

I Einleitung

1. Das humane duktales Adenokarzinom des Pankreas

1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 10/100.000 Einwohner pro Jahr ist das Pankreaskarzinom in Deutschland der dritthäufigste Tumor des Verdauungstraktes. In den vergangenen 50 Jahren hat sich die Inzidenz des Pankreaskarzinoms verdoppelt bis verdreifacht und scheint weiter zu steigen^{1, 2}. Für die Bundesrepublik Deutschland wurden 1994 für Männer 8,1 und für Frauen 5,4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner berichtet. Die Mortalitätsrate dieses Malignoms entspricht dabei ungefähr seiner Inzidenz³. Weltweit versterben jährlich schätzungsweise 150.000 Patienten, in Europa sind es etwa 40.000 Patienten pro Jahr³. Europaweit haben die Niederlande, Deutschland, Dänemark und Irland die höchsten Inzidenzen, wohingegen Frankreich, Italien, Griechenland und Portugal die niedrigsten Inzidenzen aufweisen⁴.

In den USA steht das Pankreaskarzinom mit ca. 27.000 neu auftretenden Fällen pro Jahr (9/100.000) an achter Stelle der malignen Erkrankungen und ist mit 24.000–26.000 Todesfällen/Jahr die fünfthäufigste tumorassoziierte Todesursache⁵⁻⁷. Schwarze Personen sind häufiger betroffen als hellhäutige^{4, 8}. Die Inzidenz des Pankreaskarzinoms variiert weltweit stark. In Indien, Kuwait und Singapur beträgt sie 2,2 Fälle/100.000, in Schweden 12,5/100.000. 80% der betroffenen Personen sind älter als 60 Jahre.

Die Ursachen der Entstehung des Pankreaskarzinoms sind nicht vollständig bekannt. In etwa 4%-10% der Fälle wird dem Pankreaskarzinom eine hereditäre Komponente zugeschrieben⁸⁻¹⁰. Der einzige konsistent mit dem Pankreaskarzinom in Verbindung zu bringende Risikofaktor ist Nikotinabusus mit einem relativen Risiko von 2,5^{11, 12}. Fleisch- und fettreiche Ernährung scheinen die Inzidenz zu erhöhen. Gesteigerte Obst- und Gemüseaufnahme, ballaststoffreiche Kost, insbesondere Hülsenfrüchte, üben hingegen einen protektiven Einfluss aus. Als nicht gesicherte Risikofaktoren werden vermehrter Kaffeekonsum, Operationen am Magen, die Exposition mit polychlorierten Biphenylen, Naphtalamin und Benzidin, nicht-alkoholische chronische Pankreatitis und duktales pankreatische Hyperplasie diskutiert^{6, 8, 11-14}. Li et al. beschrieben DNA-

Veränderungen in tumorbefallenem Pankreasgewebe, welche in Zusammenhang mit der Exposition gegenüber oxidativem Stress und Lipidperoxidation beobachtet wurden¹⁵.

1.2 Pathologie

Der überwiegende Teil der malignen Pankreastumore sind Karzinome. Definitionsgemäß handelt es sich beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas um eine maligne Neoplasie des Gangepithels. In diese Rubrik fallen mehr als 90% der malignen epithelialen nicht-endokrinen Pankreastumoren^{2, 7, 16}

Aufgrund seiner Häufigkeit und klinischen Bedeutung steht das duktales Adenokarzinom des Pankreas in dieser Arbeit im Mittelpunkt. Auf seltenere Sonderformen wie das muzinöse Adenokarzinom, das Siegelringzellkarzinom, das adenosquamöse Adenokarzinom, das pleomorph-riesenzellige Karzinom, das azinäres Karzinom, aber auch das Cystadenokarzinom, Pankreasblastome, Lymphome etc. wird nicht gesondert eingegangen.

