

# Einfluß der minimal invasiven Chirurgie auf die Immunantwort der Patienten

M. G. Comandella, A. Fingerhut, J. Ch. Etienne,

<sup>a</sup>M. Piccinini, <sup>b</sup>S. Rea, <sup>c</sup>R. G. Holzheimer

Digestive Surgery Unit CHI, Poissy und <sup>a</sup>Digestive Surgery Unit, Colombes, Frankreich

<sup>b</sup>Centro de Riferimento Franco-Italino, Monterotondo, Roma und Oncologia Chirurgia Università de L'Aquila, Italien

<sup>c</sup>Klinik für Allgemein Chirurgie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

## Zusammenfassung und Schlüsselwörter

Geringeres operatives Trauma gilt als Vorteil der laparoskopischen Verfahren für die Patienten im Vergleich zu den offenen Laparotomien. Dadurch kommt es zu einer geringeren funktionellen Beeinträchtigung der Patienten und Komplikationen, wie z.B. Wundheilungsstörungen, werden seltener beobachtet. Für die Klinik sind vor allem zwei Fragen von Bedeutung: 1. Treten lokale Metastasierung, sog. Impfmetastasen (port-site recurrence) nach laparoskopischen Eingriffen häufiger auf? 2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Immunantwort und Wundinfektion? Die Inzidenz lokaler Metastasierung wird in verschiedenen Studien nach laparoskopischer Operation mit 1,1–11% angegeben. Die Pathogenese ist bisher nicht geklärt, auch wenn es Hinweise für eine Beteiligung von CO<sub>2</sub>-Gas gibt. Die Wundinfektionsrate liegt nach laparoskopischen Kolonoperationen bei 1,2–5,6%. Obwohl Interleukin-6 je nach Schwere des Traumas nach offenen und laparoskopischen Operationen anstieg und somit eine Beteiligung des Immunsystems offensichtlich ist, konnte ein Zusammenhang zwischen Operations-trauma und Immunparametern (MHC-II-Expression, Delayed Type Hypersensitivity (DTH), Lymphozyten-Proliferation, T4/T8-Verhältnis, Katecholamin- und Kortisolspiegel) bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Es sind weitere kontrollierte klinische Studien notwendig, um die Immunantwort nach minimal invasiven Eingriffen zu untersuchen, und die Frage zu klären, ob die laparoskopischen Verfahren immunologisch sicherer als die offenen Verfahren sind.

Minimal invasive Chirurgie – Immunantwort – »delayed type hypersensitivity« Reaktion (DTH) – Interleukin-6 (IL-6) – Wundheilung – Impfmetastasierung – MHC-II-Expression

Die laparoskopische Operation ist, weil weniger invasiv, für den Patienten schonender und führt damit zu einer geringeren funktionellen Beeinträchtigung, zu weniger postoperativem Schmerz, kürzeren Krankenhausverweilzeiten und damit zu einer schnelleren Rückkehr zu normaler Aktivität. Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Wunddehissenzen sowie Lungenfunktionsstörungen werden im geringeren Ausmaß als

## Summary and key words

The reduced operative trauma is considered to be a major advantage of laparoscopic operation for patients when compared to laparotomy. This may be responsible for a reduced impairment of the functional activity of patients and lesser complications, e.g., wound infections. In the clinical context two questions are of concern: 1. Does laparoscopic operation lead to an increased rate of port-site recurrence? 2. Is there a relationship between wound infection and immune response after laparoscopic surgery? The incidence of port-site recurrence has been indicated in several studies ranging from 1.1 to 11%. The pathogenesis is not clearly understood, although some reports highlight the significance of the type of gas, e.g. CO<sub>2</sub>, on the development of port-site recurrence. The wound infection rate after laparoscopic colon surgery may range from 1.2 to 5.6%. Although IL-6 increased corresponding to the severity of operative trauma, other immunological parameters, e.g., MHC-II expression, delayed type hypersensitivity (DTH), lymphocyte proliferation, T4/T8 relation, catecholamin or cortisol, did not uniformly support the notion that the immune response is less activated after laparoscopic surgery when compared to laparotomy. More controlled clinical studies are necessary to investigate the immune response after laparoscopic surgery and the implications this may have on complications, e.g., wound infections and port-site recurrence.

