

5 Diskussion

5.1 Allgemeines

Die Vorteile der Laparoskopie, die sich durch ein vermindertes Schmerzempfinden sowie verkürzte Rekonvaleszenzzeiten auszeichnen, werden bei Patienten mit intraabdominellen Tumoren bestätigt [17,26,48,154-157]. Durch das Auftreten von Trokarmetastasen und lokoregionären Rezidiven, die mit einer verminderten Überlebensrate einhergehen [33,35,36,47,158,159] bleibt der Einsatz minimal invasiver Techniken bei der Resektion maligner, abdominaler Tumoren umstritten. Neben einer differenzierten chirurgischen Technik, dem Einhalten chirurgisch-onkologischer Richtlinien sowie einer sinnvollen Selektion der Patienten werden therapeutische Substanzen zur Verhinderung des intra- und extraperitonealen Tumorwachstums in der Laparoskopie eingesetzt. In der vorliegenden Studie wurde an einem standardisierten Tiermodell der Einfluss von Interceed, Intergel und Taurolidin/Heparin auf das intraperitoneale Tumorwachstum und die Expression tumor-assoziiertes Adhäsionsmoleküle untersucht. Diese Substanzen könnten bei Bestätigung der Verhinderung einer perioperativen Metastasierung routinemäßig in der Klinik zum Einsatz kommen.

5.2 Interceed

Die oxygenierte Cellulose findet seit 1989 ihren Einsatz in der Prophylaxe postoperativer Adhäsionen. Dabei agiert Interceed durch die Anlagerung an geschädigte Oberflächen als mechanische Barriere. Das Zellulosenetz ist resorbierbar und endoskopisch leicht anwendbar, da die Notwendigkeit einer Fixierung entfällt. Klinische Studien bestätigen die signifikante Reduktion der Inzidenz, der Ausdehnung und des Schweregrades postoperativer pelviner Adhäsionen durch die Applikation von Interceed [148-152]. Die Anwendung von mechanischen Barrieren, wie Cellulosefliese, zur Verhinderung der Adhärenz von Tumorzellen an in Wundheilung begriffenen Geweben sind

bislang nicht untersucht worden. In der vorliegenden Studie konnte nach dem intraperitonealen Einsatz von Interceed im Bereich der Darmanastomose und des Peritonealdefektes eine signifikante Reduktion der Lokalrezidive der Darmanastomose beobachtet werden. Hinsichtlich der Lokalisation, der Anzahl und des Gewichtes der aufgetretenen Metastasen im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie in der Expression tumor-assoziiertes Adhäsionsmoleküle waren keine Unterschiede erkennbar. Durch die lokale Applikation von Interceed in den genannten Bereichen ist ein fehlender Einfluss auf das abdominale Tumorwachstum nicht verwunderlich. Ferner ist die Quantität der applizierten Substanz kritisch zu betrachten, da unter Umständen ein 1 cm² großes Celluloseflies nicht die Funktion einer mechanischen Barriere einnehmen kann. Ein anderes Problem stellt die korrekte Platzierung der Substanz mit Hilfe von laparoskopischen Instrumenten in einem Kleinnagermodell dar. Ferner ist der Einsatz von Interceed nur unter hämostatischen Bedingungen sinnvoll, da dessen Wirkung in Anwesenheit von Blut eingeschränkt ist [143,143]. Auch wenn in einigen klinischen Studien die Sicherheit und Effektivität von Interceed nachgewiesen wurde, so konnte eine Reduktion von Adhäsionen nicht bei allen Patienten beobachtet werden [160]. Dies wurde in tierexperimentellen Studien bestätigt [161-164]. Um die mechanische Barrierefunktion von Interceed aufrechtzuerhalten, ist ein Einsatz der Substanz beschränkt auf chirurgische Interventionen, in denen eine komplette Bedeckung der geschädigten Oberfläche möglich ist. Diese Voraussetzung ist während einer laparoskopischen Resektion eines malignen Tumors in einem Kleinnagermodell nicht gegeben. Da ein Anwachsen von Tumorzellen nicht ausschließlich auf den erzeugten Peritonealdefekt und die Darmanastomose im Sinne einer geschädigten Oberfläche beschränkt ist, sondern aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren (1.2) im gesamten intraabdominalen Raum auftreten kann, bleibt der Einsatz der oxygenierten Cellulose bei der laparoskopischen Resektion maligner Tumoren umstritten.