1.2.1 Makroskopie

Makroskopisch imponiert ein derb-weißlicher Tumor, umgeben von perifokalen Bindegewebsneubildungen. Sowohl Primärtumor, als auch Metastasen weisen zentrale Nekrosen auf. Der Tumor ist unscharf begrenzt, durch die begleitende chronisch-obstruktive Pankreatitis und den dadurch hervorgerufenen Vernarbungsprozess wird die Abgrenzung zum gesunden Gewebe noch undeutlicher. Metastasen finden sich vorwiegend in der Leber. Daneben sind auch Peritoneum, Lunge, Pleura, Skelett und Nebennieren betroffen^{7, 17}. Zur Etablierung von Fernmetastasen müssen Tumorzellen den als „Metastatische Kaskade“ bezeichneten Prozeß durchlaufen. Hierbei sind folgende Einzelschritte nötig: Verlust der Zell-zu-Zell Verbindungen am Primärtumor, Adhäsion und Invasion der Basalmembran und extrazellulären Matrix, Intravasation, Überwindung des Immunsystems, Endotheladhäsion, Extravasation und schließlich Etablierung sekundärer Foci inklusive Neovaskularisation¹⁸.

1.2.2 Molekularbiologie und Histologie

Die Ätiologie des Pankreaskarzinoms ist nicht vollständig geklärt^{10, 19}. Neben der hereditären Komponente existieren zahlreiche Erkenntnisse auf molekularbiologischer Ebene. Mutationen des K-ras Protoonkogens, sowie von Tumorsuppressorgenen (z.B. p16 und p53) wurden mit dem duktalem Pankreaskarzinom in Verbindung gebracht^{7-9, 20-26}. Humane Pankreasmalignome zeigen außerdem eine Überexpression von epithelial growth factor receptor (EGF-r), der eine Rolle in der Angiogenese zu spielen scheint^{9, 24, 27-29}.

Histologisch unterscheidet man verschiedene Grade der Gewebsausreifung. Gut differenzierte Tumoren weisen dicht gelagerte Drüsenschläuche mit polarer Anordnung wenig polymorpher Zylinderepithelien auf. Bei wenig differenzierten Karzinomen stehen hochdifferenzierte Drüsenformationen und wenig ausgereifte tubuläre Strukturen nebeneinander. Neben der charakteristischen Nervenscheideninvasion zeigt der Tumor eine ausgeprägte desmoplastische Stromareaktion¹⁷

Da die epithelialen Anteile des Pankreas inklusive seiner endokrinen Anteile aus pluripotenten entodermalen Stammzellen entspringen, können verschiedene Differenzierungsgrade und Tumoren gemischter Zelltypen vorkommen¹⁶.

1.3 Klinisches Bild und Diagnostik

1.3.1 Klinisches Krankheitsbild

Das humane Pankreaskarzinom zeigt keine charakteristischen Frühsymptome. Es kommt daher regelmäßig zu einer verzögerten Diagnose. Typisch sind das Auftreten von Ikterus, Gewichtsverlust, unspezifischer Oberbauchbeschwerden und Rückenschmerzen^{7-9, 14}.

1.3.2 Diagnostik

Das Routinelabor ist unspezifisch. Ein Tumormarker ist das gastrointestinale Tumorantigen CA 19-9 mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 73%¹⁴. CA 19-9 scheint zur Verlaufsbeurteilung nach einer Resektion geeignet zu sein⁷.

An erster Stelle der bildgebenden Verfahren steht die Ultraschalluntersuchung mit Dopplertechnik⁷. Die Tumormassen lassen sich darstellen und Lebermetastasen können erkannt werden. Das Vorliegen eines Aszites weist indirekt auf eine Peritonealkarzinose bzw. auf Lebermetastasen hin. Sensitivität und Spezifität erreichen 70-90% bzw. 90%^{8, 14, 30}. In der Beurteilung des T- und N-Status erreicht die Endosonographie eine Sensitivität von 62%-100%, jedoch ist die Aussagekraft der Sonographie stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig^{7, 8, 31}. Mit der Entwicklung neuer Kontrastmittel hat die Sonographie einen noch höheren Stellenwert in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms und der Detektion von Lebermetastasen erlangt. Minniti et al. berichten, dass die Sonographie in der Diagnostik des Pankreaskarzinoms der CT überlegen ist (95,3% vs. 89,1%) und im Staging eine vergleichbare Zuverlässigkeit hat³². Die Spezifität der endoskopisch retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) liegt bei 79-94%⁸. Vorteile ergeben sich aus der Möglichkeit der Biopsatgewinnung. Als invasives Diagnostikverfahren birgt die ERCP Verfahren jedoch bedeutsame Risiken (z.B. iatrogene Keimverschleppung, Perforation etc.). Zudem gewinnt man bei positivem CT-Befund keine weiteren Informationen bezüglich der Resektabilität⁹. Im Rahmen der ERCP kann bei Cholestase eine präoperative Stentimplantation durchgeführt werden. Eine laparoskopische Diagnostik tritt zum einen durch die hohe Sensitivität und Spezifität der Spiral-CT zum anderen durch die bereits o.a. Risiken eines invasiven Verfahrens in den Hintergrund^{33, 34}.