Minimally invasive surgery – immune response – delayed type hypersensitivity (DTH) reaction – interleukin-6 (IL-6) – wound healing – port-site-recurrence metastasis – MHC II expression

nach offenen Laparotomien beobachtet. Die Ursache dieser Phänomene ist nicht vollständig geklärt, auch wenn sich in den letzten Jahren Studien mit der Auswirkung von laparoskopischer Chirurgie auf das Immunsystem beschäftigt haben. Es war Lord Moynihan von Leeds (1), der sagte, daß je sauberer und vorsichtiger eine Operation durchgeführt würde, um so weniger leide ein Patient und um so schneller und leichter seien dessen

Rekonvaleszenz sowie Wundheilung: Die Laparotomie hat in der Regel eine Beeinträchtigung von zellulärer Immunabwehr zur Folge und kann damit zu einer Aussaat von Tumorzellen während der ersten sechs bis neun postoperativen Tage führen. Insbesondere wurde eine Beeinträchtigung der Lymphozyten- und Neutrophilenfunktion, wie z. B. Chemotaxis, der natürlichen Killer-Zell-Aktivität, der Makrophagenfunktion und der »delayed type hypersensitivity«-Reaktion (DTA) beobachtet. In verschiedenen Studien konnte darüber jedoch kein Konsens erzielt werden (2, 3).

Minimal invasive Operationsverfahren unterscheiden sich von den herkömmlichen Operationsverfahren durch eine Reihe von Faktoren. Hier sind vor allem eine längere Narkosedauer, insbesondere bei technisch aufwendigen Verfahren, wie z.B. Kolektomie, zu nennen (4). Über die Auswirkung des Pneumoperitoneums auf Metabolismus und Immunreaktion ist bisher nur wenig bekannt. In anderer Hinsicht weiß man aber, daß ein erhöhter intraabdomineller Druck (intra-abdominal compartment syndrome) zu charakteristischen pathophysiologischen Veränderungen führt (5). Inzisionen bei Laparoskopie (6) sind kurz; die Mobilisierung des Darmes gestaltet sich bei der laparoskopischen Operation schwieriger, da man den Darm nicht tasten kann. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß die laparoskopischen Verfahren zu Veränderungen der Lymphozytenproliferation führen können (7). Nach einer Resektion des Dickdarms war die »delayed type hypersensitivity«-Reaktion (DTH) verstärkt (8).

Die Katecholamin- und Kortisolspiegel sind nach Laparoskopie und Laparotomie im allgemeinen ähnlich (9). Andere Untersuchungen anderer Parameter

kommen aber zu diskordanten Ergebnissen. Die Freisetzung von Akutphase-Proteinen, C-reaktivem Protein und Interleukin-6 war nach der laparoskopischen Operation geringer (10, 11). IL-6-Werte stiegen bei anderen Untersuchungen proportional zu dem Schweregrad des Traumas an, waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Es wurde auch kein Unterschied in der OKT4/OKT8-Relation (Verhältnis von T4 und T8 nimmt bei Streß ab) und der DTH-Antwort nach laparoskopischer Cholezystektomie (8) gefunden. In einer klinischen Studie mit elf Patienten, die einen ASA-Score von 1 bis 2 hatten, betrug das mittlere Alter 57 Jahre (42 bis 69) bei einer durchschnittlichen Operationszeit der laparoskopischen Cholezystektomie von 89 Minuten (65 bis 110 Minuten). Das Verhältnis von T-Helfer- zu T-Suppressor-Zellen nahm durchschnittlich um 13% präoperativ bis zum ersten postoperativen Tag ab. Am fünften postoperativen Tag wurden wieder normale Werte gemessen (12).