5.3 Intergel

Der Einsatz von Hyaluronsäure in der Adhäsionsprophylaxe begründet sich auf der nachgewiesenen Effektivität der Substanz in verschiedenen experimentellen und klinischen Studien [140,145-147,165-169]. Hyaluronsäure ist der natürliche Ligand von CD44, einem Adhäsionsmolekül, welches ubiquitär in unterschiedlichsten Geweben vorkommt. Mesothelzellen des Peritoneums sind an der Synthese des Glykosaminoglykans beteiligt [170], welches als Gleitsubstanz die Zellpermeabilität reguliert und ein Eindringen infektiöser Keime verhindert [171]. Die Wirksamkeit von Hyaluronsäure während der Adhäsionsprophylaxe ist auf den physikalischen Effekt durch Bildung eines viskösen Überzuges auf dem Peritoneum zurückzuführen, wodurch eine Anlagerung von Fibrin, Zellen und anderem Gewebe während der kritischen Phase der Fibrinbildung bei Peritonealverletzung stark verringert wird. Die Viskosität und die Verweildauer der Hyaluronsäure in der Peritonealhöhle, die für die Wirksamkeit der Substanz entscheidend sind, können durch eine Vernetzung der Hyaluronsäure mit Eisenmolekülen optimiert werden [146,169,172]. Der Einfluss der intraperitonealen Applikation von Intergel auf die Adhärenz freier Tumorzellen ist bislang nicht untersucht worden. In der vorliegenden Studie konnte der Effekt der Adhäsionsprophylaxe im Rahmen einer laparoskopischen Resektion eines Kolonkarzinoms nicht bestätigt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich bei der Applikation von Intergel weder Unterschiede in Bezug auf die Inzidenz der Lokalrezidive, noch waren Veränderungen hinsichtlich der Anzahl, des Gewichtes und der Lokalisation resezierter Metastasen sichtbar. Diese Ergebnisse werden in einer Studie von Underwood et al. bestätigt, in der die Anwendung von Seprafilm die Implantation von Kolonkarzinomzellen an geschädigten abdominalen Oberflächen eines Hamstermodells nicht beeinflusste [141]. Im Widerspruch dazu stehen Beobachtungen, in denen neben einer signifikant erhöhten Tumorzellproliferation und Motilität in vitro eine erhöhte intraperitoneale Metastasierung in vivo unter dem Einfluss von Hyaluronsäure nachgewiesen werden konnte [173]. Untersuchungen von

Ropponen et al. belegten, dass die Synthese von Hyaluronsäure durch Kolonkarzinomzellen nachweislich das Potential einer Metastasierung erhöht [174]. Die Bindung der Hyaluronsäure an CD44 ist an Prozessen wie Stimulation der Proliferation, Zellmigration und Angiogenese beteiligt [175-179]. Das Adhäsionsmolekül agiert in verschiedenen Tumoren als Promoter der Metastasierung, wobei eine verstärkte Expression von CD44 und seinen Splicevarianten mit der Tumorklassifikation, der Metastasierung und der Überlebensrate korreliert [94,106,180]. Die Wirkung von Intergel auf die Expression des tumor-assoziierten Adhäsionsmoleküls CD44 konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise war die Quantität der applizierten Substanz von 1 ml zu gering, um eine signifikante Anzahl an Bindungsstellen des CD44-Moleküls zu besetzen. Ferner ist es nach den Ausführungen über die Interaktion von Hyaluronsäure und CD44 fraglich, ob Intergel zur Prophylaxe einer perioperativen Metastasierung indiziert ist. Da das Produkt Intergel im März 2003 durch die Food and Drug Association vom Markt genommen wurde, entfallen weitere Untersuchungen. Kurz nach der Zulassung im November 2001 erhielt die Food and Drug Administration unveröffentlichte Berichte über im Zusammenhang mit Intergel aufgetretenen Nebenwirkungen wie postoperativen Schmerzen und erhöhten Adhäsionsraten, die auf Peritonealreizungen zurückzuführen waren [181]. Drei Todesfälle und 48 Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen wurden bekannt.