Die Spiral-CT mit intravenöser Kontrastmittelapplikation ist die Untersuchungsmethode der Wahl^{7, 14, 31, 35-37}.

1.4 Therapie

1.4.1 Allgemeines

Man unterscheidet in der Therapie des Pankreaskarzinoms zwischen potentiell kurativer Tumorchirurgie, welche mit adjuvanten und neoadjuvanten Regimen kombiniert werden kann, und palliativen Verfahren.

1.4.2 Chirurgische Intervention

Die derzeit einzige kurative Therapieoption beim Pankreaskarzinom stellt die R₀-Resektion dar^{3, 9, 19, 38, 39}. In 60-70% der Fälle ist das Pankreaskarzinom im Kopfbereich des Pankreas lokalisiert. Operiert wird nach Kausch-Whipple in Form der partiellen Duodenopankreatektomie oder als pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie nach Traverso-Longmire^{3, 12, 31, 40}. Die weniger radikale Operationstechnik unter Erhaltung des Magens führt dabei nicht zu schlechteren Ergebnissen im Hinblick auf onkologische Effektivität, Morbidität oder Lebensqualität. Sie wird als chirurgische Therapie der Wahl angesehen³. Etwa 15% der Tumoren entfallen auf das Corpus pancreaticus und 10% sind im Schwanzbereich der Bauchspeicheldrüse zu finden¹². Bei Letzteren erfolgt operativ eine Pankreaslinksresektion^{3, 14}. Radikalere Operationstechniken haben hier nicht zu einem verbessertem Outcome geführt¹².

Nach Ausschluß von Lebermetastasen führt in aller Regel nur die Probepancreatomektomie zur sicheren Beurteilung einer kurativen Resektabilität. Ist eine Resektion z.B. aufgrund von komplexer Tumorinfiltration der Pfortader etc. nicht möglich erfolgt die palliative Therapie symptomorientiert (z.B. in Form von Gastroenterostomie, biliodigestiver Anastomose oder Stenteinlage in den Ductus choledochus)⁴¹.

Mit zunehmenden Resektabilitätsraten und abnehmender perioperativer Letalität in den vergangenen Jahren steigt der Bedarf an adjuvanten Therapieregimes^{1, 3}.

1.4.3 Adjuvante Therapieregimes

Chemotherapieregimes (z.B. mit Gemcitabine, 5-Fluorouracil etc.) allein konnten bislang die Langzeitprognose des Pankreaskarzinoms nicht entscheidend beeinflussen^{1, 42-44}.

Die Monotherapie mit Gemcitabine erbringt eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit bei verbesserter Lebensqualität und stellt derzeit die Standardchemotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium dar^{45, 46}. Die mediane Überlebenszeit beträgt hierbei ca. 9 Monate, in 49% der Fälle wird jedoch eine Tumorprogression unter Therapie beobachtet⁴⁷. Die Kombination von Gemcitabine mit Cisplatin erbringt keinen wesentlichen Überlebensvorteil⁴⁸. Durch die Kombination von Gemcitabine mit Erlotinib konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden^{49, 50}. In einer Phase-III-Studie konnten Reni et al. einen Überlebensvorteil für eine Kombinationstherapie aus Gemcitabine, Epirubicin, Cisplatin und Fluorouracil gegenüber der Monotherapie mit Gemcitabine nachweisen. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug für die Kombinationstherapie 38,5 vs. 21,3%⁵¹.

