

1. Einleitung

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Das humane Pankreaskarzinom

1.1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Pankreaskarzinoms

Die Inzidenz des humanen Pankreaskarzinoms ist in den letzten vier Dekaden weltweit gestiegen (7,88,139), wobei die Rate in den westeuropäischen Ländern zwischen 8,5 –12,5:100 000 Einwohnern (84,139,153,154) und in Indien, Kuwait und Singapur weniger als 2,2:100 000 Einwohnern (153,154) beträgt. Interessant ist die Entwicklung in Japan: Lag die Inzidenzrate 1960 noch bei 1,8, so stieg sie bis 1985 auf 5,2 an (139,154).

In den USA werden ca. 29 000 neue Fälle pro Jahr registriert. Die afroamerikanische Bevölkerung weist mit 14,8 bzw. 12,1 pro 100 000 für Männer und Frauen im Vergleich zu 9,8 und 7,5 Fällen pro 100 000 in der weißen Bevölkerung eine höhere Rate auf (88,110,139,153,154). Das Verhältnis der männlichen gegenüber der weiblichen Bevölkerung beträgt 1,3-1,5:1 (71,88,139,154).

Mit mehr als 30 000 Fällen pro Jahr steht das Pankreaskarzinom in der Europäischen Union an der 6. Stelle der Krebstodesstatistik (87,88,139), in den USA steht es an der 4. Position (7,87,88,102,139).

Die Häufigkeit des Pankreaskarzinoms korreliert mit dem Alter. Während die Erkrankung bis zum 25. Lebensjahr nur sehr selten auftritt (88,139,154), liegt der Erkrankungsgipfel zwischen der 6.–8. Dekade (87,139,153,154).

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist vielfältig. Als bedeutsamster Risikofaktor gilt der Nikotinkonsum (71,88,13,153,154). Das relative Erkrankungsrisiko beträgt bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern in der EU und in den USA 1,5–3:1,0 (88,139,153). Als Ursache wird der Gehalt an tabakspezifischen Nitrosaminen in Zigaretten diskutiert (127,153,154). Bei einer chronischen Pankreatitis besteht ein relatives Risiko von 4–6% innerhalb eines Jahrzehnts ein Pankreaskarzinom zu entwickeln, unabhängig von Land, Geschlecht und Typ der Pankreatitis (82,139). Weiterhin scheint die Ernährung eine wichtige Rolle zu spielen (71,87,153,154), da in Tierstudien diätetische Fette und Eiweiße die Karzinogenese von

Pankreaskarzinomen fördern (88,139,153,154). Kontroverse Ergebnisse zeigt die Literatur bei anderen potentiellen Risikofaktoren wie Koffein, Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, Cholezystektomie und Gastrektomie bei Ulkustherapie (88,139,153,154). Es bedarf weiterer Studien, um deren Stellenwert zu eruieren.

1.1.1.2. Pathogenese des Pankreaskarzinoms

95% der Pankreaskarzinome entstehen im exokrinen Anteil des Pankreas (71,153), von denen 75-92% duktale Adenokarzinome darstellen (102,134,153,154). Seltener sind muzinöse (2,5%) und adenosquamöse (0,5%) Karzinome, Zystadenokarzinome (0,5%) und Sarkome (0,1%) (22,153,154). 70% der Tumore sind im Caput pancreatis und Processus uncinatus, 20% im Corpus und 5-10% in der Cauda pancreatis lokalisiert (71,123,153,154).

Azinäre Karzinome und papilläre Neoplasien des Pankreas sind mit 0,2% respektive 0,8% sehr selten (22,28,153). Endokrine Tumoren sind unter anderem Insulinome, Glukagonome, Ppome und VIPome (22, 71).

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hat bei 85% der Patienten der Tumor die Organgrenzen überschritten (7,29,71,124,153,154). Davon zeigen 40% eine lokal fortgeschrittene Erkrankung mit dem Befall von Nachbarorganen wie Magen, Duodenum, Ductus choledochus, Leber, Kolon, Milz, und Niere (71,153). Häufig sind die Vena porta, die Vena lienalis und die Vena mesenterica superior infiltriert, zudem werden auch der Truncus Coeliacus und die Arteria mesenterica superior betroffen (5). 40% der Erkrankten zeigen aufgrund einer frühzeitigen hämatogenen Metastasierung Metastasen in Leber, Lunge, Knochen und Gehirn (1,153). Bei 35% der Patienten findet sich eine Peritonealkarzinose mit Aszites (153). Der Tumor breitet sich vorwiegend direkt über den perivaskulären und perineuralen Metastasierungsweg aus (71). Häufig wird auch eine frühzeitige lymphogene Metastasierung sowohl in organnahe als auch in organferne Lymphknoten beobachtet (42,153).

Auf molekularer Ebene kommt es zu einer sukzessiven Entstehung von Pankreaskarzinomen durch zunehmende genetische und morphologische Alteration der Pankreasgangzellen (30,35,158,166), die über eine pankreatische intraepitheliale Dysplasie zu einer malignen Entartung führt (30,35,158,166). So konnte eine vermehrte Mutationshäufigkeit von Her2/Neu, K-ras, p16 (CDKN 2), p53, DPC₄ und

BRCA2 mit zunehmender Entartung aufgezeigt werden (Tabelle 1) (30,35,137,158,166). Bei 95% der Pankreaskarzinome finden sich Mutationen in Codon 12 des c-K-ras Proto-Onkogens (30,137,158). Die Mutation führt zur permanenten Aktivierung des Ras-Proteins. Ras-Proteine sind zentral an der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren beteiligt, eine dauernde Aktivierung könnte daher durchaus zu einem überschießenden Zellwachstum führen (158).

Gen	Art	Häufigkeit der Mutation (%)	Funktion
K-ras	Onkogen	90	Signaltransduktion
p16	Tumorsuppressorgen	95	Zellzykluskontrolle
CDKN2A	Tumorsuppressorgen	80	Zellzykluskontrolle
p53	Tumorsuppressorgen	75	Transkriptionsfaktor
DPC4	Tumorsuppressorgen	50	TGF- β -Signaltransduktion
BRCA2	Tumorsuppressorgen	20	DNA-Reparatur

Tab. 1: Gendefekte beim Pankreaskarzinom

1.1.1.3. Diagnostik

Das Pankreaskarzinom wird häufig erst im fortgeschrittenen Stadium klinisch auffällig (153,154). Die initialen Symptome sind unspezifisch und beinhalten Übelkeit, epigastrische Schmerzen, Gewichtsabnahme, Anorexie, Veränderungen im Stuhlverhalten, extrahepatische biliäre Obstruktion mit Ikterus und Nausea (29,71,102,136,153). Schmerzen, Ikterus und Gewichtsverlust sind mit 70-95% die häufigsten Symptome (1,29,71,153,154). Seltener werden die Patienten symptomatisch auffällig durch eine akute Pankreatitis (5%), Erstmanifestation eines Diabetes mellitus (15%), Magenausgangsstenose (10-15%) (29,71,136,139,153), Blutungen (portale Hypertension durch Pfortader- oder V. lienalis-Verschluss), oder paraneoplastische Symptome wie Thromboseneigung (136).

