

Aderenze peritoneali: fisiopatologia

G. FABIANO, A. PEZZOLLA, R. MAIORINO¹, F. FERRARESE

RIASSUNTO: Aderenze peritoneali: fisiopatologia.

G. FABIANO, A. PEZZOLLA, R. MAIORINO, F. FERRARESE

Le aderenze peritoneali si formano in conseguenza di traumatismi della sierosa peritoneale di ogni tipo: meccanico, termico, chimico, infettivo, ischemico. Qualunque stimolazione induce la deposizione sulla sierosa di un essudato ricco di fibrina che determina l'adesione più o meno blanda dei visceri tra loro o con il peritoneo parietale; queste aderenze il più delle volte sono temporanee e vengono eliminate dall'azione di agenti fibrinolitici presenti nel peritoneo.

La riparazione del peritoneo lesionato avviene, in condizioni ottimali, con una proliferazione precoce di mesotelio su tutta la superficie cruentata, con scarsa produzione di aderenze fibrinose lasse. L'inibizione dell'attività fibrinolitica impedisce il riassorbimento delle aderenze fibrinose che vanno così incontro ad un processo di organizzazione fino alla formazione di aderenze fibrose permanenti.

Alcuni degli eventi traumatici determinano più di altri l'inibizione della fibrinolisi attraverso la produzione di citochine, che attivano la produzione di inibitori del plasminogeno determinando, di conseguenza, la formazione di aderenze più numerose e tenaci. In particolare, alcuni degli stimoli alla produzione di aderenze postoperatorie sono iatrogeni e possono essere individuati e corretti per ridurre tale produzione ed evitare l'insorgenza di sindromi aderenziali.

SUMMARY: Peritoneal adhesions: pathophysiology.

G. FABIANO, A. PEZZOLLA, R. MAIORINO, F. FERRARESE

Peritoneal adhesions will form as a consequence of all types of trauma of the peritoneal serosa, be they mechanical, thermal, chemical, infective, or ischemic. Any stimulation induces deposition on the serosa of a fibrin-rich exudate that results in a weaker or stronger adhesion of the viscera to other viscera or to the wall parietal peritoneum. These adhesions are mostly temporary and are eliminated by the action of the fibrinolytic agents present in the peritoneum.

In optimal conditions, repair of the injured peritoneum occurs thanks to early mesothelial proliferation over the entire damaged surface, with little production of permanent fibrous adhesions.

Some traumatic events are more prone than others to inhibit fibrinolysis through the production of cytokines, that trigger the production of plasminogen inhibitors, thus determining a greater number of more tenacious adhesions. Some stimuli producing postoperative adhesions are iatrogenic in nature and can be individuated and corrected to reduce the production of such adhesions and avoid the onset of adhesion syndromes.

KEY WORDS: Aderenze - Peritoneo - Cellule mesoteliali - Fibrinolisi.
Adhesions - Peritoneum - Mesothelial cells - Fibrinolysis.

Introduzione

Col termine di aderenza peritoneale si definisce un tessuto connettivale congenito o acquisito che

mette in connessione in maniera anomala la superficie di uno o più visceri tra loro o con la parete addominale o con l'omento. Le aderenze congenite, solitamente lasse, sono da considerarsi para-fisiologiche e raramente contribuiscono alla genesi di quadri patologici; tra quelle acquisite, postinfiammatorie e postoperatorie, sono le seconde a determinare i quadri patologici più rilevanti.

Il peritoneo è una membrana sierosa costituita da un sottile strato di cellule piatte (mesoteliali), adagiate su di una membrana basale, a sua volta disposta su di un sottile strato di tessuto connettivo.

Le cellule mesoteliali sono usualmente piatte, con nucleo prominente centrale, ma in alcune zone specie

Universita' degli Studi di Bari
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche
(Direttore: Prof. T. Berardi)
Cattedra di Chirurgia Generale
(Titolare: Prof. G. Fabiano)
¹ Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia

Relazione al XIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisiopatologia Chirurgica (S.I.FI.PA.C.)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

in sede diaframmatica, assumono un aspetto cuboide; apparentemente lisce mostrano all'esame ultrastrutturale una superficie ricca di microvilli. Il legame delle cellule mesoteliali con la membrana basale è debole ed anche piccoli traumi ne possono causare il distacco (1).

