

4. Diskussion

Das humane Pankreaskarzinom steht momentan in den USA an der 4., in den westeuropäischen Ländern an der 6. Stelle der Krebstodesstatistik (7,87,88,102,139). Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist infaust, da es erst im fortgeschrittenen Stadium klinisch auffällig wird (102,124,134,153,154), zum Diagnosezeitpunkt bei etwa 85% der Patienten der Tumor die Organgrenzen überschritten hat (22,71,127,153,154,158) und in 40% der Fälle hämatogen metastasiert (1,71,153) ist. Auch in spezialisierten Kliniken können nur 20–40% der Patienten mit kurativer Intention operiert werden (127,154,165), die Mehrheit der Pankreaskarzinome ist bei Diagnose nicht kurativ resezierbar (24,71,127,153,154,159). Als Palliativtherapie kommt bei einer malignen Obstruktion der Gallenwege die Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder eine Stentimplantation in den Ductus choledochus in Betracht (71,153,154). Bei einer duodenalen Obstruktion erfolgt häufig eine Gastroenterostomie (71,153). Für die biliodigestive Anastomose und die Gastroenterostomie wurden laparoskopische Techniken entwickelt, die bevorzugt aufgrund des verringerten Traumas, des kürzeren Krankenhausaufenthaltes und der schnelleren Rekonvaleszenz angewandt werden (29,146).

Ferner wird die Laparoskopie als diagnostisches Instrument zum direkten Nachweis von kleinsten oberflächlichen Lebermetastasen und einer Peritonealkarzinose eingesetzt (136,153,154). Dies führt zu einem genaueren Tumorstaging der Patienten (37,98) und bietet die Möglichkeit, unnötige, in ursprünglich kurativer Absicht vorgenommene Laparotomien zu vermeiden (3,25,69,70,87,118,131,135,148).

Immer häufiger wird in der Literatur jedoch über das Auftreten von Implantationsmetastasen in den Trokarinzisionsstellen und in der Bauchwand (73,98, 105,108,122,140) als Komplikation nach einer Laparoskopie berichtet (94,105,156). Leider ist bislang der Pathomechanismus nur unvollständig geklärt und noch keine sichere Methode zur Prävention von Trokar- und Bauchwandmetastasen bekannt.

Uneinigkeit herrscht zudem über die Inzidenz von Implantationsmetastasen in den Trokarinzisionsstellen im Vergleich zwischen einer Laparotomie und einer Laparoskopie. In einer Übersichtsarbeit von Reymond et al. (122) liegen die Inzidenzraten von Trokarmetastasen nach einer Laparotomie zwischen 0,6-1,6% und

nach einer Laparoskopie zwischen 0%-21%. Prospektive Studien geben eine geringere Inzidenz um 1% an, die der einer Laparotomie näher kommt (122,149).

Die Pathomechanismen von Implantationsmetastasen können in 2 Gruppen gegliedert werden: 1. Mechanismen, die zu einem Tumorzelltransport in die Wunde führen, wie die Tumorzellverschleppung durch Tumormanipulation (73,77,92,121) oder durch direkte Implantation mit kontaminierten Instrumenten (14,94,121,122), Bergung des Tumors (72,83) oder Auswechslung bzw. Entfernung von Trokaren (55,121). 2. Schutzmechanismen der Bauchwand, die durch lokale Faktoren beeinträchtigt werden können (121). An der Peritonealwunde kommt es zum Verlust der protektiven Substanzen (Hyaluronate, heparinartige Substanzen) (46,95,121) und des mechanischen Schutzmechanismus durch Verletzung der mesodermalen Schicht (149). Aufgrund der Wundheilung wird die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren gesteigert (95,134), die das Tumorzellwachstum fördern (35,64,85,95,137).

Als eine lokale Ursache wird in der Literatur bereits intensiv eine durch CO₂-Insufflation erhöhte Tumorimplantation und ein erhöhtes Tumorwachstum an den Trokarinzisionen diskutiert (14,60,62,95,122,149,159).

Jacobi *et. al.* konnten in experimentellen Studien anhand eines Rattenmodells beim Kolonkarzinom zeigen, dass CO₂ sowohl *in vitro* als auch *in vivo* das Tumorzellwachstum stimuliert. Sie konnten im Vergleich zu Helium sowohl eine durch CO₂ stimulierte erhöhte Ausschüttung von IL-10 und IL-1 β , das als ein starkes wachstumsförderndes Zytokin gilt, als auch eine Suppression von TNF α -Expression feststellen, was zu einem erhöhten Tumorwachstum führen kann (59,60,64). Zudem wurde eine pH-Erniedrigung als direkte Wirkung von CO₂ mit einer Azidose beobachtet, die als Ursache für eine Aktivierung von zellulären Enzymen zur Mitose gelten könnte (60,64). Helium verursachte demgegenüber keine Azidose (60,64).