Die häufigsten Befunde bei der klinischen Untersuchung sind Ikterus, Hepatomegalie, Aszites oder eine palpable Gallenblase (Courvoisier' Zeichen), ein palpabler Primärtumor, oder palpable, oberflächliche Metastasen der Leber (1,136,153).

Als wichtigste diagnostische Bildgebungsverfahren gelten zur Zeit der abdominelle Ultraschall (US) und die Computertomographie (CT).

Im Rahmen der Diagnostik des Pankreaskarzinoms weist der US eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 95% auf (29,45,71,103,153,170). Hierbei können Tumore $\geq 2\text{cm}$ diagnostiziert werden (71,136,154), zudem können mögliche Dilatationen des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus, Lebermetastasen, eine Invasion des Portalvenensystems und eine extrapankreatische Ausbreitung des Tumors diagnostiziert werden (29,39,71,123,154). Die Qualität der Ergebnisse ist einerseits jedoch vom Untersucher abhängig (153), andererseits ist die Anwendung in bis zu 40% durch nicht verwertbare Untersuchungen durch Darmgasüberlagerungen und Adipositas limitiert (39,71,136). Die Vorteile des US sind eine breite Verfügbarkeit, geringe Kosten (136,154) und die fehlende Invasivität (39,136).

Das bevorzugte bildgebende Verfahren stellt jedoch die CT (29,39,40,63,71,146,154) mit einer Spezifität von 90–100% (39,71,123) und einer Sensitivität zwischen 74–95% dar (39,71,123). Mittels der helikalen, dynamischen und kontrastmittel-verstärkten Spiral-Technik und der Möglichkeit sehr dünne Schichten (1,5–3mm) mit hoher Auflösung darzustellen (29,39,40), können die Tumorgrenzen und die umgebenden Strukturen genauer definiert und eine Lymphknotenvergrößerung untersucherunabhängig gezeigt werden (71,154). Limitierungen entstehen durch Nichtvisualisierung einer retroperitonealen Ausbreitung und durch eine schwierige Differenzierung von neoplastischen und inflammatorischen Prozessen (29,39,40,71). Bei einer Kontrastmittelunverträglichkeit oder bei einer eingeschränkten Nierenfunktion sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden, deren Sensitivität (87%) und Spezifität (84%) mit der einer CT vergleichbar ist (29,39,40).

Die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist bei zweifelhaften CT- oder MRT- Befunden und zur Differentialdiagnose der Tumore des pankreatobiliären Übergangs indiziert (29,39,40,153,154), welche zu 85% Pankreastumore ausmachen (68). 6% der Tumore entstammen dem distalen Ductus choledochus und 4,5% sind ampulläre oder duodenale Karzinome (71). Es können mittels der ERCP Biopsien entnommen und bei bestehender Obstruktion des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus eine Stentimplantation durchgeführt werden (29,39,40,71,75,153) .

Die Positronenemissionstomographie (PET) kann zur Differenzierung zwischen inflammatorischen und neoplastischen Prozessen bei Patienten mit fokalen, unspezifischen Veränderungen im Pankreas, die in der CT oder in der MRT gesehen worden sind, beitragen (29,39,40). Ihr Einsatz ist jedoch in der Pankreaskarzinomdiagnostik noch nicht etabliert.

Andere bildgebende Verfahren, wie die Endosonographie und die Angiographie, werden in der Literatur kontrovers diskutiert (29,39,40,56,71,131, 136,153,154).

Ziel eines präoperativen Stagings ist die Klärung der Möglichkeit der kurativen R0-Resektion (29,39,40,71,136,154).

1.1.1.4 Tumorstadien

Folgende Tabelle zeigt die TNM-Stadien-Klassifikation nach dem American Joint Committee for Cancer:

Stadium	T	N	M	Tumorausdehnung
I	1-2	0	0	Tumor lokal auf das Pankreas begrenzt ohne Lymphknotenbefall
II	3	0	0	Invasion in peripankreat. Gewebe (retroperitoneales Fett, Mesokolon, Peritoneum), Duodenum, Gallenwege ohne Lymphknotenbefall
III	1-3	1	0	Befall der regionalen Lymphknoten
IVA	4	0-1	0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
IVB	jedes T	0-1	1	Fernmetastasen

Tab. 2: TNM-Stadien-Klassifikation nach dem American Joint Committee for Cancer (154)

Die Stadieneinteilung basiert auf dem Ausmaß des Primärtumors, dem Lymphknotenstatus und auf der Existenz von Fernmetastasen. Tumore des Stadiums 1 und 2 sind potentiell R0-resezierbar, wobei Tumore mit einem Durchmesser von mehr als 4 cm, oder jene, die im Pankreaskörper oder -schwanz lokalisiert sind, selten R0-reseziert werden können (134,154).

Die folgenden Standardverfahren werden zur Zeit zum Staging eingesetzt:

1. Sonographie (13,29), 2. CT (Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und der Lebermetastasen) (29,39,136,154) 3. ERCP, 4. Angiographie (bei Verdacht auf Gefäßinfiltration) (29,39,136,154).

Die diagnostische Laparoskopie dient im Staging dem direkten Nachweis von kleinsten oberflächlichen Lebermetastasen, einer Peritonealkarzinose oder einer Gefäßinvasion (29,136,153,154). Somit können während der diagnostischen Laparoskopie in 23–33,3% der Fälle Leber-, peritoneale und omentale Metastasen mit einer Spezifität von 89–100% und einer Sensitivität von 73,3–100% (3,4,25,118, 146) festgestellt werden, die mittels vorheriger bildgebender Verfahren nicht diagnostiziert worden sind (3,4,25,69,118,146).

Zusätzliche Informationen erbringt der laparoskopische Ultraschall, der Aufschluß über tiefer gelegene Lebermetastasen gibt (5,87,135,146,148). So führt die Laparoskopie zu einer genaueren Klassifizierung des Tumorstadiums (37,98) und vermeidet häufig unnötige Laparotomien (3,25,69,70,87,118,131,135,148).

1.1.1.5 Therapie

Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist infaust. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind 80-90% der Pankreaskarzinome metastasiert und nicht kurativ resezierbar (7,29,71,102,124,153,154), weniger als 20% der Patienten überleben das erste Jahr nach Diagnosestellung (29).

1.1.1.5.1 Palliative Verfahren

Die Möglichkeiten einer chirurgischen Palliativtherapie bestehen bei maligner Obstruktion der extrahepatischen Gallenwege aus einer biliodigestiven Anastomose (Abb. 1e) oder einer Stentimplantation in den Ductus choledochus (29,71,102,153, 154). Die Indikation zu dem jeweiligen Eingriff wird in Abhängigkeit von Morbidität und Allgemeinzustand des Patienten gestellt. Beträgt die wahrscheinliche Überlebenszeit mehr als 3 Monate wird die biliodigestive Anastomose angestrebt, bei einer geringeren Überlebenszeit die weniger invasive Stentimplantation. Eine duodenale Obstruktion wird durch eine Gastroenterostomie (Abb. 1d) beseitigt (29,71,153).