5.4 Taurolidin/Heparin

Taurolidin, ein Derivat der Aminosäure Taurin, findet seit 1975 Anwendung als Breitspektrumantibiotikum in der septischen Abdominalchirurgie und wird seit 1980 in der Traumatologie als chirurgische Spüllösung zur Behandlung von Infektionen eingesetzt. Seine antimikrobielle Wirkung, die durch Übertragung von Hydroxymethylgruppen an der Zellwand zu einer Teilung des Bakteriums führt [77,122], wird neben indirekten Wirkmechanismen auch als Pathomechanismus der Tumorsuppression diskutiert [67,119,120]. In mehreren Vorexperimenten konnte der tumorsupprimierende Effekt von Taurolidin [67,119,120,123-126] sowie die synergistisch supprimierende Wirkung auf das intra- und extraperitoneale Tumorwachstum in Kombination mit Heparin bei verschiedenen Tumorzelllinien überprüft und in vitro in einem Tiermodell (BD IX Ratte) nachgewiesen werden [56,67,119]. Die Beobachtungen der Suppression des intraperitonealen Tumorwachstums nach intraperitonealer Instillation von Taurolidin/Heparin werden in der vorliegenden Studie bestätigt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führt die Kombination aus Taurolidin und Heparin zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl und des Gewichtes der Metastasen. Eine Hemmung des lokalen Tumorwachstums konnte bereits durch eine alleinige intraperitoneale Applikation von Heparin gezeigt werden [118,119]. Dies bestätigt eine Studie von See et al., in der eine Adhäsion von Tumorzellen, Bakterien und anderen Substanzen an verletztem Urothel unter lokaler Applikation von Heparin vermindert werden konnte [182]. Die Wirkung von Heparin lässt sich mit einer Blockierung der extrazellulären Matrix durch Bindung an die Membranrezeptoren Fibroblast-growth-factor (FGF), Fibroblast-growth-factor-receptor (FGFR) sowie Fibroblast-growth-factor-receptor4 (FGFR4) auf der Zellmembran der Mesothelzellen des Peritoneums erklären [78,183]. Neben der antiadhärenten Eigenschaft besitzt Heparin die Fähigkeit, in die Transkription und Produktion intrazellulärer, regulatorischer Proteine einzugreifen [184]. Dabei wird durch einen in vivo und in vitro nachweislich hemmenden Effekt von Heparin auf die nukleären Transkriptionsfaktoren AP-1, SP-1, ETS-1 und NFκB die Interaktion