Die kombinierte adjuvante Radio-Chemotherapie zeigte signifikante Verbesserungen nur in Bezug auf das mediane, nicht jedoch auf das Langzeitüberleben^{42, 52}. Dabei ist sie der alleinigen Radiotherapie überlegen^{1, 53}. Die mediane Überlebenszeit liegt bei adjuvanter Radiochemotherapie nach R₀- bzw. R₁-Resektion zwischen 6-10 Monaten⁵⁴. Dabei ist sie sowohl der neoadjuvanten als auch der intraoperativen Radiotherapie hinsichtlich Lokalrezidivrate und Überlebenszeit überlegen und verbessert die Prognose des Pankreaskarzinoms^{1, 55}. Die regionale Chemotherapie zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien signifikante Verlängerungen des Überlebens, die Überlebenszeit ließ sich von Patienten im UICC Stadium IV von 4,8 auf 12 Monate steigern⁵⁶.

Seitens der Hormontherapie zeigte das Somatostatinanalogon Octreotid in früheren tierexperimentellen Studien unserer Arbeitsgruppe antimetastatische Wirkung⁵⁷. Molekulargenetische Therapieformen könnten in Zukunft einen weiteren Pfeiler in der Therapie des Pankreaskarzinoms bilden^{58, 59}.

Bis heute gibt es keine etablierte medikamentöse Therapie, die das Langzeitüberleben deutlich verbessert^{3, 10, 44, 45, 59}.

1.4.4 Prognose

Die Prognose des Pankreaskarzinoms ist trotz steigender Resektabilitätsraten schlecht^{3, 60-62}. Die mediane Überlebenszeit aller Patienten beträgt 4-13 Monate^{60, 61, 63}. Im Jahr 2000 betrug die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate nach Resektion 10-17%^{61, 64}. Bei Analysen des unselektionierten Patientengutes lag die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 0,4% und 5%⁶¹.

Als unabhängige Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben wurden neben Tumorgöße und Tumorgrading der Befall lokoregionärer Lymphknoten identifiziert^{60, 62, 64}. Daneben spielt die R₀-Resektion eine herausragende Rolle^{38, 60, 65}. Lim et al. identifizierten neben den genannten Faktoren u.a. die postoperative Radiochemotherapie sowie den sozioökonomischen Status als Prädiktoren für das Überleben der Patienten⁵⁵.

1.5 Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren Linolsäure und konjugierte Linolsäure und ihr Einfluss auf die Karzinogenese und Metastasierung

1.5.1 Linolsäure

1.5.1.1 Struktur und Vorkommen

Die Linolsäure (LA) ($\Delta^{9,12}$ -Octadecadiensäure) ist eine mehrfach ungesättigte Fettsäure (PUFA) mit der Strukturformel C₁₈H₃₂O₂. Die Kurzform wird mit C18:2 n-6 angegeben (18 C-Atome, 2 Doppelbindungen, Position der ersten Doppelbindung 6 C-Atome vom Methylende des Moleküls entfernt)¹⁸. Es existieren verschiedene Isomere der LA, die sich in der Konfiguration der Doppelbindungen unterscheiden⁶⁶. LA kommt u.a. in Margarine und Pflanzenölen vor.

1.5.1.2 Metabolismus von LA

LA wird überwiegend in der Leber verstoffwechselt⁴. Zunächst wird LA (C18:2 n-6) von δ -6-Desaturase zu γ -Linolensäure (GLA) (C18:3 n-6) entsättigt. Nach Kettenverlängerung durch Elongase zu Dihomogammalinolensäure (DGLA) (C20:3 n-6) erfolgt die erneute Entsättigung durch δ -5-Desaturase zu Arachidonsäure (AA) (C20:4 n-6). Der weitere Stoffwechsel erfolgt per Cyclooxygenase, Lipoxygenase und Epoxygenase zu Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen^{4, 18}. LA kann jedoch auch direkt von 15-Lipoxygenase zu bioaktiven Eikosanoiden verstoffwechselt werden¹⁸.

1.5.1.3 Einfluss von LA auf die Karzinogenese

Der Einfluss von LA auf die Karzinogenese wurde in vielen Studien sowohl in vitro, als auch in vivo untersucht und wird kontrovers diskutiert^{4, 18, 67-73}.

So fördert LA das Tumorwachstum von Mamma- bzw. Prostatakarzinomen in vitro bei verschiedenen Zelllinien⁷¹⁻⁷³, zeigt jedoch auch dosisabhängig inhibitorische Wirkung^{4, 71}.