Lo strato sottomesoteliale è costituito dalla matrice extracellulare (ECM), composta da collagene, glicoproteine, glicosaminoglicani, proteoglicani; nel connettivo sottostante vi sono poi linfociti, macrofagi, PMN, mentre le strutture vascolari e linfatiche occupano lo strato sottosieroso.

La sierosa peritoneale assolve a diverse funzioni, tra cui quella immunitaria e di barriera alle infezioni², attraverso la produzione, sia dalle cellule mesoteliali stesse sia dagli elementi figurati presenti nel connettivo di sostegno, di numerose mediatori quali: Interleuchine (IL) -1, -6 e -8, TNF- α , TGF- β , molecole di adesione leucocitaria (ICAM-1), prostaglandine, ecc (3).

Le cellule mesoteliali producono inoltre un surfactante tensioattivo ricco in fosfolipidi (4), analogo a quello che si riscontra nelle cavità sinoviali e nel polmone, che, oltre a contribuire alla difesa del peritoneo, in sinergia con altri sistemi, come quello del complemento (5), favorisce lo scorrimento dei visceri tra loro; allo scorrimento fornisce indispensabile contributo il fluido peritoneale. Esso contiene una discreta quantità di leucociti e di cellule mesoteliali flottanti (6, 7) nonché di mediatori (3) e, spinto dalla pompa diaframmatica, si muove all'interno della cavità peritoneale, in senso craniale, verso il diaframma stesso, ove la presenza di lacune nel rivestimento sieroso (stomi) ne permettono il riassorbimento verso le vie linfatiche retrosternali, determinando un clearing continuo della cavità peritoneale (8).

Sia nelle cellule peritoneali, sia nel fluido è presente una notevole attività del sistema fibrinolitico (3); le cellule peritoneali producono sia l'attivatore tissutale del plasminogeno -tPA- (9), sia gli inibitori degli attivatori del plasminogeno -PAI- (10), la cui presenza è identificabile nel fluido peritoneale (11, 12).

Le aderenze peritoneali si formano in conseguenza di traumatismi della sierosa peritoneale di qualunque tipo: meccanico, termico, chimico, infettivo, ischemico.

In seguito ad un insulto di qualsiasi tipo nella zona di peritoneo lesionata aumenta la permeabilità vascolare del circolo distrettuale, con essudazione, migrazione di cellule infiammatorie e costituzione di una matrice fibrinosa (3); l'essudato, ricco di fibrina, determina l'adesione, più o meno blanda, dei visceri, tra loro o con il peritoneo parietale; queste aderenze fibrinose, il più delle volte, sono temporanee e vengono eliminate dall'azione di agenti fibrinolitici presenti nel peritoneo.

La riparazione del peritoneo lesionato avviene, in condizioni ottimali (sezione con lama fredda), con una proliferazione precoce di mesotelio su tutta la superficie cruentata, che viene riparata completamente nell'arco di una settimana (13) anche per perdite di sostanza estese, con scarso residuo di aderenze fibrinose lasse.

I processi di riparazione sono stati oggetto di numerosi studi sperimentali (1, 14-17), di Zerega (18) ha sottolineato come tra tutti gli Autori vi sia una concordanza nelle osservazioni ed ha sintetizzato i processi cellulari che si osservano (19).

A 12 ore dal trauma la superficie della perdita di sostanza peritoneale è ricoperta da una rete di fibrina abitata da PMN e ad una grande quantità di cellule in superficie corrisponde una relativa esiguità di cellule nel fondo. A 24-36 ore la cellularità appare aumentata per la presenza di numerosi macrofagi agganciati ai filamenti di fibrina sulla superficie della lesione. Dopo 48 ore la lesione è quasi del tutto rivestita da uno strato di macrofagi sostenuto da una intelaiatura di fibrina e compaiono intanto altri due elementi cellulari: delle isole di cellule mesoteliali e delle cellule assimilabili a cellule mesenchimali primitive che si ritrovano anche, in minore quantità, nella profondità della lesione.

Al terzo giorno, pur rimanendo i macrofagi prevalenti, aumentano le cellule mesenchimali, alcune delle quali si rinvergono alla base della lesione insieme a fibroblasti. In quarta giornata lo strato di rivestimento è quasi completo ed in alcune zone uno strato di mesotelio è presente e completo già in quinta giornata. In questo periodo le lesioni del peritoneo viscerale non hanno ancora membrana basale che compare invece in quello parietale e sul fegato; in quinta - sesta giornata il rivestimento mesoteliale è quasi completo, con una membrana basale nel peritoneo parietale evidente, ma discontinua, che compare più tardivamente in quello viscerale. Ad otto giorni il rivestimento mesoteliale è completo, a dieci anche la membrana basale, per quanto immatura e ricca di fibroblasti, è completa sia nelle aree parietali sia in quelle viscerali ed il processo di guarigione completato nella sua fase iniziale, fermo restando il rimodellamento del collagene nei mesi successivi.

