

1. Einleitung

Die Entstehung abdominaler Tumormetastasen ist ein Prozess, der durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird. Im klinischen Alltag kann die mechanische Manipulation des Gewebes durch den Chirurgen bei der Resektion von malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes eine bedeutende Rolle spielen. Sowohl in der konventionellen Viszeralchirurgie als auch bei minimal-invasiven Verfahren kann es durch die stattfindende Tumorzell dissemination und Kontamination der chirurgischen Instrumente nachweisbar zu einer signifikanten Erhöhung der Tumorinzidenz sowie zu Wund- beziehungsweise Trokarmetastasen kommen [17,23,24,29,30,47,52,53,79,87]. Bei laparoskopischen Operationstechniken konnte zudem in zahlreichen Studien ein negativer Einfluss eines Pneumoperitoneums mit CO₂ auf das postoperative Tumorwachstum gezeigt werden [13,22,28,44,80,84]. Die alleinige Tumorzellverschleppung und somit das Vorhandensein von freien malignen Zellen in der Abdominalhöhle führt allerdings noch nicht zwangsläufig zu einer Metastasierung oder sogar dem Auftreten einer Peritonealkarzinose. Hier spielen die Eigenschaften von vitalen Tumorzellen – die Fähigkeit zu adhären, zu wachsen, zu migrieren, zu penetrieren und zu kolonisieren – eine entscheidende Rolle. Diese Faktoren bilden die Voraussetzung zur Metastasierung [67,85]. Ab einer Tumorknotengröße von 2-3 mm³ kommt im Hinblick auf die Gesamtgröße und Ausbreitung der gebildeten Metastase eine weitere Bedeutung der Neovaskularisation - der Bildung von neuen Gefäßanschlüssen an den Tumor - zu [63]. Durch diese wird eine ausreichende Ernährung und Versorgung des Tumors gewährleistet. Der notwendige Angiogenesefaktor „vascular endothelial growth factor“ VEGF wird zum Teil von Tumoren über einen parakrinen Mechanismus selbst produziert und bei Tumorpatienten sind die VEGF-Spiegel im Plasma nachweislich deutlich erhöht [18,41,60]. Bei der Regulation dieses Faktors, der weitere wichtige Bedeutung bei Entzündungsreaktionen und bei der Wundheilung besitzt, haben unterschiedliche Zytokine wie der „Tumor-Nekrose-Faktor alpha“ (TNF- α) oder die Interleukine (IL) 1, 6 und 8 im Rahmen ihrer Pleiotropie einen weit reichenden Einfluss. Die von Monozyten und Peritonealmakrophagen produzierten proinflammatorischen Zytokine wirken unter anderem als Mediatoren bei der Expression des VEGF-Rezeptors auf Zelloberflächen und sind bei Tumorpatienten ebenfalls in höheren Plasmakonzentrationen nachweisbar [15,19,43,76,76,88]. Zudem kann eine erhöhte Konzentration von TNF- α , IL-1 und IL-6 nach chirurgischen Eingriffen im Plasma und der Peritonealflüssigkeit festgestellt werden, was zum einen durch den operativen Stress, zum anderen aber auch durch bei der Operation freiwerdendes Endotoxin gramnegativer Bakterien als Stimulus erklärt werden kann. Die Öffnung des Peritoneums spielt hierbei eine kritische Rolle, da die Verletzung der

Peritonealoberfläche zu einer vermehrten Adhärenzbereitschaft von Tumorzellen und nachfolgend zu einer erhöhten Metastasierungsneigung führt [2,14,37]. Aufgrund des Gewebetraumas kommt es zudem zur Produktion der oben genannten Zytokine und zur Bakteriämie sowie Endotoxinämie, was die bereits genannten Reaktionskaskaden nach sich zieht [48,60,66]. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass postoperativ eine signifikante zelluläre Immunsuppression für den Zeitraum von etwa einer Woche auftritt, welche die Metastasenentwicklung zusätzlich begünstigen kann [13,25,45,84].

Somit spielen neben der mechanischen Manipulation des Tumors auch zahlreiche ineinandergreifende Komponenten des Immunsystems eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Tumoren beziehungsweise deren Metastasen.

Ein potenter physiologischer Faktor ist in diesem Zusammenhang Interleukin 1 β (IL-1 β). Dieses Zytokin führt zu erhöhter Adhärenzneigung der freien vitalen Tumorzellen und übt auf diese einen direkten wachstumsstimulierenden Effekt aus [15,33,37,76,86,88]. Im Hinblick auf diesen Pathomechanismus bei der Entstehung von Metastasen wäre als eine mögliche therapeutische Strategie die Supprimierung der Zytokinproduktion oder eine Blockierung der bereits exprimierten Zytokine denkbar.