In einer anderen Studie mit 34 Patienten (mittleres Alter 50) (34 bis 65 Jahre) wurden 21 Patienten laparoskopisch und 13 offen cholezystektomiert. Die Operationszeit der laparoskopischen Cholezystektomie war länger (120 (90–125) vs. 82 (60–100) Minuten) und die Inzisionen kürzer (4 vs. 16,5 (15–22) cm). Immunologische Reaktionen auf Phytohämagglutinin ( $p = 0,004$ ), SEB und TSST-Superantigen ( $p = 0,002$ ) sowie Natural-Killer-Zell-Aktivität ( $p = N.S.$ ) waren bei den laparoskopisch operierten Patienten geringer als bei den Patienten mit offener Cholezystektomie (4).

In einer prospektiven Studie mit 20 laparoskopischen Cholezystektomien wurden die Marker der humoral- und zellassozierten Immunreaktionen am Tag eins, drei und acht nach der Operation gemessen. Diese Marker unterschieden sich nicht signifikant von den Normalwerten (13).

Andere Autoren fanden, daß die Immunantwort nach laparoskopischer Operation, Neutrophilenfunktion (14) oder Zytokinfreisetzung (15), gut erhalten war. Der Grad von MHC-Klasse-II-Antigen-Expression bei Monozyten war bei laparoskopischen Operationen im gleichen Maße reduziert wie bei offenen Verfahren (16).

### Klinische Konsequenz

Es stellen sich im Zusammenhang mit der laparoskopischen Operation zwei wesentliche klinische Fragen:

1) Wird das Auftreten von lokaler Metastasierung von Karzinomen begünstigt?

2) Besteht ein Zusammenhang von Immunantwort und Wundinfektionen?

Experimentelle Daten in der Literatur weisen auf die Möglichkeit eines Karzinomrezidivs im Bereich der Inzision nach einer Laparoskopie hin (17). In einer Studie haben Hughes et al. 1998 gezeigt, daß sieben von 1603 Patienten (0,69%) nach einer kurativen Resektion eines kolorektalen Karzinoms bei offener Laparotomie im Bereich der Wunde ein erneutes Auftreten des Tumors hatten. Mehr als 50% dieser Patienten starben innerhalb von sechs Monaten, nach vier Jahren waren alle Patienten verstorben (18). In einer erst kürzlich publizierten Arbeit wurde bei 623 von 1711 behandelten Patienten mit einer kurativen kolorektalen Karzinomresektion ein Tumorrezidiv diagnostiziert. Elf (0,6%) hatten ein dokumentiertes Rezidiv des Tumors im Bereich der Inzision (19). Die wirkliche Rate von sog. »port-site recurrence« bei laparoskopischer Behandlung des Karzinoms ist bis auf sporadische Falldarstellungen kaum bekannt (20–23). Tumorzellen, aus dem Tumorzellverband herausgenommen, sind erstaunlich überlebensfähig (24) und könnten auf Narbengewebe unterschiedlicher Struktur anwachsen. Außerdem ist die Produktion von Wachstumsfaktoren nach laparoskopischen Operationen erhöht (25). Die »port-site recurrence rate« variierte in verschiedenen Berichten von 1,1% (26) bis 11% (27) bei laparoskopischen Operationen und lag damit über den Raten der offenen Laparotomie (18). Es ist allerdings schwierig, das genaue Ausmaß der Erkrankung bei solchen Patienten zu bestimmen, die ein Tumorrezidiv im Bereich der Inzision haben. Metastasen können auch in solchen Inzisionen auftreten, die nur dazu benutzt wurden, das Präparat herauszunehmen ( $3/5$  der ASCRS registrierten Fälle). In einer Studie konnten schließlich maligne Zellen frei in der peritonealen Bauchhöhle vor und nach Resektion

des kolorektalen Karzinoms festgestellt werden (28). In dieser Hinsicht sind vor allem die Fälle interessant, bei denen nach der Duke's Klassifikation das Karzinom noch auf die inneren Darmwandanteile beschränkt war (29).