In vivo steigerte LA das Tumorwachstum von Prostatakarzinomzellen in SCID-Mäusen⁶⁸. Auch auf das Wachstum von Pankreaskarzinomen in Versuchen mit Ratten und Hamstern erwies sich LA als dosisabhängig tumorfördernd⁷⁴. In Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe erwies sich LA darüber hinaus im Pankreaskarzinom als metastasierungsfördernd⁷⁵.

1.5.2 Konjugierte Linolsäure

1.5.2.1 Struktur und Vorkommen

Konjugierte Linolsäure (CLA) ist ein Oberbegriff für ein Gemisch von Struktur- und Konfigurationsisomeren der PUFA LA (C18:2; n-6)^{76, 77}. Im Gegensatz zur LA liegen die Doppelbindungen konjugiert an den Positionen 8-10, 9-11, 10-12 bzw. 11-13 vor⁷⁷⁻⁷⁹.

CLA kommt in Rind- und Lammfleisch, sowie in Milchprodukten von Wiederkäuern vor^{76, 77}. CLA wird von anaeroben Bakterien (*Butyrivibrio fibrisolvens*) der Intestinalflora von

Wiederkäuern als Intermediärprodukt aus LA bzw. Linolensäure gebildet, kann aber auch industriell synthetisiert werden^{80, 81}. Die cis-9,trans-11-Isoform macht 75-80% der gesamten CLA in Fleisch und Milchprodukten aus, sie wird neben der t10-c12-Isoform als die biologisch aktive Form angesehen^{68, 78, 80, 82, 83}.

1.5.2.2 Metabolismus von CLA

CLA akkumuliert nach diätetischer Applikation in tierischem und menschlichem Gewebe. CLA wird über verschiedene Stoffwechselwege metabolisiert. Belury et al. beschreiben die Metabolisierung via Δ -6 Desaturase, Elongase und Δ -5-Desaturase zu konjugierter Arachidonsäure in Leber und Mammagewebe von Ratten, sowie humanem Fettgewebe und Serum in Analogie zu LA. Außerdem wird CLA zu 16:1 und 16:2-Formen β -oxidiert⁷⁷.

1.5.2.3 Einfluss von CLA auf die Karzinogenese

Der CLA werden diverse physiologische Fähigkeiten zugeschrieben. In der Literatur werden Effekte auf Arteriosklerose, Adipositas und Diabetes mellitus beschrieben^{79, 84}. Darüber hinaus nimmt CLA Einfluss auf die Karzinogenese^{77, 84}.

In vitro wirkte CLA auf eine Vielzahl von Tumorzelllinien (humanes Hepatom, pulmonales Adenokarzinom, Mammakarzinom) tumorinhibitorisch⁷⁶.

In vivo zeigte CLA in einer Vielzahl von Studien antikarzinogene und antimetastatische Wirkung auf verschiedene Stadien der Karzinogenese^{77, 83, 85-87}. Der genaue Mechanismus, nach dem CLA ihre antikarzinogene Wirkung entfaltet, ist bisher noch nicht geklärt^{76, 77, 82}. Diskutiert werden eine Beeinflussung der Zellteilung durch Veränderung der DNA-Synthese und regulatorischer Proteine des Zell-Zyklus. Bekannt ist auch eine apoptosefördernde Wirkung von CLA auf verschiedene Zelltypen (z.B. Leber, Mamma, Kolon)⁷⁷. CLA nimmt auch Einfluss auf den Phospholipidmetabolismus und scheint die Aufnahme von Arachidonsäure und LA in Phospholipide kompetitiv zu hemmen. Es wird zudem diskutiert, dass CLA als Antagonist der Cyclooxygenase-1 (COX-1) wirkt⁷⁷.

1.6 Oxidativer Stress und Lipidperoxidation

1.6.1 Allgemeines

Im aeroben Stoffwechsel fallen unweigerlich reaktive Sauerstoffspezies an, die sich durch ihre außerordentliche Reaktionsfreudigkeit auszeichnen⁸⁸. Physiologische Entstehungsorte sind u.a. Mitochondrien, Peroxisomen, aktivierte Makrophagen und der Metabolismus von Katecholaminen.

