es eine gesicherte Immuntherapie bei Sepsis? *Internist* 38:541-52.
141. Kaden J, Willsch C, Spehr V, Kaden K, Strobelt V, May G (1995) Nachweis und diagnostische Wertigkeit von IL-8 im Harn von Nierentransplantatempfängern. *Transplantationsmedizin* 7:114-22.
142. Thomas L, Boege F: Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, Zytokine und Zytokin – Rezeptoren. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 5. erweiterte Auflage, 2000, S. 782-791.
143. Bock GH, Neu L, Long C (1994) An assessment of serum and urine soluble interleukin-2 receptor concentrations during renal transplant rejection. *Am J Kidney Dis* 23:421–6.
144. Bürger A, Stock B, Grunewald RW, Franz HE, Keller F (1996) Ratio of soluble interleukin-2 receptor over interleukin-6 as a tool to differentiate infection and acute rejection after renal transplantation. *Transplantationsmedizin* 8:111–8.
145. Kumano K, Irie A, Mashimo S, Endo T, Koshiba K (1996) Changes in urinary interleukin-2 in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 28:1248–9.
146. Trochu JN, Denis M, Auget JL (1992) Soluble interleukin 2 receptor (Tac chain) is not a reliable marker in kidney transplant recipient monitoring. *Transplant Int* 5:145–50.

147. Budde K, Waiser J, Ceska M, Katalinic A, Kurzdorfer M, Neumayer HH (1997) Interleukin-8 expression in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 29:871–80.
148. Casiraghi F, Ruggenenti P, Noris M (1997) Sequential monitoring of urine-soluble interleukin 2 receptor and interleukin 6 predicts acute rejection of human renal allografts before clinical or laboratory signs of renal dysfunction. *Transplantation* 63:1508–14.
149. Kita Y, Iwaki Y, Noguchi K (1996) Daily serum interleukin-6 monitoring in multiple organ transplantation with or without liver allografts. *Transplant Proc* 28:1229–34.
150. Steinhoff J, Faerber P, Preuss R, Wood W Sack K (1994) α_2 -Makroglobulin im Urin. *Dtsch Med Wschr* 119:1-6.
151. Steinhoff J, Fricke L, Preuss R, Niederstadt C, Hoyer J, Sack K (1996) Untersuchungen zur Korrelation von histologischen Nierenbefunden mit Akutephaseproteinen und Immunglobulin G im Harn bei Nierentransplantatstörungen. *Transplantation Med* 8:34-38.
152. Hamza A, Jurczok A, Rettkowski O, Fischer K, Fornara P (2006) Handassistierte transperitoneale laparoskopische Donornephrektomie. *Urologe* 45:1118–1126.

8. Thesen

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
Direktor: Univ.-Prof. Dr. P. Fornara

Thesen der Dissertation

Laparoskopische Verfahrensweisen bei Patienten mit Nierentransplantat:
Biochemisches, klinisches und immunologisches Monitoring des Nierentransplantates

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr.med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Robert Julius Malotki
geboren am 21.08.1982 in Troisdorf

Thesen:

1. Trotz den von der genuinen Niere abweichenden Voraussetzungen des Nierentransplantates, ist der Einfluss einer laparoskopischen Operation auf die Integrität und Funktion des Transplantates vergleichbar zur genuinen Niere moderat.
2. Die Laparoskopie beinhaltet mannigfaltig dokumentierte Vorteile für den Patienten. Unseren Daten zu Folge können diese Vorteile auch bzw. besonders Anwendung beim nierentransplantierten Patienten finden.
3. Im Zuge laparoskopischer Eingriffe kommt es zu keiner Einschränkung der Filtrationsfunktion des Nierentransplantates.
4. Vielmehr kommt es im Zuge der laparoskopischen Eingriffe und der intensivierten Volumensubstitution im frühen postoperativen Intervall zu einer Steigerung der Filtrationsfunktion. Diese Steigerung der GFR bzw. der Abfall des Cystatin C Spiegel ist im frühen postoperativen Fenster (24h) am eindeutigsten.
5. Laparoskopische Verfahrensweisen bei Patienten mit Nierentransplantat führen zu keiner signifikanten Störung der strukturellen oder funktionellen Integrität der glomerulären und tubulären Zellverbände.
6. Eine Irritation dieser strukturellen bzw. funktionellen Integrität des Filtrationsapparates wird auf tubulärer Ebene früher sichtbar.
7. Der laparoskopische Eingriff führt zu keiner nennenswerten Aktivierung des lokalen, das Nierentransplantat repräsentierenden, Immunsystems.
8. Die systemische Inflammationsreaktion auf das laparoskopische „Akzesstrauma“ ist moderat.
9. Die Laparoskopie stellt, in der Hand eines erfahrenen Operateurs, keinen Trigger für eine frühe Transplantatrejektion dar.
10. Cystatin-C scheint als Parameter der Filtrationsfunktion eine Steigerung der GFR bzw. Clearance früher anzuzeigen als das Kreatinin.

