

2 Zielstellung

Mit der Einführung minimal invasiver Operationstechniken in der Abdominalchirurgie hat sich die laparoskopische Resektion maligner Tumoren als gleichwertiges Verfahren zur konventionellen Chirurgie durchgesetzt (1.1). Bedenken gründeten sich bisher auf die Berichte über Trokarmetastasen und Lokalrezidive nach laparoskopischen Eingriffen, die aber laut neuerer Studien keinen Unterschied hinsichtlich der Inzidenz der Metastasen zur Laparotomie aufweisen (1.2). Zur weiteren Reduktion des intraperitonealen Tumorwachstums bedarf es weiterer Kenntnisse der Pathophysiologie der Lokalrezidive. Grundsätzlich wurden für diese Phänomene im Rahmen der Laparoskopie eine instrumentelle Manipulation mit anschließender Tumorzellverschleppung sowie Faktoren, die durch das Pneumoperitoneum verursacht werden, verantwortlich gemacht. Dabei wird der Adhäsion von Tumorzellen eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Faktoren, die eine erhöhte Adhäsionsbereitschaft von Tumorzellen hervorrufen, sind in der verstärkten Ausschüttung und Bildung von Interleukinen und Wachstumsfaktoren nach Gewebetraumata, erhöhten Stressreaktionen während und nach Operationen, einer Azidose durch Kohlenstoffdioxidinsufflation, einem erhöhten intraabdominellen Druck sowie Schädigung des Peritoneums mit vermehrter Expression extrazellulärer Proteine zu finden (1.2). Um ein Anwachsen freier Tumorzellen zu verhindern, ist es sinnvoll, die adhäsionsstimulierenden Faktoren zu reduzieren. In der vorliegenden Studie soll geklärt werden, ob die bereits in der Klinik eingesetzten Adhäsionsprophylaktika Interceed und Intergel (1.3) eine Indikation zur Verhinderung einer intraperitonealen Metastasierung darstellen. Taurolidin und Heparin, die eine potentiell tumorsupprimierende Wirkung haben (1.3), werden als Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Um einen genauen Überblick über die Prozesse, die während der Tumorzelladhäsion ablaufen, zu gewinnen, ist es nötig, Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen auf der molekularen Ebene zu beleuchten. Die Fähigkeit der Tumorzellen, sich an ein bestimmtes Gewebe anzuheften bzw. sich davon zu lösen, wird vor allem durch

Zelladhäsionsmoleküle vermittelt. Aus diesem Grund folgt der makroskopischen Untersuchung in diesem Experiment eine immunhistochemische Aufarbeitung der Metastasen, um die Expression der tumor-assoziierten Adhäsionsmoleküle (1.2) darzustellen.

Folgende Fragen sollen in der Studie beleuchtet werden:

- Kann die Applikation der genannten zytotoxischen und antiadhärenten Substanzen ein Anwachsen freier Tumorzellen am Peritoneum oder einer Darmanastomose verhindern?
- Welchen Einfluss haben diese Substanzen auf das intraperitoneale Tumorwachstum?
- Welche Wirkung haben die applizierten Substanzen auf die Expression tumor-assoziiertes Adhäsionsmoleküle? Korreliert die Expression der Adhäsionsmoleküle mit den makroskopischen Beobachtungen?

Hierbei kommt ein etabliertes Rattenmodell zum Einsatz, das sich für die Untersuchung von Tumorwachstum und möglichen Therapien eignet [67,119,153]. Folgendes Vorgehen wurde festgelegt: Verwendung des etablierten Tumormodells, Aufbau eines Pneumoperitoneums mit CO₂ (8 mmHg), intraperitoneale Injektion von Tumorzellen, Resektion des Zökums und Entnahme des parietalen Peritoneums (Fläche 1cm²), Applikation der zu untersuchenden Substanzen, Obduktion nach 4 Wochen sowie Entnahme der Metastasen und des anastomosentragenden Darmabschnittes, histologische und immunhistologische Aufarbeitung der Präparate.