La rigenerazione del mesotelio, che avviene non per proliferazione dai margini, come per l'epitelio, ma simultaneamente su tutta la superficie, pone il quesito dell'origine delle cellule mesoteliali neoformate. Una prima teoria ipotizzava l'impianto sulla superficie della lesione di cellule mesoteliali, flottanti libere nel fluido peritoneale (20, 21), ma questa teoria non trovava conferme sperimentali (14).

Ellis (14) ha ipotizzato la trasformazione di fibroblasti degli strati sottoperitoneali in cellule mesoteliali.

li e tale teoria ha trovato conferma da Raftery (1). Più recentemente alcune ricerche hanno valutato il possibile ruolo delle cellule staminali mesenchimali nei fenomeni di mesotelizzazione (13, 22): queste, provenienti dal peritoneo adiacente, si andrebbero a depositare sulla rete di fibrina, trasformandosi in cellule mesoteliali mature.

La fibrina, come si evince da quanto accennato, gioca un ruolo importante nel processo di riparazione peritoneale ed altrettanto in quello della genesi delle aderenze: queste tendono a formarsi quando due superfici peritoneali lesionate vengono a trovarsi in contatto tra loro (23, 24) e l'inibizione dell'attività fibrinolitica impedisce il riassorbimento delle aderenze fibrinose che vanno, così, incontro ad un processo di organizzazione, fino alla formazione di aderenze fibrose permanenti.

Il trauma peritoneale conduce ad una ischemia, anche relativa, del peritoneo stesso (1, 25), che determina alterazioni dell'attività fibrinolitica e induce la persistenza localmente della matrice fibrinosa; questa, se non degradata, verrà poi organizzata rimpiazzata da tessuto di granulazione contenente macrofagi, fibroblasti, cellule giganti (13).

Milligan e Raftery (26) e di Zerega e Rodgers (27) hanno studiato l'evoluzione della formazione delle aderenze (27): fino alla terza giornata la matrice fibrinosa incapsula diversi elementi cellulari, principalmente PMN, ma anche macrofagi, eosinofili, eritrociti, detriti necrotici. Dal quarto giorno prevalgono i macrofagi, contenuti in una rete di fibrina costituita da tralci spessi, e compaiono i fibroblasti, che assumerebbero un particolare fenotipo, differenziandosi da quelli del peritoneo sano (28, 29); successivamente, dal quinto giorno, compaiono i primi mastociti, il cui numero andrà lentamente aumentando nei due mesi successivi, i fibroblasti assumono un aspetto sinciziale, compaiono evidenti tralci di collagene e granulomi da corpo estraneo. Al settimo giorno l'aderenza è costituita prevalentemente da collegene e fibroblasti, compaiono i primi vasi neoformati, si forma il rivestimento mesoteliale.

Nelle settimane successive la cellularità viene sostituita in gran parte dalle fibre collagene e macrofagi. Questo tessuto può evolvere verso un tessuto fibroso in cui sono a volte rinvenibili noduli di calcificazione, agglomerati di macrofagi contenenti emosiderina sono identificabili ad oltre 6 mesi; oltre ai vasi neoformati si possono riscontrare in vari casi fibre nervose (30-32), anche sensitive, il che potrebbe giustificare parzialmente l'insorgenza di sindromi aderenziali dolorose (33).

L'essudato fibrinoso è il precursore indispensabile per il costituirsi delle aderenze; i visceri intraperitoneali hanno una grande motilità reciproca e non pos-

sono aderire tra loro, a meno che non vengano mantenuti in contatto fino a quando (alla terza giornata) la colonizzazione fibroblastica non porta alla produzione di collagene. Elemento cruciale per la genesi delle aderenze è, pertanto, il fattore che determina la lisi o la persistenza ed organizzazione dei ponti di fibrina (34).