Diese Ergebnisse konnte Neuhaus in einer experimentelle Studie verifizieren (96), jedoch zeigten sich in einer klinischen Studie der gleichen Autorin zwar eine pH-Erniedrigung, jedoch keine immunologischen Unterschiede zwischen CO₂ und der Kontrollgruppe (97).

Wenger *et al.* konnten ebenfalls in einer Studie beim chemisch induzierten duktalem Pankreaskarzinom des Hamsters zeigen, dass nach CO₂-Insufflation die Inzidenz an Trokarmetastasen im Vergleich zu einer Helium-Insufflation um 20% und im Vergleich zu einer Laparotomie um 10% erhöht war (159). Andererseits kam es in

der gleichen Studie neben einer Trokarmetastasierung zu einer erhöhten Inzidenz an Lebermetastasen nach einer Laparoskopie mit CO₂ von 60% (vs. 30% bei Helium-Insufflation und Laparotomie) (159).

In weiterführenden Studien zeigten Gutt *et. al.* erstmals, dass nicht CO₂, sondern der intraabdominelle Druck durch das Pneumoperitoneum Ursache hierfür sein könnte (47,50). In experimentellen Studien am Rattenmodell des Kolonkarzinoms wurde ein verminderter Portalvenendurchfluß beobachtet, wodurch die hepatische Funktion und die zelluläre Immunantwort sowohl bei CO₂-Insufflation als auch bei Helium-Insufflation kompromittiert wird (49,50). So konnte sowohl eine verminderte Aktivität der monozytären Phagozytose als auch eine erniedrigte CD4/CD8-Ratio der peritonealen Lymphozyten als Ausdruck der verminderten lokalen Immunabwehr beobachtet werden (48,49).

Als ein weiterer Pathomechanismus wird in Studien eine operativ induzierte Immunsuppression nach der Entfernung des Primärtumors diskutiert (23,31,79,95,167), wobei diese für ein rapides Wachstum von Tumorresiduen oder Metastasen verantwortlich gemacht wird (31,92,159).

Die nach dem Trauma einer Laparotomie, und im geringeren Maße nach einer Laparoskopie auftretenden immunologischen Modulationen scheinen signifikant das Wachstum von Primärtumoren und die Entwicklung von Metastasen aus zirkulierenden Tumorzellen zu fördern und werden mit einer Suppression der zytotoxischen natürlichen und der lymphokin-aktivierten Killerzellen assoziiert (31,79,95).

Insbesondere das Eröffnen des Peritoneums scheint eine suppressive Wirkung auf das Immunsystem zu haben und das intraperitoneale Tumorwachstum zu fördern (31,59). So wurde beispielsweise bei laparotomierten Tieren im Vergleich zu nicht operierten Tieren eine erniedrigte zelluläre Immunantwort und eine erniedrigte Typ-IV-Reaktion gefunden (31,79).

Whelan *et al.* zeigten, dass eine Laparotomie zu einer stärkeren systemischen Immunsuppression führte als eine Laparoskopie (23,167), wobei eine Abnahme der monozytären HLA-DR-Expression und der durch die Monozyten vermittelten Zytotoxizität diskutiert wurde (23).

Bei peritonealen T-Lymphozyten beobachteten Gutt *et al.* hingegen, dass es durch eine Laparoskopie, unabhängig von den verwendeten Gasen (Helium, CO₂), zu einer verminderten peritonealen Immunabwehr kam als in einer Laparotomie (47,48).

Weiterführende Studien sollten jedoch die unterschiedlichen lokalen und systemischen Effekte von den verwendeten Gasen (CO₂/ Helium) und von einem Pneumoperitoneum mit entsprechendem intraperitonealem Druck auf die peritoneale und systemische Immunabwehr analysieren und bestehende Beobachtungen verifizieren.

In vielen experimentellen Studien wurde für Taurolidin eine inhibierende Wirkung auf die Trokarmetastasierung und das Tumorwachstum sowohl *in vitro* als auch *in vivo* beobachtet (59,61,63). So wiesen Jacobi *et al.* für Taurolidin eine immunsuppressive Wirkung mit verminderter IL-1 β -Ausschüttung nach (59,61).