zwischen den Transkriptionsfaktoren und deren korrespondierenden Oligonucleotiden gestört. Die Pathogenese der Effekte von Taurolidin auf das Tumorwachstum ist ebenso vielschichtig. Neben antiadhäsiven Eigenschaften [134] und einer direkten intraperitonealen Wachstumshemmung an den Tumorzellen selbst [119], werden indirekte Wirkmechanismen diskutiert. Taurolidin hemmt die Produktion von IL-1 β , einem physiologischen Wachstumsfaktor, der sowohl in Monozyten als auch in Peritonealmakrophagen synthetisiert wird [77,89,119]. IL-1 β beeinflusst die Zellteilung und stimuliert das Zellwachstum in vivo [89]. In tierexperimentellen Untersuchungen kann eine signifikante Reduktion der IL-1 β -Produktion von Peritonealmakrophagen unter dem Einfluss von Taurolidin nachgewiesen werden [119]. Ob eine verminderte Interleukinproduktion eine Suppression des lokalen Tumorwachstums zur Folge hat, ist bisher in klinischen Studien nicht ausreichend untersucht worden. Die durch den Einsatz als Chemotherapeutikum bekannte irreversible Hemmung von LPS [77,185] lässt Rückschlüsse auf die Pathogenese der Tumorzellsuppression durch Taurolidin zu. Die an die Membranoberfläche gramnegativer Bakterien gebundenen Moleküle, die nicht nur in der Atmosphäre vorkommen, sondern auch Bestandteil der Darmflora sind, werden mit einem erhöhten Tumorwachstum nach chirurgischen Interventionen assoziiert [186]. Die Stimulation der Neoangiogenese durch LPS lässt sich auf die Induktion der VEGF-Produktion in Tumorzellen zurückführen [137,186]. Ab einer Tumorgröße von 2 mm³ ist die durch VEGF stimulierte Neovaskularisierung eine grundlegende Voraussetzung für das Wachstum von Metastasen [187,188]. Aufgrund der irreversiblen Hemmung von LPS durch Taurolidin kann die Tumorangiogenese unterbunden werden. Taurolidin ist ferner an der Hemmung der LPS-induzierten TNF α -Produktion in Monozyten, Makrophagen und Tumorzellen beteiligt [77]. Dies wurde in einer Studie bestätigt, in der Taurolidin die Produktion von TNF α in mit IL-1 β stimulierten, humanen Leberkarzinomzellen reduzierte [189]. Das proinflammatorische Interleukin TNF α ist durch die induzierte Produktion weiterer proinflammatorischer Moleküle (IL-1, IL-6, IL-8, NF κ B, VIP) bei entzündlichen und malignen

Prozessen erhöht, fördert durch die direkte Stimulation von VEGF die Tumorangiogenese [127,190] und stimuliert durch Bindung an den TNF-Rezeptor1 die Apoptose [127]. Die proapoptotische Wirkung von TNF α kann durch die Produktion und Aktivierung von NF κ B gehemmt werden [191]. Das Zusammenspiel dieser beiden Faktoren ist bisher nicht eindeutig geklärt. Der direkte zytotoxische Effekt von Taurolidin auf die Tumorzellen durch die Induktion der Apoptose spiegelt sich in verschiedenen Studien in einem reduzierten Tumorwachstum wider [77,126,129-132]. Stendel et al. erklären die antineoplastische Aktivität von Taurolidin auf Glioblastomzellen mit der Induktion des programmierten Zelltodes auf der Grundlage der Fas-Liganden [132]. Die Induktion der Apoptose basiert dabei auf der Übertragung aktivierter Methylgruppen von Taurolidin auf Bindungsstellen der Tyrosinkinase- oder Fas-Rezeptoren der cerebralen Tumorzellen [192]. Ergebnisse andere Arbeitsgruppen, die ihre Untersuchungen an leukämischen und Ovarial-Karzinomzellen durchgeführt haben, verweisen auf die Wirkung von Taurolidin auf einen späteren Prozess der apoptotischen Kaskade. Im Vordergrund steht dabei die Aktivierung der Caspasen 3, 8 und 9 sowie die Schädigung der Mitochondrien mit folgendem Cytochrom c- Efflux [129,130]. Die antineoplastische Aktivität ist dabei tumorzellspezifisch [129,136,192]. Selbst bei hohen Dosen wurden für die Substanz bisher außerordentlich geringe unerwünschte Wirkungen erfasst [134-136]. Neben dem apoptotischen Effekt ist vor kurzem eine Suppression der Proteinbiosynthese nach Taurolidinexposition beschrieben worden [133]. Durch eine Hemmung der Translation von Tumorzellen, die eine hohe Proliferationsrate aufweisen, kann das Tumorzellwachstum gehemmt werden [133]. Die supprimierende Wirkung von Taurolidin auf das intraperitoneale Tumorwachstum konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Um den Einfluss von Taurolidin/Heparin auf Prozesse, die während der Tumorzelladhäsion im Rahmen der Metastasierung ablaufen, zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Studie Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen auf molekularer Ebene beleuchtet. Die Fähigkeit der Tumorzellen, sich an ein bestimmtes Gewebe anzuheften bzw. sich davon zu lösen, wird vor allem durch Zelladhäsionsmoleküle vermittelt.