Die Auswirkung von verschiedenen Gasen auf die Häufigkeit von Impfmetastasierung wurde untersucht (29). Die Verwendung von CO<sub>2</sub> kann zu einer Tumordissemination während laparoskopischer Verfahren und damit zu einer »port-site«-Metastasenbildung führen (30). Laparoskopie ohne die Verwendung von Gas kann dieses Problem möglicherweise beheben (31). »Port-site« Metastasen können in anderer Hinsicht aber der Ausdruck einer disseminierten peritonealen Aussaat von Tumorzellen sein.

Das zweite klinische Problem ist die Infektion. Nach Ansicht einiger Autoren ist die Wundinfektionsrate nach laparoskopischer Chirurgie geringer (32). Dies mag vor allem damit zusammenhängen, daß die Länge der Inzision – bei laparoskopischen Operationen vergleichsweise geringer – direkt proportional zur Wundinfektionsrate ist. Jedoch sind bei laparoskopischen Operationen gleiche oder größere Infektionsraten, je nach Typ der Operation, beschrieben worden. Für die laparoskopische Kolonresektion werden Wundinfektionsraten von 1,2–5,6% angegeben (33).

Weitere kontrollierte klinische Studien sind notwendig, bevor mit Sicherheit gesagt werden kann, daß die laparoskopische Chirurgie das Immunsystem nicht nachteilig beeinflusst und dieses Verfahren als immunologisch sicher betrachtet werden kann.

### Literatur

- 1 Buckman RF Jr (1976) Lord Moynihan of Leeds. *Surgery Gynec Obstet* 142: 90–93
- 2 Hammer JH, Nielsen HJ, Moesgaard F, Kehlet H (1992) Duration of postoperative immunosuppression assessed by repeated delayed-type hypersensitivity. *Eur Surg Res* 24: 1336–1337
- 3 Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A (1985) The influence of surgical operation on components of the human immune system. *Br J Surg* 72: 771–775
- 4 Griffith JP, Everitt NJ, Lancaster F, Boylson A, Richards SJ, Scott CS, Benson EA, Sue-Ling HM, McMahon (1995) Influence of laparoscopy and conventional cholecystectomy upon cell-mediated immunity. *Br J Surg* 82: 667–680