Um zelluläre Schäden durch den Angriff der Sauerstoffradikale zu verhindern, existieren verschiedene Inaktivierungsmechanismen. Hierzu zählt man antioxidative Enzymsysteme (Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GSHPX), Katalase) und nicht enzymatische Antioxidantien (Tocopherol, Ascorbinsäure und Carotenoide), auf die später eingegangen werden wird⁸⁸.

Akkumulieren Oxidantien durch vermehrte Bildung, verminderten Abbau oder die Kombination beider Phänomene, so entstehen zelluläre Schäden. Neben der oxidativen Schädigung von Proteinen und Nukleinsäuren kommt es zur Lipidperoxidation (LPO). Im Rahmen der LPO werden mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), welche Bestandteile der zellulären Membran sind, unspezifisch oxidiert.

1.6.2 Lipidperoxidation

1.6.2.1 Initiation und Propagation

Die CH₂-Gruppe zwischen isolierten Doppelbindungen der PUFA ist aus energetischen Gründen der Angriffspunkt der Radikale³⁴. Je höher dabei der Grad der Entsättigung einer Fettsäure ist, desto anfälliger ist sie für einen oxidativen Angriff⁸⁹.

Es wird ein Fettsäureradikal (L•) gebildet, das mit Sauerstoff zu einem Peroxy-Fettsäureradikal (LOO•) weiterreagiert^{18, 89, 90}. In der Propagationsphase reagiert LOO• unter Bildung einer Hydroperoxy-Fettsäure (LOOH) mit einer weiteren PUFA, welche selbst über L• zu LOO• oxidiert wird. Dabei kommt es zu sterischen Konfigurationsänderungen. Das intermolekulare Gefüge, insbesondere der Zellmembran, in der PUFAs in hoher Konzentration vorliegen, wird gestört. Im weiteren

Verlauf der LPO entstehen Lipidperoxyl- und Alkoxyradikale, sowie Endoperoxide, welche sich alle durch eine hohe Reaktivität auszeichnen. Die LPO setzt sich autokatalytisch unkontrolliert fort, sofern sie nicht durch antioxidative Schutzmechanismen unterbrochen wird^{34, 89, 90}. Die LPO führt zur Bildung von verschiedenen Endprodukten wie z.B. Hexanal, Alkanal und Propanal⁹¹. Am Ende der Propagation ist die Integrität der Zellmembran bzw. der Zellorganelle aufgehoben. Es kommt durch die im Laufe der Reaktion gebildeten Endoperoxide zu Kettenbrüchen, bei denen aldehydische Substanzen wie z.B. 4-Hydroxynonenal und Malondialdehyd (MDA) entstehen, welche Bedeutung in der Quantifizierung der LPO haben⁹¹.

1.6.2.2 Schutzmechanismen

Unkontrollierte LPO ist ein Prozess, der zu direkten (radikaler Angriff auf Zellmembranen) und indirekten (Entstehung reaktiver Produkte) Zellschäden führt⁸⁹. Um dem entgegen zu wirken, existieren verschiedene enzymatische und nicht-enzymatische Schutzmechanismen.

1.6.2.2.1 Enzymatische Schutzmechanismen

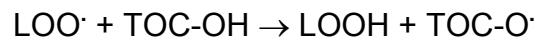
Die drei wesentlichen antioxidativen Schutzenzyme des eukaryontischen Organismus sind die Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GSHPX) und Katalase⁸⁸.

SOD kommt in aeroben Zellen ubiquitär vor. Die seleniumabhängige SOD katalysiert die Dismutation des Superoxidradikals zu Wasserstoffperoxid und molekularem Sauerstoff. Aufgrund ihrer Fähigkeit, auch Lipidhydroperoxide zu Hydroxyfettsäuren zu reduzieren und der Betaoxidation zuzuführen schützt SOD gut vor LPO. GSHPX katalysiert die Reduktion von Wasserstoffperoxid und organischen Peroxiden ebenfalls zytosolisch und mitochondrial.

Die Katalase beschleunigt die Reaktion von Wasserstoffperoxid zu Wasser und Sauerstoff und schützt auf diese Weise ebenfalls vor oxidativem Stress.