Den Cadherinen kommt dabei eine wichtige Rolle in der Organogenese und der Aufrechterhaltung der normalen Gewebestruktur und –funktion zu [193]. Die verminderte Expression von E-Cadherin, ein Ca^{++} -abhängiges interzelluläres transmembranöses Glykoprotein, wird in der Dysfunktion von Zell-Zell-Adhäsion, welche zu Tumorinvasion und –metastasierung führen kann, mit als wichtigstes Ereignis auf molekularer Ebene angesehen [96-99,102,103]. Eine Korrelation zwischen dem funktionellen Verlust von E-Cadherin und der Tumor-Klassifikation (Differenzierungsgrad, Invasivität, hämatogene und lymphogene Metastasierung) konnte in einer Vielzahl humaner Tumoren wie unter anderem dem Mamma-, Magen-, Ösophagus-, Kolon- und Bronchial-Ca nachgewiesen werden [194]. Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Zellproliferation durch Aktivierung des Proteins p27 fungiert E-Cadherin als Wachstumssuppressor [195]. Einen vergleichbaren Einfluss auf die Invasivität konnten Dorudi et al. in einer Studie, in der der funktionelle Verlust des Adhäsionsmoleküls die Invasion benachbarter Gewebe förderte, bestätigen [196]. Diese Aussagen konnten in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollzogen werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde eine signifikante Reduktion der E-Cadherin-Expression nach intraperitonealer Applikation von Taurolidin/Heparin beobachtet. Die in den makroskopischen Untersuchungen detektierte signifikante Reduktion des intraperitonealen Tumorwachstums unter Taurolidin/Heparin-Exposition widerspricht der Theorie, dass eine verminderte E-Cadherin-Expression mit einer erhöhten Metastasierung assoziiert ist. Diese Beobachtung unterstützend, weisen nicht alle Studien die statistisch signifikante Korrelation zwischen funktionellem E-Cadherin Verlust und erhöhter Metastasierung des Kolonkarzinoms nach [93,197]. Shiozaki et al. beschreiben das Vorkommen von E-Cadherin in der Mehrzahl gastrointestinaler Primärtumoren sowie entsprechender Lebermetastasen [198]. Durch weitere vergleichende Untersuchungen der E-Cadherin-Expression in primären kolorektalen Karzinomen und deren Metastasen entwickelte sich die Hypothese, dass eine Expression von Adhäsionsmolekülen auf Tumorzellen nach deren Herauslösung aus dem Verband des Primärtumors notwendig sei, um ein Anwachsen der Tumorzellen und die Bildung von