Diese Effekte wurden jedoch ausschließlich an Zelllinien des Kolonkarzinoms getestet. Hingegen war der Einfluß von Taurolidin auf ein chemisch induziertes, solides Karzinom bislang unklar. Deswegen wurde in der vorliegenden Studie die Wirkung von Taurolidin auf die Trokar- und Lebermetastasierung in einem chemisch induzierten, solide wachsenden Pankreaskarzinom untersucht. Als bestes Modell stellt sich das etablierte N-nitrosobis-2-oxopropylamin (BOP)- induzierte, duktales Adenokarzinom des Pankreas im Syrischen Goldhamster (114) dar, da der Tumor eine sehr große Ähnlichkeit zu dem humanen Pankreaskarzinom aufweist.

Gleichzeitig wurde der Effekt von Octreotid auf die Trokarmetastasierung untersucht, da es in einer vorhergehenden Studie von Wenger *et al.* unter einer regelmäßigen, dauerhaften subkutanen Octreotidinjektion zu einem inhibitorischen Effekt auf die Lebermetastasierung kam (163).

4.1. Effekte von Octreotid

In der Literatur wird die palliative Therapie mittels Chemotherapie und/oder Radiatio beim Pankreaskarzinom weiterhin kontrovers diskutiert (17,109,158). Aufgrund einer geringen Effizienz mit einer medianen Überlebenszeit von 3-23 Monaten je nach Therapie (93,127,154,168) ist der Einsatz von Zytostatika und/oder Radiotherapie bei einem Pankreaskarzinom limitiert (24,93,112,127,154,168). Die zusätzliche hohe Nephro-, Kardio- und Myelotoxizität und die z.T. starken Nebenwirkungen der Medikamente wie Übelkeit, Mukositis, Alopezie, Aplasie bis hin zur Septikämie mit nachfolgender Sepsis vermindert die Lebensqualität, die durch eine temporär erzielte Tumorregression erreicht wird (112). Deswegen werden nicht nur neue zytotoxische

Medikamente, sondern auch innovative Medikamente mit nicht-zytotoxischer Wirkung in der Pankreaskarzinomtherapie gesucht.

Aufgrund seiner antiproliferativen Wirkung kommt dem Peptidhormon Somatostatin respektive seinen Analoga wie Octreotid eine wachsende Bedeutung zu.

Octreotid wird in klinischen Studien bei einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom oder bei Pankreaskarzinomrezidiven eingesetzt. Einige Autoren beschreiben eine verlängerte Überlebenszeit sowohl beim alleinigen Einsatz als auch bei der Kombination mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (33,127,128,161). Hierunter zeigte sich eine verbesserte Lebensqualität bei konstantem Körpergewicht. Es wurde jedoch in klinischen Studien weder von einer Tumorverkleinerung noch von einer Wirkung auf die Lebermetastasierung berichtet (33,36,128,161).

Hingegen wurde experimentell von Wenger *et al.* die inhibierende Wirkung von Octreotid auf die Lebermetastasierung beschrieben (163).

Hinsichtlich der Wirkungsmechanismen von Octreotid werden in der Literatur ein direkter und ein indirekter Mechanismus beschrieben: Ein direkter Mechanismus, der durch Andocken des Somatostatins bzw. des Analogons an einen der Somatostatinrezeptor-Subtypen zu einer Signaltransduktionskette intrazellulär führt (13,18,24,112,127,132), ein indirekter rezeptorunabhängiger Mechanismus, der über gastrointestinale (GI) Hormone wie Cholezystikinin, Gastrin, Insulin und Glukagon sowie über Wachstumsfaktoren die Tumorpheriferation erniedrigt (13,18,24,43,115,127,132,151). So induziert Octreotid eine Inhibition des GH (Growth hormone) und nachfolgend eine Reduktion der IGF-1-Expression (13,112,132). Viele unterschiedliche Neoplasien exprimieren IGF-1-Rezeptoren (13,132), deren Stimulierung durch IGF-1 zu einem erhöhten Tumorzellwachstum führt (13,112,132). Zudem scheint Octreotid eine hemmende Wirkung auf den Epidermal Growth Factor (EGF) zu haben (13,132), welcher gleichfalls die Zellproliferation stimuliert (43).