Die nichtchirurgischen Therapiemöglichkeiten sind momentan limitiert. So führt die Strahlentherapie allein nicht zu einer Verlängerung der mittleren Überlebenszeit (MÜZ) (7,154), eine alleinige Chemotherapie verlängert diese jedoch signifikant, wobei die Daten variieren. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (MÜZ von 2,7–14,0

Monaten) verlängert sich die MÜZ durch eine Chemotherapie mit 5-Flourouracil(5-FU)-Mono auf 19,7 Monate (102) und in Kombination mit Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat und Mitomycin C von 2,25 auf 11 Monate mit einer Erhöhung der 1-Jahres-Überlebensrate (1JÜR) von 5 % auf 35% (124). Andere Kombinationen von 5-FU mit Adriamycin und Mitomycin C, sowie mit Leucovorin und Etoposid zeigten eine MÜZ von 8,25 Monaten, respektive 6,0 Monaten und eine Erhöhung der 1JÜR auf 25% (124).

Die Erfolge einer kombinierten Radiochemotherapie mit 5-FU werden in der Literatur kontrovers diskutiert. In der Kontrollgruppe ohne adjuvante kombinierte Radiochemotherapie besteht nach einer R0-Resektion eine MÜZ zwischen 12,0–18,0 Monaten mit einer 5JÜR von 3%-25% (29,78,102). Nicht resezierbare Karzinome haben eine geringere MÜZ von 2-5 Monaten mit einer 5JÜR von weniger als 5% (18,109,124).

Nach einer R0-Resektion variieren die Datenangaben zu den Ergebnissen. Ein adjuvantes 5-FU-Mono-Protokoll kombiniert mit einer Bestrahlung erzielt eine MÜZ von 15-21 Monaten mit Erhöhung der 5-JÜR auf 18% 28 (17,78,102,109).

Die Kombination von 5-FU mit anderen Zytostatika wie Doxorubicin, Mitomycin C, Cisplatin und Leucovorin zeigt gegenüber dem 5-FU-Mono-Protokoll nach einer R0-Resektion keine eindeutige Verbesserung der MÜZ (7,78,109). Bei nicht resezierbaren Pankreaskarzinomen zeigt sich eine MÜZ von 9-11 Monaten, wobei kein Unterschied zwischen einer 5-FU-Mono- und einer multimodalen Chemotherapie besteht (7,17,78,109).

Die intraoperative Bestrahlung kann die MÜZ auf bis zu 18 Monate (17,102,154) erhöhen und führt zu einer Verminderung der Schmerzen (7,17,71,154), wobei die Kombination mit einer intraoperativen, lokalen Chemotherapie mit 5-FU zu einer Erhöhung der 5-JÜR auf bis zu 32% (102,109) führen kann.

Insgesamt werden die palliativen Therapiemöglichkeiten in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert und bis jetzt fehlt es an überzeugenden, eindeutigen Beweisen für deren Wirksamkeit.

1.1.1.5.2. Resektionsverfahren

In nur 10–20% der Fälle ist eine R0-Resektion des Pankreaskarzinoms nach Diagnosestellung möglich (7,29,102,124,153,154). Die partielle

Duodenopankreatektomie nach Whipple (Abb. 1a) und die pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie (Abb. 1b) gelten als die Standardtherapie des Pankreaskopfkarzinoms (29,34,42,71,102,134,153), bei Pankreasschwanzkarzinomen erfolgt eine Pankreaslinksresektion (Abb. 1c) (29,71,102,153). Umfangreichere Operationsverfahren, wie die totale Pankreatektomie oder die regionale Pankreatektomie nach Fortner, erwiesen sich nicht als prognoseverbessernd im Vergleich zu den Standardverfahren (71,102,134,153,154).

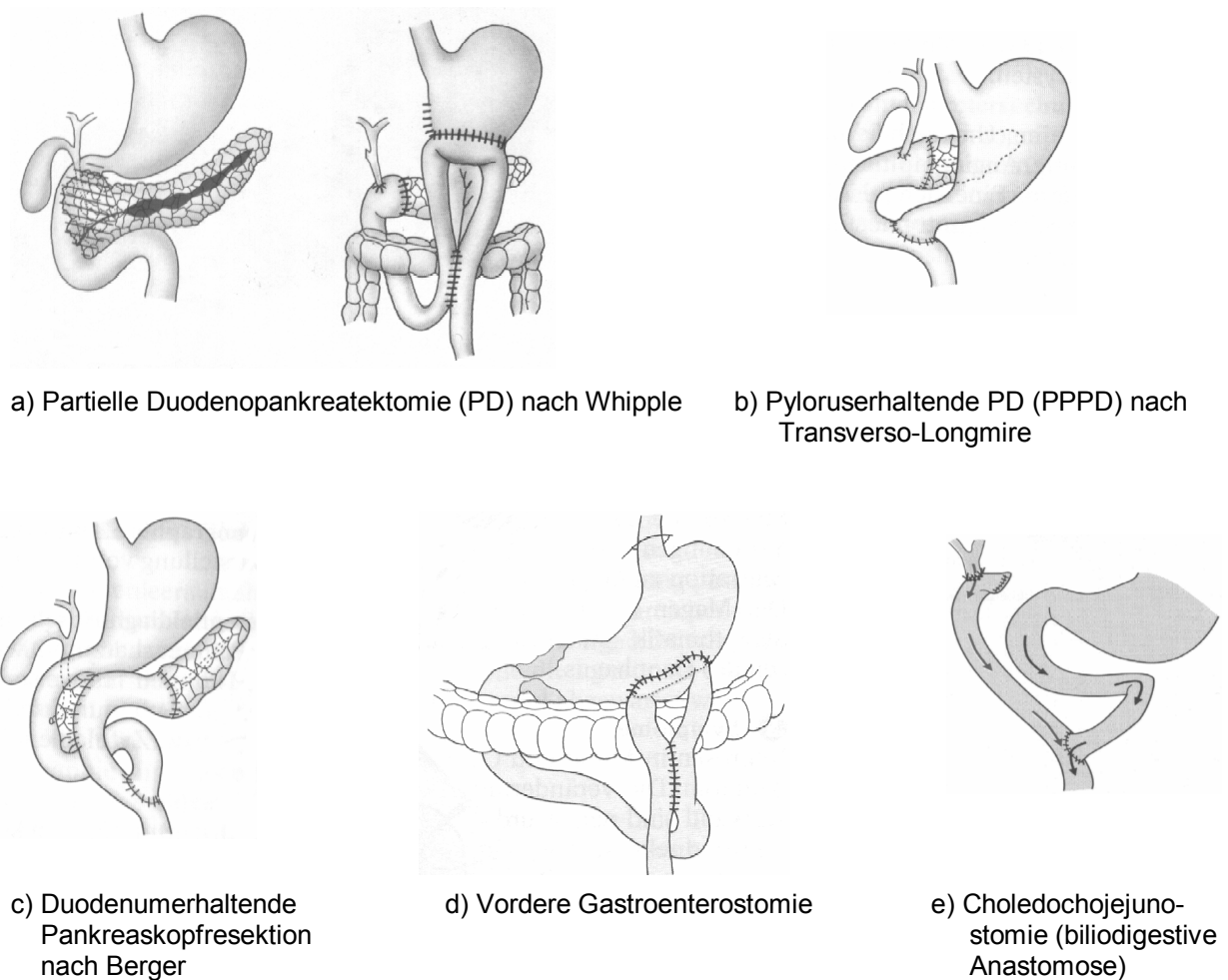


Abb. 1: Chirurgische Operationsverfahren beim Pankreaskarzinom

Während die mittlere Überlebenszeit bei nicht resezierbaren Pankreaskarzinomen bei 4–6 Monaten liegt (29,124,125,154), wird durch eine R0- Resektion eine MÜZ von 12–18 Monaten und eine 5JÜR von 5–10% (29,102,134) mit einem Range von 0,4–33% erreicht, wobei in erfahrenen Zentren die 5JÜR 15-36% beträgt (29,71,102). Die durchschnittliche 5JÜR für alle Patientengruppen (R0-,R1- und R2-