Altro elemento essenziale per la genesi di aderenze è la lesione peritoneale. Si tenga conto che la lesione necessaria e sufficiente a questo scopo è la semplice perdita del rivestimento mesoteliale, che si realizza di già, non solo con l'essiccamento della superficie sierosa ma anche con la semplice disidratazione per riduzione prolungata della normale umidità di superficie (19, 35).

Come già sottolineato, una ricca attività del sistema fibrinolitico è presente normalmente nel tessuto peritoneale; il ruolo della fibrinolisi nel processo di formazione delle aderenze è quello di degradare, attraverso l'azione della plasmina, i ponti di fibrina che vengono a costituirsi tra i visceri durante il processo di guarigione.

Il plasminogeno, precursore della plasmina, viene convertito in quest'ultima ad opera di proteinasi gli attivatori del plasminogeno (PA) tissutale (tPA) ed urochinasì simile (uPA); l'azione degli attivatori della plasmina è contrastata, a vari livelli, da quella di alcune glicoproteine: gli inibitori degli attivatori del plasminogeno (PAI-1, PAI-2). L'espressione della fibrinolisi è, quindi, condizionata dall'equilibrio variabile tra l'azione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e quella degli inibitori dell'attività del plasminogeno (PAI) (36, 37); nel processo di costituzione delle aderenze questo equilibrio è sbilanciato a favore degli inibitori.

Nel tessuto peritoneale in corso di infiammazione l'attività degli attivatori del plasminogeno (PAA) è ridotta (38), anche per aumento della concentrazione di PAI (10, 39). Prelievi di peritoneo effettuati su pazienti in corso di laparotomia in soggetti con o senza peritonite, hanno mostrato, nel peritoneo sano, la presenza nello strato mesoteliale di tPA, uPA, PAI-1 ed in quello sottomesoteliale solo di uPA e di PAI-1. La presenza di tPA solo nel mesotelio lascia pensare che a questo sia deputata la clearance della fibrina nella cavità peritoneale; in corso di peritonite vi è notevole riduzione del tPA mesoteliale ed un aumento del PAI-1 del sottomesotelio (10), potendosi ipotizzare, quindi, che il danneggiamento del mesotelio rimuova la fonte di tPA ed esponga quella di PAI-1 (10).

Lo studio biptico ed immunostochimico del tessuto peritoneale e di quello aderenziale, in diversi soggetti con sindromi aderenziali di diversa entità, ha mostrato come nei pazienti con aderenze più spesse e

tenaci si correlassero, rispetto a quelli con aderenze più lasse, una iperespressione di PAI-1 ed una riduzione di tPA nel tessuto aderenziale e nel peritoneo circostante (40).

Queste osservazioni potrebbero indurre a ritenere che nel tessuto aderenziale vi sia una ridotta capacità di fibrinolisi e che nei soggetti con una sovra espressione di PAI-1 nel tessuto peritoneale vi sia un maggior rischio di sviluppare aderenze primarie e recidive dopo viscerolisi (3).

Se lo squilibrio del sistema fibrinolitico assume un ruolo fondamentale nella genesi delle aderenze, ciò non di meno un ruolo importante è rivestito da altri sistemi enzimatici, quale quello delle metalloproteinasi della matrice (MMP) e dei suoi inibitori tissutali (TIMP) che interviene nel rimodellamento della matrice extracellulare (ECM). Si tratta di un sistema enzimatico complesso, composto da diversi enzimi proteolitici, che necessitano dello zinco come catalizzatore, e di un sistema di inibitori tissutali, altrettanto complesso, capace di degradare i componenti della ECM; questo sistema è implicato in diverse condizioni normali, quali alcuni processi della vita riproduttiva (41), o quelli di guarigione delle ferite (42, 43), o patologiche, come l'endometriosi (44) e le aderenze peritoneali (45-47).

Le MMP, che vengono attivate dalla plasmina, ed i TIMP sono espressi dal peritoneo parietale e quello viscerale di diversi organi (45); le manovre chirurgiche che portano alla genesi di aderenze hanno mostrato indurre modifiche sia del rapporto PA/PAI, sia di quello MMP/TIMP (48).