Da peritumorale Gefäße unterschiedlicher Tumore (kolorektale Karzinome, Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Nierenzellkarzinom, und malignes Lymphom) eine Überexpression an Somatostatinrezeptoren aufweisen und IGF-1 die Neo-vaskularisation fördert, könnte die Hemmung der Angiogenese durch Somatostatinanaloga einen weiteren Wirkmechanismus darstellen (13,18,24,112,132), wobei die Rezeptorexpression an den Tumorgefäßen unabhängig von der Rezeptorexpression des Tumors zu sein scheint (13).

Ebenso werden die rezeptorabhängigen Mechanismen in der Literatur diskutiert, da die Octreotidwirksamkeit von der Art des Rezeptors und dessen Expression abhängig ist (38,112,163). So konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass Pankreaskarzinomzellen die Fähigkeit verloren haben SSTR-2 zu exprimieren, und dadurch Octreotid seine antiproliferative Wirkung nicht ausüben kann (13,24,38,72,112,127,132). Diesbezüglich wurden durch Wenger *et al.* mittels einer Octreotid-Autoradiographie in den Lebermetastasen eines chemisch induzierten Adenokarzinoms des Pankreas des Hamsters ebenfalls Somatostatinrezeptoren nachgewiesen, während in perimetastatischen Geweben keine Expression von SST-Rezeptoren festgestellt wurde (163).

In der vorliegenden Studie zeigte die Octreotidtherapie weder einen Einfluß auf die Letalität noch auf das Pankreas- und Lebergewicht. Auch verringerte Octreotid im Vergleich zu der Kontrollgruppe weder die Inzidenz von Pankreaskarzinomen, noch von Leber- oder Trokarmetastasen. Hingegen steigerte die Lavage mit Octreotid sogar die Größe der makroskopisch sichtbaren Pankreaskarzinome. Für dieses Phänomen gibt es in der Literatur allerdings bisher keine Erklärung.

In einer vorhergehenden Studie am gleichen Tiermodell (163) konnte unter einer dauerhaften Octreotidtherapie eine signifikante Reduktion der Lebermetastasenanzahl als auch der Lebermetastasengröße erreicht werden.

Die in der vorgelegten Studie fehlende Wirkung auf die Lebermetastasierung könnte einerseits durch die Applikationsform erklärt werden, da in der vorherigen Studie (163) Octreotid subcutan appliziert worden ist. Andererseits könnte sie durch den Umstand eines operativen Prozesses begründet werden, da in der vorherigen Studie keine Laparotomie oder Laparoskopie durchgeführt wurde. Eine weitere Erklärung könnte das Fehlen von spezifischen SSTR-2 in dem metastatischen Gewebe sein.

Wir glauben die geringe Wirkung von Octreotid auf die Lebermetastasen auf den Fakt zurückführen zu können, daß in der vorherigen Studie (163) die Wirkung zu einem späteren Zeitpunkt (nach einer 12-wöchigen Injektion mit Octreotid) gemessen wurde als in dieser Studie. In dieser wurde die Lavage nach 16 Wochen durchgeführt und das Experiment 8 Wochen nach Laparoskopie beendet. Zudem erfolgte die subkutane Applikation von Octreotid im Gegensatz zu einer Lavage wie in dieser Studie.

In der Octreotidgruppe zeigte sich außerdem kein Effekt auf die Trokarmetastasierung. Weder das Auftreten noch die Anzahl und die Verteilung der

Trokarmetastasen unterschied sich in der Octreotid-Gruppe und in der Kontrollgruppe. Dem entsprechend erscheint der Einsatz von Octreotid als Lavage bei der Laparoskopie eines Pankreaskarzinoms nicht sinnvoll.

Aufgrund der Verteilung der Trokarmetastasen können wir uns der mehrheitlichen Meinung in der Literatur anschließen, daß die Hauptursachen für dieses Phänomen die Tumormanipulation, die Tumorzellstreuung und die Bergung dessen durch die Trokare darstellen (14,77,94,121,122,149). In unserer Studie befanden sich sowohl in der Octreotid- als auch in der Kontrollgruppe die Metastasen am häufigsten an der Trokarinzision der Biopsieentnahme im rechten oberen Quadranten. In der linken oberen Inzision, wo der Trokar für die Spülung und die Schere lokalisiert war, wurden signifikant weniger Trokarmetastasen gefunden. Nur in einem Tier befanden sich zusätzlich Metastasen an der Inzision für die Optik, wobei bei diesem Tier alle drei Inzisionen betroffen waren.