1.6.2.2 Nicht-enzymatische Schutzmechanismen

Die Antioxidantien α -Tocopherol (Vitamin E) und Ascorbinsäure (Vitamin C) sind die wichtigsten Substanzen des nicht-enzymatischen Schutzes vor oxidativem Schaden. Der Wirkmechanismus von Vitamin E stellt sich wie folgt dar ⁸⁹:



Da Vitamin E Bestandteil der Zellmembran ist, stellt es dort einen besonders effektiven Mechanismus zum Schutz vor LPO dar.

Vitamin C wirkt als Redoxsystem. Die Regeneration erfolgt durch Reduktionsmittel wie z.B. reduziertes Glutathion oder NADH-abhängige Reduktase.

Daneben existieren weitere Strategien zur Vermeidung von oxidativem Stress wie z.B. die Zellkompartimentierung ⁸⁸.

1.6.3 Stellenwert der LPO in Karzinogenese und Metastasierung

Die bei der LPO gebildeten Primär- und Sekundärprodukte greifen in biologische und physiologische Funktionen der Zellen ein. Neben lokalen Schädigungen durch sterische Veränderungen der Phospholipide und PUFA in der Zellmembran führen zytotoxische Substanzen wie Aldehyde, 4-Hydroxynonenal, Hexanal und Propanal zu Schädigungen, welche auch an weiter entfernten Stellen im Körper vorstatten gehen können. Zellmembranschäden spielen dabei ebenso eine Rolle wie Schädigungen im Bereich der DNA, der RNA und anderer intrazellulärer Strukturen. Als Folge davon kommt es zu Störungen der Zellintegrität bis hin zum Funktionsverlust und zum Zelltod. LPO-Produkte greifen auch in Einzelschritte des Zellteilungszyklus ein. Eine gestörte Tubulinsynthese führt beispielsweise zu einem veränderten Zellwachstum durch einen veränderten Zellzyklus ^{89, 91, 92}. LPO-induzierte DNA-Veränderungen können Mutationen in Oncogenen und Tumorsuppressorgenen verursachen ⁹².

Laut Cheeseman et al. stehen Radikale, die in der LPO generiert werden, mit der Tumorentstehung und der Tumorentstehung in Verbindung ⁸⁹. Bestimmte Tumorpromotoren bilden freie Radikale, Antioxidantien hemmen die Tumorentstehung und einige organische Peroxide wirken tumorinduzierend. Sekundärschäden der LPO

bewirken Strangbrüche der DNA, wodurch es zur Veränderung der Erbsubstanz und nachfolgend zu Differenzierungsstörungen bzw. zu Zellentartung kommt ^{89, 92}. Die erhöhte Resistenz gegen LPO, die bei Tumorzellen beobachtet wurde, könnte in Zusammenhang mit deren verminderten Gehalt an PUFAs und dem damit verminderten Substrat für die LPO erklärt werden. Eine in Tumorzellen erhöhte Konzentration von Tocopherol und ein gleichzeitig vermindertes Vorkommen von Cytochrom P₄₅₀ dienen ebenfalls als Erklärungsansätze für die verminderte Sensibilität gegenüber der LPO ⁹¹.

1.7 Das Hamstermodell

1.7.1 Tumorinduktion mit N-Nitrosobis(2-oxopropyl)amin (BOP)

In verschiedenen Versuchen identifizierten Pour et al. BOP als ideales Agens zur spezifischen Induktion des duktales Adenokarzinoms im Pankreas des Syrischen Goldhamsters (*Mesocricetus auratus*). BOP weist neben seiner hohen Organspezifität eine geringe Anzahl von Neoplasien in anderen Organen (Leber, Niere, Respirationstrakt etc.) auf ⁹³⁻⁹⁸. Es wird vorwiegend im exokrinen Anteil des Pankreas des Hamsters bioaktiviert und wirkt sowohl auf duktales Epithelzellen, als auch auf zentroaziniäre Zellen ⁹⁹. Seine karzinogene Wirkung entfaltet BOP unter anderem durch DNA-Methylierung ⁹⁹.

1.7.2 Bezug zum humanen Pankreaskarzinom

Die Eigenschaften von BOP bezüglich der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms wurden sowohl *in vitro*, als auch *in vivo* untersucht ^{93, 100}.