Fernmetastasen zu ermöglichen [195,199]. In der vorliegenden Studie findet die verminderte E-Cadherin-Expression nach intraperitonealer Applikation von Taurolidin/Heparin verschiedene Erklärungsansätze. Im Rahmen der apoptotischen Kaskade epithelialer Zellen wird die E-Cadherin vermittelte Adhäsion unterbrochen. Während die zytoplasmatische Domäne des Adhäsionsmoleküls durch eine Caspase-3 getriggerte Spaltung von den Actinfilamenten des Zytoskelettes getrennt wird, erfolgt die Ablösung der extrazellulären Domäne mittels Aktivierung von Metalloproteinasen [200,201]. Die Wirkung von Taurolidin auf apoptotische Vorgänge unter Beteiligung von Caspasen könnte demzufolge eine verminderte E-Cadherin-Expression begünstigen. Die unter dem Einfluss von Kohlendioxid beobachtete Suppression der E-Cadherin- und CD44-Expression kann als Erklärungsansatz vernachlässigt werden, da auch die Kontrollgruppe einem Einsatz minimal invasiver Techniken unterzogen wurde [104,105]. Aufgrund der Hemmung der Proteinbiosynthese nach Taurolidin-Exposition ist neben einer verminderten E-Cadherin-Expression eine reduzierte Färbung anderer tumor-assoziiierter Adhäsionsmoleküle nachvollziehbar [133]. Dies wurde bei der Betrachtung der unter dem Einfluss von Taurolidin/Heparin verminderten Expression des Adhäsionsmoleküls CD44 deutlich, die jedoch keine Signifikanz aufwies. CD44 ist ein integrales Membranprotein mit einer postulierten Funktion in Matrix-Adhäsion, Lymphozyten-Aktivierung und Lymphozyten-„Homing“ sowie Tumorzellmigration und –invasion [202]. Die Rolle, welche CD44 und seine varianten Isoformen in der Metastasierung von Tumoren spielt, ist umstritten [106]. Korrelierend mit der Tumordifferenzierung und der Prognose agiert CD44 in einer Vielzahl humaner Tumoren als Promoter der Metastasierung [94,106]. In die Gruppe der Tumoren, bei denen eine Expression von CD44 oder bestimmter Isoformen mit einer erhöhten Metastasierung und einer ungünstigeren Prognose korreliert, werden unter anderem das Magenkarzinom [203,204], das Kolorektale Karzinom [107-109,205] und das Mammakarzinom [206,207] eingereicht. Dies belegen Studien, in denen der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen CD44-Varianten eine supprimierte Metastasierung bestimmter Tumorzelltypen zur Folge hatte

[208]. In vitro inhibieren Antikörper gegen CD44 überdies direkt die Endothelproliferation und -migration [209]. Neben der Suppression der Proteinbiosynthese kann die tendenziell verminderte CD44s-Expression in der vorliegenden Arbeit auf die durch Taurolidin verminderte TNF α -Synthese zurückzuführen sein. TNF α bewirkt eine konzentrationsabhängige Stimulation von CD44 [127,210]. Da erst die Kenntnis über die Änderung von bestimmten CD44-Spleißvarianten in der Kontroll- und Taurolidiningruppe detaillierte Aussagen über das Metastasierungsverhalten ermöglichen, wird eine weitere Untersuchung der CD44-Isoformen notwendig sein, um den Einfluss von Taurolidin auf die Metastasierungsspotenz kolorektaler Karzinome zu unterstreichen. Auch die Untersuchung der β 1-Integrin-Expression nach intraperitonealer Applikation von Taurolidin weist eine tendenzielle Reduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Das tumor-assoziierte Adhäsionsmolekül β 1-Integrin ist neben dem Tumorwachstum und der Metastasierung an der Tumorangio-genese und der Tumorimmunologie beteiligt und kontrolliert im Zusammenspiel mit einer Vielzahl von Signaltransduktionswegen den Ablauf des Zellzyklus und den programmierten Zelltod [83,115,116,211]. Eine Schlüsselrolle spielt dabei die an der zytoplasmatischen Seite der Zellmembran lokalisierte Fokale Adhäsionskinase, die nach Integrin-vermittelter Aktivierung durch Bindung an GFR Einfluss auf die Tumorzellmigration ausübt [117,212]. Deutlich wird die Signaltransduktion am Beispiel der Phosphorylierung von ErbB2, der in die Familie der EGFR einzuordnen ist, mit konsekutiver Stimulation der Zellproliferation und Invasivität [213]. Die Wirkung von Integrinen auf die Zellproliferation ist sehr differenziert und jedes Integrin scheint auf unterschiedliche Zelltypen eine unterschiedliche Wirkung zu haben. Während Sarkom- und Melanomzellen durch die Expression des α 2 β 1-Integrins eine erhöhte Proliferations- und Invasionsfähigkeit erlangen [214], zeigt sich für das Mammakarzinom eine Abnahme der Proliferation [215]. Gesichert scheint die Funktion des α 2 β 1-Integrins bei der Migration von metastasierenden Zellen nach Überwindung der Gefäßbarriere [216]. Das α 5 β 1-Integrin fungiert als Wachstumssuppressor [217] und schützt Zellen vor Apoptose durch Aktivierung des Bcl-2. Nach Bindung an Fibronectin wird