Die Einflüsse von Octreotid auf die Lipidperoxidation bei einem soliden Pankreaskarzinom sind bisher nur in unseren Studien untersucht worden.

Im Gegensatz zu der vorherigen Studie (163) zeigte Octreotid in der vorliegenden Studie nur eine geringe Wirkung auf die Lipidperoxidation.

In tumorfreien Pankreasanteilen und metastasenfremen Leberanteilen führte Octreotid im Vergleich zu der Kontrollgruppe zu einer Verminderung der TBARS-Konzentration, ohne eine Steigerung der GSHPX- und SOD-Aktivität aufzuweisen.

Folglich scheint Octreotid in tumorfreiem Gewebe die Lipidperoxidation zu senken und könnte somit das Gewebe vor den Folgen der Lipidperoxidation mit Membranschäden und der Gefahr der weiteren Tumordinvasion schützen. In der Literatur wird über eine Somatostatin-induzierte Erniedrigung von Lipidperoxidationsprodukten im Peritoneum septischer Ratten berichtet (74), jedoch nicht im Rahmen onkologischer Studien.

Da sich in den tumorfreien Pankreasanteilen und in den metastasenfremen Leberanteilen keine Somatostatinrezeptoren nachweisen ließen, scheint ein rezeptorunabhängiger Mechanismus zu bestehen. Der genaue Pathomechanismus ist bislang jedoch ungeklärt.

Die fehlende Aktivitätssteigerung der antioxidativen Enzyme in den tumorfreien Anteilen könnte einerseits mit einer nur moderaten Erhöhung der TBARS-Konzentration begründet werden. Eine geringe Lipidperoxidation kann noch von den Lipidperoxidations-Schutzenzymen kompensiert werden, so daß eine reaktive

Aktivitätssteigerung nicht auftreten wird. Eine mögliche Erklärung ist ebenfalls, daß die Messung vor dem Umschlagen von einer Kompensation in eine Dekompensation mit Erhöhung der TBARS-Konzentration mit einer konsekutiven, reaktiven Steigerung der Enzyme stattfand.

In Pankreaskarzinomanteilen führte die Octreotid-Lavage im Vergleich zu der Kontrollgruppe und den MFLA zu keiner Steigerung der antioxidativen Enzymaktivität, ging jedoch mit einer signifikant erhöhten Konzentration der Lipidperoxidationsprodukte einher. In der Kontrollgruppe war die Konzentration an Lipidperoxidprodukten im Vergleich zur Octreotidgruppe geringer, zudem stieg die GSHPX-Aktivität signifikant.

In Lebermetastasen führte Octreotid ebenfalls im Vergleich zu der Kontrollgruppe zu einer signifikant erhöhten Konzentration an Lipidperoxidationsprodukten. Diese Ergebnisse bestätigen die Ergebnisse unserer vorhergehenden Studie, die für Octreotid eine stoffwechselmodulierende Eigenschaft postuliert. Octreotid scheint, da Tumorzellen über keine Desaturasen und Elongasen verfügen, den Weg des Fettsäureabbaus zu überbrücken und die geringere Empfindlichkeit der Tumorzellen gegenüber der Lipidperoxidation aufzuheben (68,163).

Unterstützt wird dies durch die verminderte Konzentration der Lipidperoxidationsprodukte in den Lebermetastasen der Kontrollgruppe als Ausdruck des natürlichen Verlaufs.

Da in den Lebermetastasen Somatostatinrezeptoren nachgewiesen worden sind, könnte der potentielle Mechanismus rezeptorvermittelt induziert worden sein. Eine direkte enzymatische Wirkung des Octreotids ist unwahrscheinlicher, da es bislang noch keinen Nachweis für eine direkte enzymatische Wirkung gibt (13,18,24,127,132). Dieser mögliche Wirkmechanismus sollte jedoch in weiteren Studien untersucht werden.

Ein interessantes Phänomen ist die in den Lebermetastasen ebenfalls unterbliebene Aktivitätssteigerung der antioxidativen Enzyme. Im Falle einer reaktiven Enzymerhöhung greift hier als wahrscheinliche Erklärung der frühe Zeitpunkt der Messung.

Demzufolge sollte in künftigen Studien unter Berücksichtigung bekannter Effekte und Interaktionen des Octreotids, wie beispielsweise die Aktivierung von Second Messengers über die Rezeptoren mit unter anderem konsekutiver Abnahme der intrazellulären cAMP-Konzentration oder der Inaktivierung der Tyrosinkinasen

(89,112,160) oder die immunmodulierende Wirkung, der Wirkmechanismus mittels Rezeptoranalysen, immunologischen Untersuchungen und enzymatischen Aktivitätsbestimmungen definitiv geklärt werden.