Die vom humanen Pankreaskarzinom bekannten klinischen Symptome (Ikterus, Aszites, Kachexie, Diarrhoe und Thromboseneigung) werden nach BOP-Induktion im Syrischen Goldhamster (SGH) beobachtet ⁹³.

Das BOP-induzierte Pankreaskarzinom des SGH zeigt ein dem humanen Pankreaskarzinom vergleichbares Wachstum, sowie Ähnlichkeiten in Verteilung und histologischem Aufbau ^{93, 101}.

Auch auf molekularbiologischer Ebene finden sich diverse Ähnlichkeiten. Takiyama et al. fanden verschiedene Tumor-assoziierte Antigene und Blutgruppen-Antigene, die im Hamster und im Menschen gleichermaßen exprimiert werden^{101, 102}.

Sowohl in vitro als auch in vivo konnte im BOP-Modell eine Punktmutation im Codon 12 des Ki-ras-Onkogens nachgewiesen werden, wie sie auch beim Menschen vorkommt⁹⁹. Auch bezüglich der Wachstumsfaktoren zeigen sich Ähnlichkeiten in Bezug auf das Pankreaskarzinom zwischen Hamster und Mensch¹⁰³.

1.8 Begründung und Herleitung des Versuchs

Aufgrund des aggressiven Wachstums- und Metastasierungsverhaltens des duktales Adenokarzinoms des Pankreas und den bislang wenig befriedigenden Ergebnissen der bestehenden Therapieregimes ist die Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten erforderlich. Insbesondere die Lebermetastasierung und die Tumorkachexie sind im Krankheitsverlauf neben dem Lokalrezidiv die Haupttodesursache. Eine wirkungsvolle Therapie, die der Lebermetastasierung entgegenwirkt, würde einen großen Fortschritt für die Behandlung des Pankreaskarzinoms bedeuten.

Im Vergleich der unterschiedlichen Tiermodelle des Pankreaskarzinoms hat sich der Syrische Goldhamster im BOP-induzierten Pankreaskarzinom als besonders geeignetes Versuchstier erwiesen. Hohe Primärtumorinzidenzen, ein dem humanen Pankreaskarzinom entsprechendes Metastasierungsmuster sowie histologische Ähnlichkeiten sind gegeben. Neben vergleichbaren klinischen Befunden zeigt sich auch eine deutliche Beziehung zum humanen duktales Adenokarzinom des Pankreas auf molekularer Ebene.

Linolsäure zeigte in verschiedenen Studien dosisabhängig metastasierungsfördernde Eigenschaften. Diätetisch verabreichte konjugierte Linolsäure hat sich dagegen in diversen Tiermodellen als wirkungsvolles Antikarzinogen in verschiedenen Phasen der Tumorentwicklung erwiesen. Daneben zeigte konjugierte Linolsäure teilweise auch inhibierende Effekte auf die Metastasierung der untersuchten Tumoren. Der Effekt von konjugierter Linolsäure auf das Metastasierungsverhalten des BOP-induzierten Pankreaskarzinom ist bislang nicht untersucht. Eine gesteigerte Aufnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren geht mit gesteigertem Tumorwachstum und einer vermehrten Lipidperoxidation einher. Dabei zeigte insbesondere Linolsäure in vorhergehenden

Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe eine prometastatische Wirkung. Die genauen Pathomechanismen sind hierbei noch nicht vollständig geklärt. Wir haben auf diesen Erkenntnissen basierend die Effekte von Linolsäure und konjugierter Linolsäure auf das Metastasierungsverhalten und die Lipidperoxidation in der Leber untersucht. Erhoben wurden neben Lebergewicht, Inzidenz, Anzahl und Größe der Lebermetastasen das Ausmaß der Lipidperoxidation (TBARS) und der wichtigsten Schutzenzymaktivitäten (SOD, GSHPX) in metastasenfreiem Lebergewebe und Lebermetastasen.

Als Nullhypothese formulierten wir, dass die Ernährung mit CLA im Vergleich zu LA zu keiner Verminderung der Lebermetastasierung und der Lipidperoxidation beim duktalem Pankreaskarzinom des Syrischen Goldhamsters führt.