resezierte Patienten) liegt zwischen 5–15% (7,29,102,125,134) mit einer MÜZ zwischen 13–17 Monaten (102,125,134).

1.1.2. Tiermodelle des Pankreaskarzinoms

Tiermodelle ermöglichen die Erforschung ätiologischer Faktoren und von Tumorwachstumskriterien, wie genetischen Veränderungen im Sinne der Onkogen-Expression, des Verlusts von Tumorsuppressorgenen und Veränderung der Genexpression (Translokation/Inversion/Punktmutation), die entweder hereditär oder spontan als Folge unterschiedlicher Karzinogene auftreten können, sowie die Evaluierung von experimentellen Behandlungsstrategien beim Pankreaskarzinom. Obwohl Versuche unternommen worden sind, Pankreastumore in größeren Tieren wie Hunden oder Schweinen zu induzieren, zeigen sich eher Nagetiere, insbesondere Ratten und Hamster, als empfänglicher.

1.1.2.1. Das Rattenmodell

Bei Ratten kann durch eine wiederholte intraperitoneale Injektion von Azaserin ein Pankreaskarzinom induziert werden (84,141,155). Hierbei entwickelt sich ein azinäres Adenokarzinom des Pankreas (141,155). Dieses weist ein anderes biologisches Verhalten, eine andere Morphologie und eine andere Karzinogenese auf als das duktales Adenokarzinom (139,141,153,154), das in über 80% der Fälle beim humanen Pankreaskarzinom auftritt (51,86,141). Somit können vom induzierten azinären Adenokarzinom der Ratte nur limitierte Rückschlüsse auf das Verhalten des humanen Pankreaskarzinoms gezogen werden (51,86,126,141).

1.1.2.1. Das Hamstermodell

1974 konnte erstmals experimentell in syrischen Goldhamstern durch Injektion von 2,2'-dihydroxy-di-N-propylnitrosamin (DIPN) ein duktales Adenokarzinom induziert werden (113). Gleichzeitig fanden sich bei über 70% der Tiere Tumore in anderen Organen (Respirationstrakt, Leber und Nieren), so daß Experimente mit selektiveren Nitrosaminderivaten folgten, die zu dem N-Nitrosobis-2-oxoproylamin (BOP)-Modell

fürten. BOP erwies sich als fast 100%ig pankreasspezifisch mit einer sehr geringen Tumorinzidenz in anderen Organen (141). Histologisch entspricht das Karzinom einem duktalem Adenokarzinom und ist morphologisch, klinisch und im biologischen Verhalten dem humanem Pankreaskarzinom vergleichbar (107,113,141,155). Weitere Parallelen bestehen in der klinischen Symptomatik, wie Gewichtsverlust, Aszites, Thrombose und Diabetes mellitus (113,155). Zudem exprimieren die induzierten Tumorzellen Blutgruppen-Antigene, CA 125, 17-1A, und TAG-72, und überexprimieren transformierende Wachstumsfaktor-alpha- und Epidermal-growth-factor(EGF)-Rezeptoren. Zusätzlich besteht eine signifikante Ähnlichkeit in den genetischen Veränderungen mit der Mutation von c-Ki-ras am Kodon 12(GGT→GAT), von p53, und mit der homologen Deletion von p16 und des Y-Chromosoms (141).

Aufgrund dieser guten Vergleichbarkeit mit einer genetischen Ähnlichkeit, der hohen Induktionsrate (Inzidenz von 90-100% nach 30 Wochen (107)), sowie der geringen Latenzzeit von 15-30 Wochen (109), wird das Modell des BOP-induzierten, duktalem Pankreaskarzinoms des syrischen Hamsters in der Literatur als geeignetes Tiermodell angesehen.

1.2. Das Somatostatinkonzept

1.2.1. Somatostatin und seine Rezeptoren

Somatostatin wurde 1973 von Brazeau (16) aus Schafshypothalami isoliert und gemäß der anfänglich bekannten Wirkung als SIRF (Somatotropin Release Inhibiting Factor) bezeichnet. Später konnte nachgewiesen werden, daß Somatostatin ubiquitär exprimiert wird (13,112,120,143) und ihm eine generell hemmende Wirkung auf die Sekretion von Hormonen bzw. von Sekreten wie Gastrin, Glucagon, Insulin, exokrinen Pankreasenzymen, Cholezystokinin, VIP (vasoaktives intestinales Peptid), Motilin oder Peptid YY, zukommt (13,89,112,132).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Hemmung der exokrinen Sekretion<ul style="list-style-type: none">- Magen- Pankreas- Leber- Hemmung der neuroendokrinen Sekretion<ul style="list-style-type: none">- Gastrointestinaltrakt- Pankreas- Hemmung der Motilität- Hemmung des intestinalen Transports- Verminderung der Splanchnikusdurchblutung- Hemmung von Proliferation und Tumorwachstum |
|---|

Tab. 3: Biologische Wirkung von Somatostatin

Die Wirkung von Somatostatin wird unter anderem über Rezeptoren vermittelt, von denen inzwischen fünf verschiedene Somatostatinrezeptoren (SSTR1-5) bekannt und charakterisiert sind (13,72,89,112). Es handelt sich bei allen Subtypen um membranständige integrale Proteohormonrezeptoren mit 7 Transmembrandomänen (13,89,112,151). In unterschiedlichen Geweben, wie in der Kortex, im Zerebellum, im Hypothalamus, im Gastrointestinaltrakt, im Herzen und in den Inselzellen des Pankreas wurden Somatostatinrezeptoren (SSTR) gefunden (13,132). Zudem wurden SSTR in einer Anzahl von Tumoren wie Hypophysenadenomen, neuroendokrinen Tumoren, Inselzelltumoren, Karzinoiden, Adenokarzinomen der Mamma, Prostata, Ovarien, Nieren und des Kolons sowie bei Astrozytomen, Neuroblastomen und Medulloblastomen (13,132) entdeckt. Jedoch gibt es eine Heterogenität sowohl in der Anzahl als auch in der Verteilung der Rezeptoren zwischen den Tumoren und auch innerhalb desselben Tumors (13,127,132), die

wahrscheinlich die individuell unterschiedliche Sensitivität gegenüber der Behandlung mit Somatostatinanaloga erklären könnte.