Zudem wäre nach den unterschiedlichen Ergebnissen der bisherigen Studien von Wenger *et al.* eine Analyse der applikations-, konzentrations- und zeitabhängigen Wirkung des Octreotids sinnvoll.

4.2. Effekte von Taurolidin

Im Gegensatz zu Octreotid verhinderte in dieser Studie die Lavage mit Taurolidin eine Trokarmetastasierung. Im Vergleich zu der Lavage mit AKE oder Octreotid konnten unter Taurolidin keine Metastasen an den Trokarinzisionen festgestellt werden. Dieses Ergebnis bestätigt Studien von Jacobi *et al.*, die gleiche Resultate bei einer Kolonkarzinomzelllinie *in vitro* und *in vivo* beobachteten (59,61,63). Zusätzlich verringerte Taurolidin signifikant das Tumorwachstum des Primärtumors im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen, so daß bei Versuchsende nur ein Tier ein makroskopisch sichtbares Pankreaskarzinom zeigte. Der Wirkungsmechanismus von Taurolidin ist nur teilweise bekannt und es ist fraglich, ob der gleiche Mechanismus sowohl bei inflammatorischen als auch bei neoplastischen Prozessen besteht.

Im Falle einer Inflammation, wie beispielsweise bei der lokalen oder diffusen Peritonitis (88), basiert die bakterizide Wirkung (142,157) einerseits auf einer Zellwand- und Membranschädigung durch Methylolgruppen-Übertragung (142,157), andererseits auf Reduzierung von Bakterientoxinen und auf durch eine Sepsis erhöhte Zytokinwerte, wie IL-1, TNF-, IL-6, VEGF und TGF (31,85,129,130,142). Sowohl im BOP-induzierten Pankreaskarzinom-Modell als auch im humanen Pankreaskarzinom fanden sich peritumorale, inflammatorische Komponenten (35,114), die auch bei der Trokarmetastasierung vermutet werden (63,64). Auch bei anderen Tumorzellen wurden erhöhte Werte proinflammatorischer und angiogenetischer Zytokine gemessen (59). Die Insufflation von Kohlendioxid bei einer Laparoskopie scheint auch zu einer erhöhten Zytokinausschüttung der Peritonealmakrophagen zu führen (31,59).

Vorausgesetzt, daß sowohl das Wachstum des Primärtumors als auch das Auftreten von Trokarmetastasen auf inflammatorischen Veränderungen (Anstieg der Zytokine

IL-1, TNF-, VEGF und TGF (31,59), respektive deren Konsequenzen, beruht, was durch die Hypothese der Pankreatitis-Pankreaskarzinom-Sequenz (30,35,137,158) unterstützt wird, könnte die fehlende Einnistung von Tumorzellen durch die Reduktion der proinflammatorischen und angiogenetischen Mediatoren durch Taurolidin erklärt werden (59,129).

Unterstützung findet diese These durch die experimentellen Ergebnisse von Jacobi *et al.* am Rattenmodell, die unter Taurolidin eine Abnahme der IL-1 β -Produktion und der Tumorlast beschreiben (59,61).

Zudem sind direkte Wirkungen auf die Tumorzellen denkbar. In einigen Studien wurde gezeigt, daß Taurolidin gleichzeitig zu einer Herabsetzung der Zellaktivität und zu einer Induktion des programmierten Zelltodes (Apoptose) führt (21,142). So beobachteten Jacobi *et al.*, dass *in vivo* und *in vitro* die Tumorzellproliferation nach Inkubation mit Taurolidin abnahm, und ein vermehrter Zelltod nach einigen Tagen aufgrund einer induzierten Apoptose eintrat (58,63,66). In Ratten führte die intraperitoneale Installation zu einer signifikanten Abnahme des intraperitonealen Tumorwachstums (66), weiterführende tierexperimentelle Studien zeigten jedoch, dass eine systemische Applikation von Taurolidin nicht zu einer signifikanten Reduktion des intraperitonealen Tumorwachstums führte (65). Eine kombinierte intravenöse und intraperitoneale Applikation von Taurolidin führte im Vergleich zu einer alleinigen intraperitonealen Applikation zu keiner Erniedrigung des Tumorgewichts (65).