diese Wachstumssuppression jedoch aufgehoben und in einen Proliferationsvorteil umgewandelt [218]. Im metastatischen Prozess konnte eine verstärkte Expression verschiedener β 1-Integrin-Untereinheiten unter anderem bei der Untersuchung von Lymphomen, Glioma und Pankreaskarzinomen [219] dargestellt werden. Eine verminderte β 1-Integrin-Expression korrelierend mit einer erhöhten Metastasierung zeigte sich neben dem Mamma-Ca auch für das Kolon-Ca [197,220,221]. Die in dieser Arbeit erzielten Färbergebnisse korrelieren nicht mit den makroskopischen Befunden. Da sich unter der Taurolidin/Heparin-Exposition ein vermindertes Tumorwachstum zeigte, war eine verstärkte β 1-Integrin-Expression zu erwarten. Das tendenziell reduzierte Auftreten von β 1-Integrin nach intraperitonealer Applikation von Taurolidin kann neben der supprimierten Proteinbiosynthese [133] auf die irreversible Hemmung von LPS zurückzuführen sein [77]. Über eine β 1-Integrin-vermittelte Signaltransduktion übt LPS einen direkten Einfluss auf die Tumorzelladhäsion und Invasion aus [222]. Dies hat neben einer Aktivierung von NF κ B mit folgender Transkription und Synthese bestimmter Faktoren (VEGF, GM-CSF, MMP) eine verstärkte Produktion von β 1-Integrin zur Folge, wobei VEGF selbst auch die Expression von β 1-Integrin auf der Oberfläche von Zellen induziert. Ob die Interaktion zwischen Heparin und Fibronectin mit einer reduzierten β 1-Integrin-Expression assoziiert ist, wurde bisher nicht untersucht. Allerdings spiegelt sich der hemmende Effekt von Heparin auf Transkriptionsfaktoren wie NF κ B in einer Reduktion der β 1-Integrin-Expression wider [184]. Um einen detaillierten Überblick über die Wirkung von Taurolidin/Heparin auf das Expressionsverhalten von β 1-Integrin auf Kolonkarzinomzellen zu erhalten, ist es notwendig, in einer zukünftigen Studie die Untereinheiten genau zu erfassen.

Die Kombination von Taurolidin und Heparin zeigte in Tierversuchen mit minimal invasiven Eingriffen eine synergistische supprimierende Wirkung auf das intra- und extraperitoneale Tumorwachstum [78,106,129,137]. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Fraglich ist jedoch, ob das

verwendete Tumormodell repräsentativ für klinische minimal invasive Verfahren ist. Die stark erhöhte Inzidenz lokaler Rezidive in der Kontrollgruppe kann nicht mit der Rezidivrate laparoskopischer Eingriffe [30,37-39] in Einklang gebracht werden. Die Ursache scheint in der simulierten Tumorzellverschleppung während der instrumentellen Manipulation des tumortragenden Organs zu liegen, die mit einer Tumorzellapplikation von 1×10^4 Kolonkarzinomzellen das Tumorgewicht sowie die Entwicklung der Metastasen durch die stark erhöhte Anzahl der Tumorzellen beeinflusst [223] und somit einen Vergleich unrealistisch macht. Neben den makroskopischen Ergebnissen stand das Auftreten der tumor-assoziierten Adhäsionsmoleküle im starken Widerspruch zu den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen. Ob die erläuterten Pathomechanismen von Taurolidin und Heparin tatsächlich die veränderte Expression der untersuchten Adhäsionsmoleküle erklären, muss in zukünftigen molekularbiologischen Untersuchungen gezeigt werden. Ferner stellt sich die Frage, ob die kurze Halbwertszeit von Taurolidin von ungefähr 2 Stunden sowie die Halbwertszeit von Taurultam, einem Metaboliten, von 8 Stunden eine Wirkung auf die Expression der Adhäsionsmoleküle sowie deren Bestimmung nach 28 Tagen rechtfertigt. Weiterführende molekularbiologische Untersuchungen sind daher erforderlich.