- 5 Safran DB, Orlando R (1994) Physiologic effects of pneumoperitoneum. *Am J Surg* 167: 281–286
- 6 Lazarou SA, Barbul A, Wasserkrug HL, Efron F (1989) Wound is possible source of posttraumatic immunosuppression. *Arch Surg* 124: 1429–1431
- 7 Horgan PG, Fitzpatrick M, Couse NF, Gorey TF, Fitzpatrick JM (1992) Laparoscopy is less immunotraumatic than laparotomy. *Min Invas Ther* 1: 241–244
- 8 Bessler M, Whelan RL, Halverson A, Treat MR, Nowygrod R (1994) Is immune function better preserved after laparoscopic versus open resection? *Surg Endosc* 8: 881–883
- 9 Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jaquet N, De Groot D, Franchimont P, Lamy M (1992) Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anesth* 4: 341–345
- 10 Mealy K, Gallagher H, Barry M, Lennon F, Traynor O, Hyland J (1992) Physiological and metabolic responses to open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 79: 1061–1064
- 11 Kloosterman T, von Bloemberg BE, Borgstein P, Cuesta MA, Scheper RJ, Meijer S (1994) Unimpaired immune function after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 115: 424–428
- 12 Vallina VL, Velasco JM (1996) The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient. *Surg Endosc* 10: 481–484
- 13 Campault G, Bron M, Catheline JM, Mercadier A (1996) La coelio-chirurgie influence-t-elle l'immunité? *J Chir* 133–2: 51–53
- 14 Carey PD, Wakefield CH, Thayeb A, Monson JRT, Darzi A, Guillou PJ (1994) Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils. *Br J Surg* 81: 557–560
- 15 Redmond HP, Watson WG, Houghton T, Condon C, Watson RGK, Bouchier-Hayes D (1994) Immune function in patients undergoing open vs. laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 129: 1240–1246
- 16 Klava A, Windsor A, Boylston AW, Reynolds JV, Ramsden CW, Cuillou PJ (1997) Monocyte activation after open and laparoscopic surgery. *Br J Surg* 84: 1152–1156
- 17 Skipper D, Jeffrey MJ, Cooper AJ, Alexander P, Taylor I (1989) Enhanced growth of tumor cell in healing colonic anastomoses and laparotomy wounds. *Int J Colorect Dis* 4: 172–177
- 18 Hughes ES, McDermott FT, Polglase AL, Johnson WR (1983) Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 26: 571–572
- 19 Reilly WT, Nelson H, Scroider G, Wieand HS, Bolton J, O'Connell MJ (1996) Wound recurrence following conventional treatment of colorectal cancer: a rare but perhaps underestimated problem. *Dis Colon Rectum* 39: 200–207
- 20 Nduka CC, Monson JRT, Menzies-Gow N, Darzi A (1994) Abdominal wall metastasis following laparoscopy. *Br J Surg* 81: 648–652
- 21 Ramos JM, Gupta S, Anthone GJ, Ortega AE, Simons AJ, Beart RW JR (1994) Laparoscopy and colon cancer. *Arch Surg* 129: 897–899
- 22 Whelan RL, Sellers GJ, Allendorf JD, Laird D, Bessler MD, Nowygrod R, Treat MR (1996) Trocar site recurrence is unlikely to results from aerosolization of tumor cell. *Dis Colon Rectum* 39: S7–S13
- 23 Monson JRT, Guillou PJ (1994) Complications of laparoscopic surgery for cancer and their avoidance. *Surg Oncol Clin* 3: 745–758
- 24 Umpleby HC, Fermor B, Symes MO, Williamson RCN (1984) Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg*
- 25 Jacquet P, Sugarbaker PH (1996) Wound recurrence after laparoscopic colectomy for cancer. *Surg Endosc* 10: 295–296
- 26 Vukasin P, Ortega AE, Green FL, Steele GD, Simons AJ, Anthone GJ, Weston LA, Beart RW Jr (1996) Wound recurrence following laparoscopic colonic cancer resection. *Dis Colon Rectum* 39: S20–S23
- 27 Cook TA, Dehn TC (1986) Port-site metastases in patients undergoing laparoscopy for gastrointestinal malignancy. *Br J Surg* 83: 1419–1420
- 28 Leather AJM, Kocjan G, Path MCR, Savage F, Hu W, Yiu C, Boulos PB, Northover MA, Philips RKS (1994) Detection of free malignant cell in the peritoneal cavity before and after resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 37: 814–819
- 29 Champault G, Lauroy J, Rizk N, Boutelier P (1994) Colonisation néoplasique des trajets de trocarts. Faut-il cesser d'operer les cancer digestifs par laparoscopie? *Press Med* 23: 1313
- 30 Mathew G, Watson DI, Ellis T, De Young N, Rofe AM, Jamieson GG (1997) The effect of laparoscopy on the movement of tumor cells and metastasis to surgical wounds. *Surg Endosc* 11: 1163–1166
- 31 Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel H, Bonjer HJ (1996) Impact of gas(less) laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 224: 694–701
- 32 Pier A, Götz F, Bacher C (1991) Laparoscopic appendectomy in 625 cases: from innovation to routine. *Surg Laparosc Endosc* 1: 8
- 33 Tang E, Ortega AE, Anthone GJ, Beart RW (1996) Intraabdominal abscesses following laparoscopic and open appendectomies. *Surg Endosc* 10: 327

Für die Verfasser:  
*Prof. Dr. med. R. G. Holzheimer*  
 Klinik für Allgemein Chirurgie  
 Martin-Luther-Universität  
 Ernst-Grube-Straße 40  
 D-06097 Halle-Wittenberg