

## 2. Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Wie unter Punkt 1 beschrieben, wurde das Wachstumsverhalten von Tumorzellen unter dem Einfluß der Laparsokopie in verschiedenen Arbeiten bereits analysiert und publiziert (39-46). Wachstumsraten, das Verhalten auf verschiedene Gase, vornehmlich Kohlendioxid und Helium, die Produktion von Interleukinen und anderen Botenstoffen sind in zahlreichen in-vivo und in-vitro Experimenten untersucht worden und zeigen insgesamt interessante aber dennoch uneinheitliche Ergebnisse.

Zur weiteren wissenschaftlichen Evaluation der potentiellen Effekte des Pneumoperitoneums auf das Wachstumsverhalten von Tumorzellen, könnte die Analyse von molekularbiologischen Veränderungen der Tumorzellen nützlich sein. Insbesondere die Untersuchung von Adhäsionsmolekülen kann ein besseres Verständnis der Pathogenese des Tumorwachstum während und nach der Laparoskopie ermöglichen. Sollte das Pneumoperitoneum einen Einfluß auf Oberflächenmoleküle haben, so wäre das für die onkologische Chirurgie von großer Bedeutung.

Neben der Beeinflussung der Adhäsionsmoleküle könnten Gas und Druck auch einen direkten Einfluß auf das Peritoneum und die Mesothelzellen haben und den strukturellen Aufbau des Peritoneums soweit verändern, dass eine Adhäsion von Tumorzellen begünstigt wird.

Unabhängig einer möglichen Veränderung der Expression von Adhäsionsmolekülen und strukturellen Veränderungen des Peritoneums, könnte das Pneumoperitoneum auch die Zellphysiologie von Tumorzellen massiv beeinflussen. Als ein zellphysiologischer Parameter wird die intrazelluläre Konzentration des Kations Kalzium angesehen.

Kalzium ist in vielfältiger Weise in biochemischen und zellphysiologischen Funktionen beteiligt (90). Neben der Blutgerinnung und der Zellmembranstabilisierung besitzt Kalzium auch eine regulatorische Schlüsselfunktion bei der Signaltransduktion innerhalb von Zellen als sogenannter „second messenger“ (91,92). Somit kann Kalzium auch einen Einfluss auf die Aktivierung und Modifikation von Zellfunktionen nehmen. Eine Veränderung der intrazellulären Kalziumkonzentration

beeinflusst nachweislich die Aktivität von zahlreichen Zielproteinen (90). Durch die Verwendung von Kohlendioxid in der Laparoskopie und der Ausbildung einer Acidose ist eine direkte Beeinflussung des Kalziumhaushaltes zu erwarten, welches wiederum durch Modifikation der Zellfunktionen auch das Tumorwachstum beeinflussen kann.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb zunächst in einer **in-vivo** Studie rasterelektronenmikroskopisch zu untersuchen, ob und in welchem Maße es zu morphologischen Veränderungen des Peritoneums beim Aufbau des Pneumoperitoneums kommt.

Anschließend soll in einer **in-vitro** Studie untersucht werden, ob die Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Cadherin, CD44v6, CD54 (ICAM-1), CD29 ( $\beta$ 1-Integrine)) bei Kolonkarzinomzellen durch verschiedene Gase (Kohlendioxid und Helium), verschiedene Drücke (10 und 20 mmHg) und verschiedene pH-Werte des Mediums (pH6,4 und pH 8,2) in der Laparoskopie modifiziert wird.

Abschließen sollen die Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentrationen in Tumorzellen während der Inkubation mit Kohlendioxid oder Helium bei verschiedenen Drücken analysiert werden.

Somit sollen zur weiteren Evaluierung des Tumorwachstums in der Laparoskopie folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welcher Einfluß hat das Pneumoperitoneum mit verschiedenen Gasen (Kohlendioxid und Helium) auf die Ultrastruktur der Mesothelzellen der Ratten (Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung)?
2. Wie stark ist die Expression der Adhäsionsmoleküle E-Cadherin, CD44v6, CD54 und CD29 auf Kolonkarzinomzellen HT-29?
3. Wird die Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Cadherin, CD44v6, CD54, CD29) auf Tumorzellen (HT-29) durch unterschiedliche Gase (Kohlendioxid und Helium) beeinflusst?
4. Wird die Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Cadherin, CD44v6, CD54, CD29) auf Tumorzellen durch unterschiedliche Drücke (10 und 20 mmHg) beeinflusst?
5. Wird die Expression von Adhäsionsmolekülen (E-Cadherin, CD44v6, CD54, CD29) auf Tumorzellen durch unterschiedliche pH-Werte des Mediums (6,4 und 8,2) beeinflusst?
6. Kommt es zu Veränderungen der intrazellulären Kalziumkonzentration in Tumorzellen nach Inkubation mit Kohlendioxid und Helium?