Curriculum Vitae

Robert Malotki

Persönliche Angaben

- Geburtsdatum: 21. August 1982
- Geburtsort: Troisdorf, Deutschland
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Familienstand: ledig
- Konfession: katholisch
- Eltern: Dr. med. Dietrich Malotki,
Allgemein- und Sportmediziner
Dr. med. Katja Krahe, Fachärztin für Psychiatrie,
Fachärztin für psychotherapeutische Medizin
- Geschwister: Dipl. Psych. Alice Meisen, Universitätsklinikum Bonn

Ausbildung

- seit 02/2010 **Universitätsklinikum Bonn**
Assistenzarzt für Kardiologie, Prof. G. Nickenig
- 11/2008-01/2010 **Universitätsspital Basel (CH)**
Assistenzarzt für Urologie, Prof. Dr. A. Bachmann
- 06/2008 **Staatsexamen** (Note 2,0)
- 10/2007-02/2008 **BG Klinik Bergmannstrost, Halle**
Praktisches Jahr, Anästhesiologie; PD DR. R. Stuttmann
- 06/2007-10/2007 **Zuger Kantonsspital (CH)**
Praktisches Jahr, Innere Medizin; Prof. M. Vogt
- 02/2007-06/2007 **BG Klinik Bergmannstrost, Halle**
Praktisches Jahr, Unfall- und Allgemein - Chirurgie; Prof. Dr.
med. Dr. rer. nat. Hofmann / Dr. J. Zaage
- 10/2001-07/2008 **Studium der Humanmedizin** an der Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg (1.-10. Semester)
Physikum nach 4 Semestern (2004, Note 2,5)
- 08/1995-06/2001 **Gymnasium am Oelberg (Königswinter)**
Abitur; Leistungskurse: Biologie und Sozialwissenschaften
- 08/1992-08/1995 **Clara – Schumann Gymnasium (Bonn)**
- 08/1988-08/1992 **Stiftsschule Bonn**

Studienbegleitende Tätigkeiten

Telefonische Beratung, ADAC Ambulanz-Informations-Service Reise- und Tropenmedizinische Beratung, Organisation von Patientenrücktransporten

Praktische Erfahrung (Famulatur)

- 08/2006-09/2006 **Stellenbosch University, Kapstadt (Südafrika)**
Orthopaedic Surgery; Prof. G. Vlok
- 02/2006-03/2006 **Praxisfamulatur, Bonn**
Innere Medizin – Kardiologie; Dr. C. Fehring
- 09/2005-09/2005 **Universitätsklinik und Poliklinik MLU Halle**
Urologie; Prof. Fornara
- 02/2005-03/2005 **Klinikum Siegburg Rhein- Sieg GmbH**
Kardiologie, Notaufnahme; Prof. E. Grube
- 07/2004-08/2004 **Klinikum Siegburg Rhein- Sieg GmbH**
Allgemein- und Viszeralchirurgie; Prof. G Horeysek

Erfahrungen:

- Leitung Workshop, Jahresversammlung Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin;
Suprapubischer Katheter: Handling, Tipps und Tricks (13.05.2009)
- Leitung klinische Phase 2 Studie:
„Evaluating the efficiency and safety of Tanezumab for the treatment of pain associated with chronic abacterial prostatitis“ (Pfizer)
- Laparoskopisch radikale Prostatektomie – mittel- bis langfristige onkologische Resultate
S. Wyler¹, G. Bonkat¹, R. Malotki¹, N. Ebinger¹, B. Arndt¹, C. Rentsch¹, T. Gasser¹, T. Sulser²,
A. Bachmann¹
¹ Urologische Universitätsklinik (Basel-Liestal)
² Universitätsspital Zürich (Zürich)

Fremdsprachen

- Latein: großes Latinum
- Englisch: fließend in Schrift und Sprache
- Spanisch: gute Grundkenntnisse

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Bonn, August 2011

Hiermit erkläre ich, dass nur dieser Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens von mir eingereicht wurde.

Bonn, August 2011

Danksagung

Mein bester Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. P. Fornara für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt ebenso Herrn PD Dr. A. Jurczok für das sorgfältige Heranführen an die Problematik, seine geduldige Hilfe bei der Durchführung und insbesondere für die Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Mein besonders herzlicher Dank gilt ebenfalls Frau Dr. K. Fischer die mir bei auftretenden Problemen stets hilfreich, aufmunternd und besonders geduldig zur Seite stand und stets präsent war.