Die antiproliferativen und Apoptose-induzierenden Aktivitäten von Somatostatin (Tab.4) basieren wahrscheinlich einerseits auf direkten Mechanismen, die sich aus der Bindung von Somatostatin, respektive seiner Analoga, an die Rezeptoren ergeben und andererseits auf indirekten Mechanismen, die einen Einfluß auf den Wirt ausüben (13,24,127,132).

1.	Direkte antimitotische Effekte via Somatostatinrezeptoren auf Tumorzellen
2	Suppression der Ausschüttung von trophischen Hormonen (z.B.: GH, Insulin, Prolaktin)
3.	Direkte oder indirekte Inhibierung von Wachstumsfaktoren (z.B.: IGF-1, EGF, PDGF)
4.	Inhibierung der Angiogenese
5.	Induktion der Apoptose
6.	Immunmodulation

Tab. 4: Mögliche Mechanismen der antineoplastischen Aktivität von Somatostatinanaloga

Der direkte Mechanismus beruht auf der Induktion unterschiedlicher Signal-Transduktionswege durch Somatostatin, indem die SSTR negativ an die Adenylatzyklase via Pertussistoxin-sensitive Guanosin triphosphat-bindende Proteine (13,89,112,132) gekoppelt sind. Dies führt zu einer Abnahme der intrazellulären cAMP Konzentration (112). Ein weiterer Mechanismus nach Aktivierung von SSTR-2 führt zu einer Steigerung der Phosphotyrosin- Phosphataseaktivität mit folgender Inaktivierung von Tyrosinkinase (89,112,160). Dieser Transduktionsweg könnte von besonderer Bedeutung für die proliferationshemmenden Effekte von Somatostatin sein (89,112). Alle SSTR haben zudem Verbindungen zu den K⁺- und Ca²⁺-Kanälen der Zellmembran, wobei der SSTR-2 den effizientesten Rezeptor darstellt, so daß eine Ligandenbindung die intrazellulären Konzentrationen dieser Ionen und somit die Membranpolarisation beeinflusst (13,106,112). In der Literatur wird zusätzlich eine Stimulierung der intrazellulären Aktivität von mehreren Proteinphosphatasen wie der Serin-/ Threoninphosphatase, der Tyrosinphosphatase und der Ca²⁺-abhängigen Phosphatase beschrieben (13,19,112,160). Außerdem wird die Kopplung des Phospholipase C- Transduktionsweges an die SSTR festgestellt (13,19,112,160).

1.2.2. Synthetische Somatostatinanaloga

1.2.2.1. Entwicklung von Octreotid

Eine therapeutische Anwendung von Somatostatin wurde jedoch aufgrund der raschen Spaltung ($t_{1/2}$ 1- 3min) im Plasma durch Peptidasen erheblich erschwert (89,112,132). Zudem war das Interesse groß, ein selektiveres Analogon in Bezug zu den spezifischen physiologischen Wirkungen zu entwickeln.

Von der Vielzahl entwickelter synthetischer Analoga sind heute noch drei Präparate experimentell und klinisch relevant, von denen Veber *et al.* das spezifische Analogon RC-160 (Vapreotid) und Cai *et al.* das BIM23014 (Somatulin/Lanreotid) entwickelten (20,112,115).

Das Analogon SMS 201-995 (Octreotid) wurde von Bauer *et al.* 1982 synthetisiert (9). Die Halbwertszeit beträgt etwa 2 Stunden, die Wirkdauer etwa 8 Stunden, und die Wirkung ist um ein Vielfaches potenter als die des natürlichen Somatostatins (6,143). Octreotid vermag von den 5 Rezeptorsubtypen lediglich drei (SSTR2 > SSTR3 > SSTR5) mit einer hohen Affinität zu aktivieren (13,89,112,127,132), wobei SSTR-2 die höchste Affinität aufweist. RC-160 bindet an SSTR5 >> SSTR2, und Somatulin mit gleich hoher Affinität an SSTR2 und SSTR5 (13,72,116,117,127,132).

1.2.2.2. Indikationen für Octreotid

Octreotid wurde zuerst bei der Behandlung der Akromegalie infolge eines endokrin aktiven Hypophysenadenoms eingesetzt (6,76). Es folgte der Einsatz bei neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-Tumoren), dem Karzinoid-Syndrom, Vipom, Glukagonom, GRFom (5,6,89,99,143). Octreotid verbessert entscheidend die symptomatische Therapie und gilt heute als Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom und beim Glukagonom (5,6,99). Seine Wirkung auf die Symptomatik bei Gastrinomen und Insulinomen wird in der Literatur kontrovers diskutiert (5,6,99).

Zusätzlich wird Octreotid bei weiteren gastrointestinalen Erkrankungen, wie der Aids-induzierten und der sekretorischen Diarrhoe, eingesetzt (143). Aufgrund seines hemmenden Einflusses auf die exokrine Sekretion, Absorption, sowie die Motilität von Magen und Dünndarm, ist es effektiv beim Dumping-Syndrom und bei

gastrointestinalen Fisteln (143). Zusätzlich beeinflusst Octreotid die Durchblutung im Splanchnikusgebiet und hat somit eine positive Wirkung auf eine Ösophagusvarizenblutung als Folge einer portalen Hypertension (143).

1.2.2.3. Octreotid beim Pankreaskarzinom

Verschiedene Studien zeigten, daß das Wachstum von normalem und neoplastischem Pankreasgewebe von gastrointestinalen (GI) Hormonen (Cholezystokinin, Gastrin, Insulin, Glukagon) und Wachstumsfaktoren (Insulin-like growth-factor-1 (IGF-1), Epidermal growth factor (EGF)) reguliert wird (13,24,127,132) und, daß es bei Tumoren zu einem Kontrollverlust in der Expression und/oder Aktivierung von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren kommt (13,132,166). Aufgrund dieser Annahme wird ein neuer Ansatz in der Pankreaskarzinomtherapie gesucht, der unter anderem auf einer hormonalen Manipulation mit verschiedenen Peptidanaloga basiert (115,133).

In-vitro-Untersuchungen an tierexperimentell etablierten Zelllinien, als auch an Zellen humaner Pankreaskarzinome zeigen unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die antiproliferative Wirkung.

Während SMS 201-995 und RC-160 auf die aus azinären Pankreaskarzinomen der Ratte gewonnene Zelllinie AR4-2J inhibierend wirkt (43), verursacht nur RC-160 bei der aus humanen Pankreaskarzinomzellen gewonnenen Zellreihe CFPAC-1 eine Wachstumshemmung (115). Von der Vielzahl der weiterhin untersuchten humanen Pankreaszelllinien konnten bisher Panc 1, MiaPaCa-2, BxPC-3, CAV und SKI in ihrem Wachstum durch Octreotid und/oder RC-160 gehemmt werden (38,72,127). Eine inhibierende Wirkung auf die humanen Zellreihen AsPC-1, CAPAN-1, CAPAN-2, Hs766T, SU.86.86 und SOJ-6 konnte bisher nicht festgestellt werden (38,43).