Calabresi *et al.* (21) begründen die Apoptose und damit den antiproliferativen Effekt einerseits mit der antiadhaesiven Wirkung des Taurolidins und andererseits mit der Aktivierung von Caspase 3, 8, und 9, die zu einer DNA-Defragmentierung und einer Spaltung der zytoskeletalen Proteine und somit zum Zelltod führen. Dies scheint ein tumorzellenspezifisches Phänomen zu sein. In ihrer Studie führte Taurolidin in Ovarialtumorzellen zu einem gesteigerten Auftreten von DNS-Trümmern in der Sub-G(0)/G(1)Region, ein Effekt, der mit der Induktion der Apoptose übereinstimmt. Zudem reduziert Taurolidin die TNF α -Synthese und ihre Aktivität (21,142), die in Pankreaskarzinomzellen die Apoptose inhibieren (35,147).

Ein weiterer potentieller Mechanismus ist die immunstimulierende Wirkung von Taurolidin. Durch die intraperitoneale Applikation von Taurolidin wird einer Abnahme sowohl der Typ IV- Überempfindlichkeitsreaktion als auch von zytotoxischen Zellen vorgebeugt und vermutlich partiell eine Immunsuppression verhindert (31,79) und

dadurch das postoperativ beschleunigte Wachstum von Tumorresiduen und Metastasen reduziert, die Anzahl der Lebermetastasen verringert und die Überlebensrate verbessert (31). Jedoch ist eine Immunantwort auf eine Tumorzellinvasion und auf das Tumorwachstum, sowohl des Primärtumors als auch der Metastasen, multifaktoriell und involviert verschiedene Immunzelltypen, wie inflammatorische Th1-, Th2-Helferzellen und Antikörperproduzierende Plasmazellen (48,49), so daß noch weitere Studien mit Hinblick auf den Einfluß von Taurolidin auf diese Zellen erfolgen sollte.

In der Literatur werden Einflüsse von Taurolidin auf oxidativen Streß und Lipidperoxidation bisher vor allem im Zusammenhang mit inflammatorischen Prozessen, insbesondere der Peritonitis (74,142), beschrieben. Konukoglu *et al.* (74) beobachteten bei der Behandlung einer experimentellen Peritonitis mit Taurolidin eine Verminderung der antioxidativen Aktivität von GSH-Peroxidase, GSH-Reduktase und Superoxiddismutase und einer Verbesserung des antioxidativen Status durch eine Verminderung des oxidativen Stresses. Nach Meinung des Autors beseitigt Taurolidin die durch eine Peritonitis hervorgerufene Imbalance des antioxidativen Systems. Ebenfalls wurde in einer experimentellen Studie über Thioazetamid-induzierte Leberzirrhose am Rattenmodell eine Verringerung des oxidativen Stresses durch Taurolidin festgestellt (8). Auch in der vorliegenden Studie vermindert Taurolidin den oxidativen Streß, respektive die Lipidperoxidation sowohl in tumorfreiem Pankreasgewebe als auch in metastasenfremen Leberanteilen. In diesen Geweben führte die Taurolidin-Lavage im Vergleich zu der Kontroll- und der Octreotidgruppe zu einer signifikanten Steigerung der SOD-Aktivität, während die GSHPX-Aktivität unbeeinflusst blieb. Die Konzentration der Lipidperoxidationsprodukte wurde signifikant erniedrigt.

Über die Wirkung des Taurolidins auf die Lipidperoxidation im Pankreaskarzinomgewebe ließen sich in dieser Studie leider keine Angaben machen, da nur ein makroskopisch sichtbarer Tumor existierte und dies für eine Analyse statistisch nicht aussagekräftig war.

In Lebermetastasen führte die Taurolidin-Lavage im Vergleich zu der Kontroll- und der Octreotidgruppe weder zu einer Aktivitätssteigerung der SOD noch der GSHPX. Jedoch kam es zu einer signifikanten Steigerung der Lipidperoxidationsprodukte, die noch stärker ausfiel als bei der Octreotidgruppe. Folglich scheint Taurolidin in

Lebermetastasen die Lipidperoxidation zu steigern, jedoch nicht die antioxidative Aktivität.

