

6. Zusammenfassung

Die laparoskopische Behandlung intraabdomineller Malignome ist immer noch überschattet von der potentiellen Gefahr, die durch eine Tumorzellverschleppung in die Inzisionen droht. Nach den ersten laparoskopischen Resektionen von Malignomen berichteten Chirurgen über Trokarmetastasen in der Bauchdecke, die selbst im Frühstadium potentiell kurabler Tumorleiden auftraten. Somit setzte in den 90'iger Jahren die Phase der wissenschaftlichen Evaluation ein.

Dabei gab es Hinweise, dass das für die Laparoskopie benötigte Pneumoperitoneum Konditionen schafft, die für das Tumorwachstum und die Tumormetastasierung vorteilhaft erscheinen. Und tatsächlich konnten in-vitro und in-vivo Experimente zeigen, dass Kohlendioxid zu einer Stimulation des Tumorzellwachstums führte, Helium dagegen hatte eher einen supprimierenden Effekt auf das Tumorzellwachstum. In weiteren Tierversuchen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein erhöhter intraabdomineller Druck mit der Zunahme des intraperitonealen und subkutanen Tumorwachstums korreliert.

Umfangreiche Berichte von größeren klinischen Serien weisen jedoch darauf hin, dass die Inzidenz an Trokarmetastasen in der laparoskopischen Chirurgie sehr wahrscheinlich weniger als 2% beträgt. Diese Beobachtungen decken sich mit einer erst kürzlich veröffentlichten prospektiv, randomisierten Studie, die zeigen konnte, dass im Vergleich zur konventionellen Kolonchirurgie die laparoskopische Chirurgie zu keinem verstärktem Tumorwachstum führt. Ergebnisse weiterer prospektiv randomisierter Studien werden in den nächsten Jahren erwartet.

Trotz dieser ermutigenden Daten bleiben grundlegende Fragen bezüglich einer möglichen Stimulierung des Tumorwachstums in der Laparoskopie weiterhin unbeantwortet. Die bisher geschilderten Experimente erklären nicht, warum das Pneumoperitoneum einen positiven Einfluß auf Tumorwachstum hat und welche Rolle dabei das Gas bzw. der intraabdominelle Druck spielt.

Deshalb sollen in dieser Arbeit drei tumorphysiologische Fragen beantwortet werden, die eine wichtige Rolle im Bereich der Tumorbiologie haben könnten.

Zunächst wird in einem in-vivo Modell untersucht, ob durch die Laparoskopie das Peritoneum von Ratten soweit geschädigt wird, dass Tumorzellen verbesserte Wachstumsbedingungen vorfinden.

In einem zweiten in-vitro Experiment wird untersucht, ob Kohlendioxid, Helium und Druck die Expression von Adhäsionsmoleküle auf Tumorzellen soweit verändern, dass das metastatische Verhalten bzw. das Tumorwachstum einer Zellen modifiziert wird.

Und in einem dritten in-vitro Experiment wird untersucht, ob durch das Pneumoperitoneum das intrazelluläre Kalzium in Tumorzellen als sogenannter „second messenger“ soweit verändert wird, das auch hier eine Veränderung des Zellwachstums hervor gerufen werden könnte.

Interessanterweise zeigt unsere in-vivo Studie, dass das Pneumoperitoneum mit den Insufflationsgasen CO₂ oder Helium und einem intraabdominellen Druck von 15 mmHg keine Veränderung der morphologischen Struktur des Peritoneums verursacht. Somit kann zumindestens mit diesen Daten kein verstärktes Wachstum der Tumorzellen während der Laparoskopie erklärt werden. Die Ergebnisse steht allerdings im Gegensatz zu anderen Studien, die Veränderungen der Morphologie des Bauchfells nach Pneumoperitoneum sehen. Dieser Widerspruch könnte aber durch das verwendeten Tiermodell, die applizierten Tumorzelllinien oder den unterschiedlichen Gasfluss erklärt werden.

Die Adhäsionsmoleküluntersuchungen zeigen kein einheitliches Bild und eine Interpretation fällt schwer. Es fällt jedoch auf, dass Kohlendioxid einen größeren Einfluss auf die Expression der einzelnen Adhäsionsmoleküle im Vergleich zu Helium hat. Helium bewirkt weder auf E-Cadherin, noch auf CD44-v6 und ICAM-1 einen signifikanten Einfluß. Erst die Untersuchungen auf das β 1-Integrin zeigt eine signifikante Veränderung der Expression durch das Gas Helium.

Im Gegensatz dazu scheint Kohlendioxid die Expression der einzelnen Moleküle stärker zu modifizieren. In allen Fällen kommt es eher zu einer Reduktion der Expression von Adhäsionsmolekülen. Auch wenn diese Unterschiede statistisch eher gering erscheinen, könnten diese Ergebnisse eine mögliche Erklärung sein, warum es in den in-vitro und in-vivo Experimenten gerade bei Kohlendioxid zu einem

vermehrten Tumorwachstum kommt und Helium eher keinen Einfluss auf die Tumorzellen hat.

In unserer letzten Versuchsreihe zeigt sich, dass Kohlendioxid zu einem signifikanten Anstieg des intrazellulären Kalziums in der Tumorzelle führt. Helium dagegen hat keinen Einfluss auf den intrazellulären Kalziumgehalt. Auch hier deutet sich an, dass Kohlendioxid einen stärkeren Einfluß auf die Zellen hat als Helium und somit möglicherweise spezifische Zellmechanismen durch den intrazelluläre Kalzium-einstrom beeinflusst.

Insgesamt schlussfolgern wir, dass das Pneumoperitoneum mit Kohlendioxid zwar den strukturellen Aufbau des Peritoneums nicht verändert, molekularbiologisch und physiologisch doch in die Funktion der Tumorzelle eingreift. Pathophysiologisch deuten die molekularbiologischen Ergebnisse drauf hin, dass eine Tumorzellen durch das Pneumoperitoneum mit Kohlendioxid eine Veränderung bzw. Modifizierung ihrer Malignität erfährt könnte.

Ob dies allerdings auf die klinische Realität einen Einfluß hat, läßt sich zur Zeit noch nicht eindeutig evaluieren.