Sowohl im Azaserin-induzierten Pankreaskarzinom der Ratte als auch im BOP-induzierten Pankreaskarzinom des Hamsters konnte eine Wachstumsinhibition durch die Somatostatinanaloga RC-160 und Octreotid gezeigt werden (107,127,144,145).

In klinischen Studien wurde Octreotid beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom oder bei Pankreaskarzinomrezidiven mit unterschiedlichem Ergebnis eingesetzt.

Einige Autoren beschreiben eine Verlängerung der MÜZ von 3 Monaten auf 6–7 Monate (28, 176) sowohl beim Einsatz als Monotherapie als auch in Kombination mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (33,127,128,161). In anderen Studien

konnte keine Verlängerung der MÜZ (3 Monate) beim Pankreaskarzinom festgestellt werden (33,36,41). Als Ursache wird eine zu niedrige Dosierung des Octreotid diskutiert (18,33,41,72,127,132). Mehrere Studien vergleichen eine Dosierung von 200µg 3 mal täglich s.c. mit 2000µg 3x täglich s.c., wobei eine höhere Dosierung zu der Verlängerung der MÜZ führte (18,33,127).

Während die MÜZ, das Körpergewicht und die Lebensqualität verbessert werden konnten, ließ sich objektiv keine Tumorverkleinerung beobachten (33,36,128,161). Im Vergleich zu den anderen palliativen Therapiemöglichkeiten (Bestrahlung, Chemo- und Immuntherapie) ist die Anwendung von Octreotid relativ nebenwirkungsarm (33,128,161).

1.3.Die Lipidperoxidation

1.3.1. Definition

Der menschliche Organismus oxidiert zur Entwicklung und Erhaltung seiner biologischen Strukturen und Funktionen in seinem Energiestoffwechsel permanent die Nährstoffe Fett, Kohlenhydrate und Proteine. Durch diese Oxidationen und durch exogene Quellen ist der Mensch ständig reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ausgesetzt, die sowohl physiologische Vorgänge im Rahmen der Signaltransduktion oder, bei Überforderung des körpereigenen antioxidativen Systems, in erhöhten Konzentrationen toxische Wirkungen wie mutagene DNA-Schädigungen oder veränderte Genexpression bis hin zum Zelltod induzieren können (32,35,80,101,166).

Endogene und exogene Stressoren sind unter anderem die mitochondriale Superoxid-Anionenproduktion, der Ischämie-Reperfusionmechanismus, die Autooxidationen von Katecholaminen, Aktivierung von Makrophagen durch inflammatorische Prozesse oder die UV-induzierte Produktion reaktiver ROS (32,159). Als ROS bezeichnet man alle Sauerstoffverbindungen, die eine größere Reaktivität als molekularer Sauerstoff besitzen, wie zum Beispiel der Singulett-Sauerstoff ($^1\text{O}_2$), das Superoxidanion (O_2^\cdot), das Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oder das Hydroxylradikal ($\text{OH}\cdot$). Stellt sich ein Mißverhältnis zwischen dem Auftreten von ROS und antioxidativen Schutzmaßnahmen ein, entsteht oxidativer Streß (32,74), der mit einer Vielzahl von Schädigungsprozessen einhergeht, wie die Hydroxylierung von Nukleinsäuren, die Oxidation funktioneller Gruppen in Proteinen und die Lipidperoxidation (LPO). Diese bezeichnet einen Prozeß, der durch eine unspezifische Oxidation mehrfach ungesättigter Fettsäuren und die nachfolgende Bildung von Lipidhydroperoxiden gekennzeichnet ist. In humanen Zellmembranen führt dieser ubiquitär vorkommende, destruktive Mechanismus, über den nachfolgend eine Sauerstofftoxizität vermittelt werden kann (32), zu DNA-Schäden (68) und zur Degeneration der Membranstruktur (44). Die LPO zerstört die Membranstruktur und -funktionen, indem sie zu einem Verlust der Membranfluidität, zu Proteinmodifikationen, zu Perforationen in der Membran und schließlich zur Zell-Lyse führen kann (52).

Die LPO beginnt mit der Bildung eines Lipidalkylradikals ($L\cdot$) durch die Abspaltung eines schwach gebundenen, alkylischen Wasserstoffatoms von einer Fettsäure. Für die Initiation der LPO wird Eisen benötigt, welches mit den verschiedenen ROS wie dem Superoxidanion, Wasserstoffperoxid, dem daraus entstehenden Hydroxylradikal, dem Singulett-Sauerstoff, aber auch den physiologisch vorliegenden Lipidhydroperoxiden (LOOH) unterschiedliche Reaktionen eingeht, bei denen ein Lipidalkylradikal entsteht.

Dieses Lipidalkylradikal isomerisiert zu einem resonanzstabilisierten, konjugierten Dien. Durch Addition molekularen Sauerstoffs und anschließender Abstraktion eines Wasserstoffatoms von einer anderen mehrfach ungesättigten Fettsäure, entsteht ein Lipidhydroperoxid, das schließlich unter anderem zu Malondialdehyd (MDA) oder 4-Hydroxynonenal abgebaut werden kann. Gleichzeitig wird ein weiteres Lipidalkylradikal gebildet, welches erneut mit molekularem Sauerstoff reagieren kann und somit die Kettenreaktion fortführt. Der Abbruch dieser Kettenreaktion erfolgt entweder durch Reaktion von Lipidalkyl- und Lipidperoxyradikalen untereinander oder durch Reaktion der Radikale mit nichtenzymatischen Antioxidantien (32).

1.3.2. Enzymatische und nicht-enzymatische Antioxidantien

Antioxidative Mechanismen metabolisieren ROS und gewährleisten das essentielle Gleichgewicht zwischen prooxidativen und antioxidativen Einflüssen. Zu den enzymatischen Antioxidantien gehören unter anderem Superoxiddismutasen, Glutathion-Peroxidasen und die Katalase (32).

In Eukaryonten existieren zwei intrazelluläre Formen der Superoxiddismutasen (SOD). Beide Formen stellen Metall-Protein-Komplexe dar, die sich durch ihr Metallatom, ihr Molekulargewicht und die Lokalisation innerhalb der Zelle unterscheiden. Im Zytosol und Zellkern ist die Cu^{2+}/Zn^{2+} -enthaltende, dimere Cu/ZnSOD lokalisiert, ausschließlich in Mitochondrien ist die Mn^{2+} -enthaltende tetramere MnSOD aktiv. Die SOD katalysiert die Umwandlung des Superoxidanions zu Wasserstoffperoxid und molekularem Sauerstoff.

Zu den Glutathion-Peroxidasen zählen unter anderem die klassische und die membranassoziierte Phospholipid-Hydroperoxid-Glutathion-Peroxidase (PHGPx).