Eine Substanz, die sowohl anti-adhärenz als auch zytotoxisch wirkt und die IL-1 β -Produktion von Peritonealmakrophagen signifikant reduziert, ist Taurolidin, ein Produkt der semi-essentiellen und nicht proteinaufbauenden Aminosulfonsäure Taurin [31,81]. In mehreren tierexperimentellen Studien konnte ein tumorsupprimierender Effekt dieser Substanz aufgezeigt werden [10,11,16,23,32,53,55,82]. Taurolidin wird bereits seit 1975 in der septischen Abdominalchirurgie und seit 1980 in der Traumatologie erfolgreich als chirurgische Spüllösung zur Behandlung von Infektionen eingesetzt. Aufgrund der in vitro bestimmten Abtötungszeit für Bakterien wird es jedoch nicht zu den Antiseptika, sondern zu den lokal und systemisch wirksamen antimikrobiellen Chemotherapeutika gezählt. Taurolidin ist ein aliphatisches Sulfonamid und entsteht durch Kondensation von zwei Molekülen Taurin mit drei Molekülen Formaldehyd. In Lösung unterliegt es der Hydrolyse und befindet sich im Gleichgewicht mit Taurultam und Methylol-Taurultam [12,51,58]. Bei Bakterien konnte gezeigt werden, dass Taurolidin potentiell bakterizid und anti-endotoxisch durch die Interaktion von Methylolgruppen mit den Bakterienzellwänden gramnegativer Bakterien wirkt. Nach Zerstörung der Zellwand, bestehend aus Lipopolysacchariden (LPS), von denen der Lipid A-Anteil als toxische Komponente wirkt, findet eine chemisch irreversible Vernetzung der Zellwandbestandteile statt, die ein anschließendes Freiwerden von Endotoxinen (LPS) verhindert [27,40,59,66]. Im Laufe

weiterer Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Taurolidin nicht nur gegen gramnegative Bakterien hochwirksam ist, sondern auch gegen eine Vielzahl von weiteren Bakterien jeglicher Art - eingeschlossen multiresistenter Keime wie MRSA, VRE und VISA - sowie gegen hefeähnliche und filamentöse Pilze. Bei letzteren kommt es durch die feste, irreversible Bindung von Aminogruppen zur irreversiblen Schädigung von Oberflächenrezeptoren. Konsekutiv kommt es nicht zur systemischen Freisetzung unterschiedlicher (Sepsis-)Mediatoren, zu denen auch TNF- α , IL-1 und IL-6 gehören. Resistenzen in vitro und in vivo sind bisher nicht bekannt und aufgrund des chemischen Wirkmechanismus auch nicht zu erwarten, was die therapeutische Bedeutung von Taurolidin weiter unterstreicht [58].

1990 wurde zum ersten Mal ein hemmender Effekt von Taurolidin auf Tumorzelllinien beschrieben [49]. In Analogie zu der bakteriziden Wirkung wurde hierfür der antiadhäsive Einfluss von Taurolidin auf die Tumorzellen verantwortlich gemacht. Im Gegensatz hierzu zeigten in-vitro Versuche jedoch eine direkte und selektive antineoplastische Wirkung. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wurde nachgewiesen, dass Taurolidin in vitro durch Supprimierung der für die Tumorinduktion, Tumorstimulation und (Neo-)Angiogenese essentiellen Zytokine IL-1, TNF- α und VEGF einen bedeutenden hemmenden Effekt auf das Tumorstadium hat [43,54,76]. Weitere molekularbiologische Untersuchungen wurden zur Verifizierung dieses Effektes durchgeführt und in tierexperimentellen Arbeiten die Auswirkungen einer Behandlung mit Taurolidin auf das Tumorstadium verschiedener Tumorzelllinien in vivo überprüft. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass Taurolidin auf verschiedene Weise in den Prozess der Tumor- beziehungsweise Metastasenbildung eingreift und das Wachstum maligner Zellen signifikant zu reduzieren vermag. In tierexperimentellen Studien an Ratten, welche frühe Tumorstadien untersuchten, reduzierte Taurolidin das intraperitoneale Tumorstadium schon nach niedrig dosierter lokaler Gabe (0.5% TRD) ohne dem Auftreten von Nebenwirkungen [35,48]. Allerdings bewirkte Taurolidin keine Beeinflussung intraperitonealer und subkutaner bösartiger Tumoren bei einmaliger intravenöser Applikation in dieser niedrigen Dosis [10,11].

Die Besonderheit einer antineoplastischen Therapie mit Taurolidin scheint zum einen in den unterschiedlichen Wirkmechanismen zu liegen, die scheinbar unabhängig von der zugrunde liegenden Tumorzellart zu einer Wachstumssuppression der Tumorzellen beziehungsweise der Tumormetastasen führen [16,55,56,64,70,74,83]. Zum anderen besteht ein großer Vorteil darin, dass bislang keine akuten oder chronischen Nebenwirkungen bei der Applikation von Taurolidin beobachtet wurden [7,12,56,58]. Zudem ist es denkbar, dass Taurolidin bei intraperitonealer,

lokaler Applikation aufgrund einer raschen Resorption über das Peritoneum auch systemisch wirksam ist.

In dem vorliegenden Tierexperiment wurde untersucht, inwieweit die dreimal tägliche, intraperitoneale versus intravenöse Applikation von unterschiedlichen Taurolidindosierungen über den Zeitraum von einer Woche Auswirkungen auf die oben angeführten zytotoxischen, antiproliferativen und antineoplastischen Effekte besitzt und ob unerwünschte Wirkungen nach längerer Therapiedauer zunehmen können. Die dreimalige Applikation pro Tag wurde gewählt, da die Halbwertszeit von Taurolidin und seinen wirksamen Metaboliten Taurultam und Methyltaurultam etwa acht Stunden beträgt [57]. Da bisherige experimentelle Studien die Wirkungen von Taurolidin nur auf Tumoren im Frühstadium untersucht haben, sollte in diesem Experiment die Frage beantwortet werden, ob Taurolidin antineoplastische Effekte auch bei fortgeschrittenen intra- und extraperitonealen Tumoren besitzt.