Über welchen Mechanismus Taurolidin die Lipidperoxidation beeinflusst ist bislang noch ungeklärt. Zudem reagiert Taurolidin tumorzellenspezifisch (21). Ein direkter Mechanismus als Induktor der LPO oder ein rezeptorvermittelter Mechanismus ist unwahrscheinlich, da Taurolidin diese lipidperoxidationsfördernden Prozesse, die in diesen Fällen erfolgen, wie die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten mit einem Anstieg der Zytokine und der reaktiven Radikalen, inhibiert. Wahrscheinlicher ist eine Wirkung über die immunmodulierenden Eigenschaften mit supprimierender Wirkung auf die Zytokinproduktion, z.B. der Makrophagen, durch Taurolidin.

4.3. Schlußfolgerung

In dieser Studie konnte keine Wirkung einer Octreotid-Lavage nach einer Laparoskopie auf die Leber- und Trokarmetastasen nachgewiesen werden. Es kam zu keiner signifikanten Verminderung von Inzidenz, Anzahl und Größe der Leber- und Trokarmetastasen eines Pankreaskarzinoms durch Octreotid. Die fehlende Wirkung auf die Lebermetastasierung könnte sowohl durch die Applikationsform als auch durch die operative Intervention bedingt sein. Unserer Meinung nach basiert dies auf Grund des früheren Zeitpunkts der Messung als in der eigenen vorhergehenden Studie. Da ebenfalls keine Wirkung auf die Trokarmetastasierung zu beobachten war, scheint eine intraoperative Lavage mit Octreotid nicht sinnvoll.

Infolgedessen sollten weitere Studien zur Erforschung der Effektivität einer subkutanen oder intravenösen Octreotidtherapie erfolgen. Dabei sollte der Entstehungszeitpunkt der Lebermetastasen und die Dauer der Therapie als Meßparameter und beeinflussender Faktor gewählt werden.

Zudem wären fortführende Untersuchungen über die Existenz von weiteren Subtypen von Somatostatin-Rezeptoren sinnvoll. Über diese könnten möglicherweise Lebermetastasen mit einem neuen zu entwickelnden Somatostatin-Analogon, das auf diese Rezeptoren wirkt, reduziert werden.

Für Taurolidin konnte in dieser Studie eine inhibierende Wirkung auf die Trokarmetastasierung und die Größe von Pankreaskarzinomen nachgewiesen werden. Weitere Studien sollten die Wirkungsweise und die klinische Bedeutung des Taurolidins in Bezug auf die inhibierende Wirkung auf Tumore und Metastasen sowie

seinen stimulierenden Effekt auf die Lipidperoxidation und das Immunsystem erforschen.

Folgende zukünftige Untersuchungen sind daher aus unserer Sicht von Bedeutung:

1. Hinsichtlich der Wirkungsmechanismen von Taurolidin sollte untersucht werden, ob die Wirkung eher durch die antiinflammatorische und antiangiogenetische Komponente ausgelöst wird, oder durch eine Induktion der Apoptose, bzw. eine Stimulation der zytotoxischen Abwehrmechanismen.
2. Es sollte untersucht werden, ob es zu einer unterschiedlichen Octreotidwirkung bei einer subkutanen und bei einer intravenösen Applikation kommt. Zudem sollte eine dosisabhängige Wirkung untersucht werden.
3. Die Existenz weiterer Somatostatin-Rezeptoren sollte erforscht und auf diese möglicherweise wirkende Somatostatin-Analoga entwickelt werden.
4. Es ist zu untersuchen, warum Taurolidin eine hemmende Wirkung auf die Trokarmetastasierung aber nicht auf die Lebermetastasierung hat.
5. In klinischen Studien sollte die Wirksamkeit von Taurolidin bei Patienten mit einem Pankreaskarzinom bei palliativen laparoskopischen aber auch palliativen konventionellen Operationen untersucht werden.
6. Die biochemischen Wirkungen der Lipidperoxidation bei malignen Tumoren, wie eine geringe Lipidperoxidation oder eine verminderte Aktivität antioxidativer Enzyme in Tumorzellen, sollten in weiteren Studien verifiziert werden

Da die Ursache der Trokarmetastasierung wahrscheinlich in der Manipulation des Tumors und der Tumorzellstreuung liegt, sollte einerseits nur bei einer eindeutigen Indikation (bei hochgradigem Verdacht auf ein Pankreaskarzinom) eine Staging-Laparoskopie durchgeführt werden und andererseits der Einsatz von Hilfsmitteln und Präventivmaßnahmen, wie beispielsweise bei Probeexzisionen die Nutzung eines Bergebeutel, die Durchführung der Operation in erfahrenen Zentren und eine Lavage mit Taurolidin, gefordert werden.