Die klassische Glutathion-Peroxidase (GSHPx) ist ein tetrameres Enzym, befindet sich überwiegend im Zytosol und katalysiert die Reduktion von

Wasserstoffperoxid und Lipidhydroperoxiden zu Wasser und Glutathiondisulfid. Die PGHPx existiert in zwei Formen und zeigt zusätzliche Aktivität gegenüber einer Vielzahl von Phospholipid-Hydroperoxiden, die zu Alkohol, Wasser und Glutathiondisulfid metabolisiert werden. Das Substrat der Katalase ist das für die Zelle in hohen Konzentrationen toxische, stabilste Intermediärprodukt der ROS, das Wasserstoffperoxid, welches zu Wasser und Sauerstoff metabolisiert wird.

Als die wichtigsten nichtenzymatische Antioxidantien gelten die Vitamine C und E. Reagiert ein Peroxyradikal mit Vitamin E, entsteht das Tocopherolradikal, welches zu Tocopherolchinonderivaten oxidiert. Diese metabolisieren zu stabilen polymeren Produkten und beenden die radikalische Kettenreaktion. Der Einbau von Vitamin E in die Membranen führt somit zu einem effektiven Schutz vor der Lipidperoxidation (54). Vitamin C stellt ein Redoxsystem dar, bei dessen Oxidation ein stabiles Radikal gebildet wird, welches keine weitere Schädigung verursacht. Die Regeneration erfolgt über verschiedenen Reduktionsmittel, wie reduziertes Glutathion oder die NADH-abhängige Reduktase.

1.3.3. Bedeutung der Lipidperoxidation in der Karzinogenese

Das durch die Lipidperoxidation als ein Hauptendprodukt entstehende Carbonyl-MDA gilt als toxisch, mutagen und karzinogen (153,170). In der Literatur wurden unter anderem durch MDA verursachte, spezifische DNA-Mutationen beschrieben, wie beispielsweise die Bildung multipler mutagener Addukten, wie M1A (N6-[3-oxopropenyl]deoxyadenosin) oder M1G (pyrimido-[1,2 α]purin-10[3H]-one), die eine initiiierende Rolle in der Karzinogenese maligner Tumore spielen (32,35). Da ROS und deren Folgeprodukte zu direkten mutagenen DNA-Schäden führen, die in Zusammenhang mit der Entwicklung maligner Tumoren gebracht werden, können sie als komplette Karzinogene angesehen werden (2,26,32).

Seit mehreren Jahren werden die genauen Zusammenhänge zwischen der Lipidperoxidation und dem Tumorwachstum erforscht und es konnte die schrittweise Entstehung von Pankreaskarzinomen durch zunehmende genetische und morphologische Alteration der Pankreasgangzellen aufgezeigt werden. So zeigten Cullen *et al.* in einer Studie, daß es zu einer graduellen Abnahme der Expression antioxidativer Enzyme im Pankreasgewebe in einer Sequenz von normalem Gewebe über chronische Pankreatitis zu Pankreaskarzinom kam (30). Einige experimentelle

Ergebnisse zeigen, daß eine vermehrte Expression antioxidativer Enzyme eine potentiell protektive Wirkung haben könnte. So führte die vermehrte Expression der MnSOD in verschiedenen Zelllinien zu einer erhöhten Resistenz gegenüber zytotoxischen Faktoren wie TNF- α - oder γ -Strahlung und zu einer partiellen Protektion vor maligner Transformation bei strahlungsinduzierter Transformation (27,32,150).

Zudem wurde eine verminderte Aktivität antioxidativer Enzyme in vielen Tumoren beschrieben (12,30,32,111,147,150), die vermutlich durch eine geringe Lipidperoxidation bedingt ist (30,147,150).

Tumorzellen exprimieren häufig keine Desaturasen und können so mehrfach ungesättigte Fettsäuren, die als Substrat für die Lipidperoxidation dienen, nicht weiter entsättigen (54). Aufgrund der geringen Lipidperoxidation werden wahrscheinlich weniger Tumorzellen durch eine Membranschädigung zerstört und die Tumorprogression unterstützt (12,61,111). Dennoch konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß einerseits eine Hochfetterernährung zu einer signifikant gesteigerten Lebermetastasierung mit einer signifikant gesteigerten Lipidperoxidation führte (163) und, daß die Zugabe von mehrfach-ungesättigten Fettsäuren zu einer exzessiven Produktion von Lipidsuperoxiden und sukzessive zum Zelltod führte (54). Andererseits beobachteten Wenger *et al.* bei Pankreaskarzinompatienten eine Immunsuppression (160), die zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und zu einer vermehrten Ausschüttung von freien Radikalen und somit zu einer gesteigerten Lipidperoxidation in Tumorzellen führte (139). So konnte gezeigt werden, daß eine Steigerung der Lipidperoxidation trotz einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber Lipidperoxiden der Tumorzellen Membranschäden und den Tumorzelltod zur Folge hatte (68,150). Redmond *et al.* (119) berichten über ein Vorhandensein von sowohl exogenen Endotoxinen aus der Belüftungsanlage des Operationssaals als auch von endogenen Endotoxinen von Darmbakterien bei einer Sepsis. Die Autoren betonen die Rolle von Polysacchariden als identifiziertes Endotoxin in der Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, die zu einer erhöhten Ausschüttung von freien Radikalen und somit zu einer gesteigerten Lipidperoxidation führen. Sowohl die exakten Zusammenhänge zwischen Lipidperoxidation und Tumorverhalten als auch die Lipidperoxidation als Therapieansatz müssen noch in weiteren Studien geklärt werden.

1.4. Das Taurolidinkonzept

1.4.1. Die Substanz Taurolidin

Taurolidin (Bis-[1,1-dioxoperhydro-1,2,4-thiadiazinyl-4)methan) als Wirksubstanz wird aus der natürlich vorkommenden Aminosulfonsäure Taurin synthetisiert (142) und findet Anwendung bei Infektionen wie beispielsweise der lokalen oder diffusen Peritonitis purulenter, sterkoraler oder sonstiger Genese (142).

Der Wirkmechanismus von Taurolidin ist nur teilweise bekannt. Es hat eine geringe Halbwertszeit (HWZ) von 45 Minuten sowie ein geringes Molekulargewicht und ein großes Verteilungsvolumen (142). Nach enzymatischer Hydrolyse entsteht im Serum ein doppelt so aktiver Metabolit, das Taurultam mit einer HWZ von nahezu 7h. Nach Freisetzung einer Methylolgruppe wird Taurultam über Methyloltaurinamid weiter zu Taurin hydrolysiert. Die bakterizide Wirkung (21,142,157) basiert auf der Zellwand- und Membranschädigung durch diese Methylolgruppen-Übertragung und der Denaturierung der Oligosaccharid-Peptid-Komplexe der Bakterien (21,142,157).

Zusätzlich besitzt Taurolidin eine antiadhaesive Wirkung auf verschiedene Mikroorganismen (21,59,142) und führt zur Reduzierung von Bakterientoxinen und durch Sepsis erhöhte Cytokinwerte (85,129,142).

1.4.2. Experimentelle Anwendungen von Taurolidin in der Tumorforschung

Bei Tumorpationen sind proinflammatorische und angiogenetische Zytokine, wie TNF- α , IL-1, IL-6, VEGF (Vascular endothelial growth factors) und TGF (Transforming growth factor) erhöht. IL-1 gilt als ein starkes Zellwachstum-förderndes Zytokin (59), während VEGF und TGF verantwortlich für Mikrometastasen gemacht werden (137,166).

Tierexperimentelle Versuche mit Taurolidin zeigten eine Reduktion erhöhter Zytokinwerte, wie eine verminderte IL-1 Produktion in peripheren Monozyten (59).

Neben einer Reduktion erhöhter Zytokinwerte, könnte als Mechanismus für die fehlende Einnistung von Tumorzellen eine gleichzeitige Herabsetzung der Zellaktivität und Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) verantwortlich sein (21,142). Die Inkubation mit Taurolidin führte zu einer Abnahme der Proliferationsrate und einer signifikanten Zunahme der Zellnekrosen (85). *In-vitro-*

und *in-vivo*-Untersuchungen ergaben eine dosisabhängige, signifikante Hemmung des Tumorzellwachstums durch Taurolidin weit unterhalb bakterizider Konzentrationen (21,58,85) und zeigten die potentielle Möglichkeit, durch Taurolidin das Tumorwachstum und die Peritonealmetastasierung zu verhindern (58,63,85).

Zusätzlich wird Taurolidin eine immunstimulierende Wirkung zugeschrieben. In einer experimentellen Studie an Mäusen zeigten Da Costa *et al.* (31), daß Taurolidin das postoperativ beschleunigte Wachstum von induzierten Melanomresiduen reduzierte und die Anzahl der Lungen-, respektive Lebermetastasen verringerte ($p < 0,05$) und die Überlebensrate verbesserte ($p < 0,001$). Durch die Anwendung von Taurolidin wird einer Abnahme der Typ IV-Überempfindlichkeitsreaktion und der Abnahme von zytotoxischen Zellen vorgebeugt und vermutlich partiell eine Immunsuppression verhindert (31,85).

Die genauen Zusammenhänge zwischen Immunabwehr und Tumorzellinvasion, -wachstum und Metastasierung sowie der Wirkung von Taurolidin sind bislang ungeklärt.

1.5. Fragestellung

Das Pankreaskarzinom ist die sechsthäufigste Todesursache bei Karzinomen in der Europäischen Union mit steigender Inzidenz und infauster Prognose: Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen 80-90% der Patienten Lymphknotenmetastasen auf, weniger als 20% der Patienten überleben nach der Diagnosestellung länger als ein Jahr.

Da wegen der häufigen Metastasierung nur 20–40% der Patienten bei Diagnose kurativ reseziert werden können und nur durch die R0-Resektion eine Heilung möglich ist, erscheint die Entwicklung neuer Diagnose- und Behandlungskonzepte dringend erforderlich. Zur palliativen chirurgischen Therapie stehen die Gastroenterostomie und die biliodigestive Anastomosierung zur Verfügung, deren Durchführung auch laparoskopisch möglich ist (70,87,105,146,148). Eine geringe Traumatisierung, ein verkürzter Krankenhausaufenthalt (4–12 versus 14–21 Tage) gegenüber der konventionellen Laparotomie (29,146) und eine schnellere postoperative Rekonvaleszenz zählen zu ihren Vorteilen.

In einigen Krankenhäusern wird die Laparoskopie bereits im Rahmen des präoperativen Staging eingesetzt, um eventuelle, nicht in der bildgebenden Diagnostik beschriebene Metastasen zu visualisieren. So kann im Falle eines nicht R0-resezierbaren, metastasierten Pankreaskarzinoms häufig eine Laparotomie mit ihren Nachteilen, wie einem größeren perioperativen Risiko mit Immunsuppression bei einer stärkeren Traumatisierung und einer längeren postoperativen stationären Verweildauer, vermieden werden.

Allerdings wurde in der Literatur über das Auftreten von Trokarmetastasen nach einer Laparoskopie berichtet, was zu einer genauen Evaluation des Phänomens mit der Suche nach Präventionsmöglichkeiten zwingt.

In verschiedenen Studien wurde das Auftreten und die Ursache der Trokarmetastasen diskutiert. So wurde im Tiermodell des Pankreaskarzinoms des syrischen Hamsters einerseits eine erhöhte Inzidenz an Trokarmetastasen und Lebermetastasen nach einer Laparoskopie reproduziert (122,159), die in klinischen retrospektiven Studien beobachtet worden sind (121,122).

Andererseits führte die subcutane Injektion des Somatostatinanalogons Octreotid zu einer Abnahme der Lebermetastasierung im gleichen Tumormodell, wahrscheinlich aufgrund einer intrametastatisch erhöhten und einer extrametastatisch erniedrigten Lipidperoxidation (163), so dass Octreotid als Therapeutikum weiter evaluiert werden sollte.

In einer weiteren Studie erniedrigte die peritoneale Instillation von Taurolidin in einem Tiermodell des Kolonkarzinoms die Inzidenz von Trokarmetastasen nach einer Laparoskopie, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung der IL-1 β -Produktion der Peritonealmakrophagen, wodurch den Tumorzellen ein wachstumsfördernder Stimulus entzogen wurde (61).

Diese Beobachtungen führten zu der Hypothese, daß eine intraoperative Lavage mit Octreotid oder Taurolidin während einer Laparoskopie bei einem Pankreaskarzinom einer Trokarmetastasierung vorbeugen könnte.

Für eine diesbezügliche tierexperimentelle Studie ist das Tiermodell des N-Nitrosobis-2-oxopropylamin-induzierten Pankreaskarzinoms des syrischen Goldhamsters geeignet, da die Tumorinduktion regelmäßig zu einer hohen Tumorinzidenz führt und dieser Tumor histomorphologisch dem humanen duktalem Adenokarzinom des Pankreas sehr ähnlich ist.

Um den Einfluß der intraoperativen Lavage mit Taurolidin und Octreotid auf das Tumorwachstum, die Leber- und Trokarmetastasierung zu untersuchen, führten wir die hier vorgelegte Studie durch. Neben der Inzidenz und Größe der Pankreaskarzinome wurden sowohl Inzidenz, Anzahl und Größe von Lebermetastasen pro Tier, die Inzidenz und Lokalisation von Trokarmetastasen als auch die Effekte auf die Lipidperoxidation in den jeweiligen Geweben untersucht.

Um ein fortgeschrittenes Tumorstadium zu erzeugen, erhöhten wir die Lebermetastasierungsrate durch eine diätetische Modifikation. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, daß durch eine Anhebung des Rohfettanteils in der Nahrung von 3,5% auf 21,4% die Lebermetastasierungsrate von 35,7% auf 93,3% stieg.

Der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Lipidperoxidation und einem erhöhten Tumorwachstum unter einer Hochfetterernährung wurde bereits in einer vorhergehenden Studie beschrieben (163,164). Nun schien es sinnvoll, die Wirkung von Taurolidin bzw. Octreotid sowohl auf den Primärtumor als auch auf die Lebermetastasierung zu untersuchen und die Wirkungsmechanismen der beiden Substanzen auf das Tumorwachstum und die Lipidperoxidation zu evaluieren.