Anche i fattori di crescita sono implicati nella genesi di aderenze ed in particolare è stato evidenziato il ruolo del transforming growth factor β (TGF- β), che è presente nei macrofagi e nelle piastrine (49, 50) ed è implicato nella guarigione delle ferite (51). Durante la risposta infiammatoria TGF- β viene prodotto dai macrofagi peritoneali e, probabilmente, anche dalle cellule mesoteliali (52); questo stimola i fibroblasti alla produzione di collagene e fibronectina nella sintesi della ECM (53) determinando fibrosi tissutale (54). Studi *in vitro* hanno mostrato come il TGF- β determini nelle cellule mesoteliali un aumento dell'espressione di PAI-1 mRNA ed una diminuzione di tPAmRNA (55), riducendo così l'attività fibrinolitica, e riduca l'espressione di MMP-1 mRNA ed aumenti quella di TIMP-1 mRNA (56), aumentando la produzione di ECM.

Le cellule mesoteliali esprimono anche molecole di adesione cellulare (CAM), come ICAM-1, VCAM-1, selectine, integrine, che favoriscono la marginazione dei leucociti nei siti di infiammazione (57); producono inoltre chinine chemotattiche come la IL-8 o la MCP-1 (proteina chemotattica monocitaria) ed altre

che creano un gradiente chimico per il reclutamento di cellule infiammatorie (58, 59).

Le cellule infiammatorie, in particolare i macrofagi attivati che rappresentano lo stipite cellulare maggiormente rappresentato, producono numerose citochine proinfiammatorie quali TNF- α , IL-1, IL-6; queste interagiscono con il sistema fibrinolitico. La plasmina favorisce il rilascio di queste citochine (40) ed esse, a loro volta, riducono l'espressione del tPA a vari livelli (55), realizzandosi così una sorta di autoregolazione del processo infiammatorio e, secondariamente, della formazione di aderenze, della loro estensione e gravità.

La prima linea di difesa all'insulto del peritoneo, soprattutto nelle peritoniti, è l'attivazione del complemento che attiva l'immunità congenita ed acquisita (60): la produzione di anafilatossine (C3a, C5a) esercita una forte azione chemiotattica nei confronti dei polimorfonuclati, C5a favorisce la coagulazione (61), C3d si lega al recettore CD21 dei linfociti B e stimola la loro attivazione (62), regolando in parte la produzione di anticorpi.

L'essudato fibrinoso, che permane non degradato dai processi fibrinolitici inibiti, risponde alle esigenze di difesa dell'organismo. In corso di peritonite la matrice fibrinosa intrappola i microrganismi patogeni favorendone la fagocitosi e delimita l'infezione localizzandola (39, 63): nella peritonite sperimentale la somministrazione endoperitoneale di tPA ricombinante, promuovendo la fibrinolisi, impedisce la formazione di ascessi ed aumenta la mortalità (64); nel postoperatorio favorisce il coalito delle anastomosi, bloccando piccole filtrazioni, ricopre aree di tessuto traumatizzato, isola corpi estranei e raccolte infette (65).

La genesi delle aderenze risale quindi ad una esasperazione dei normali processi di difesa organici che trova in alcuni fattori la causa scatenante. Come già detto la giustapposizione di due superfici sierose lesionate e la formazione dei ponti di fibrina sono gli elementi essenziali per la formazione di aderenze, ma non sono sufficienti: se i ponti sono costituiti solo da fibrina questa verrà comunque lisata dalla plasmina, è necessaria la presenza di qualcosa che faccia da "catalizzatore" come elementi figurati del sangue (eritrociti, leucociti, piastrine), detriti cellulari necrotici, ecc. (13).

Se la presenza di corpi estranei costruisce un fattore riconosciuto, scatenante la formazione di aderenze (66-68), più controverso è il ruolo della presenza di sangue in cavità peritoneale: Jackson (69) ha constatato il completo riassorbimento di sangue e coaguli a peritoneo integro nell'arco di 8 giorni, mentre Ryan (70) ha osservato in analoghe condizioni al formazione di aderenze omentali. Per Nissel (71) è soprattutto

il danno sieroso, più che la presenza di sangue, a causare aderenze, mentre per Pfeiffer (72) il coagulo ematico costituisce la rete di proliferazione dei fibroblasti e per Golan (73) la presenza di sangue, unita al danno sieroso, è più importante nella formazione di aderenze del semplice danno o di questo in presenza di plasma.

Anche l'interruzione della corretta cinetica del fluido peritoneale, per lesione del peritoneo sottodiffammatario o sua esclusione, contribuisce alla genesi di aderenze, impedendo il normale clearing della cavità (74).

Le condizioni fisiopatologiche che più intervengono nella genesi delle aderenze, alterando la normale evoluzione del processo di guarigione del peritoneo sono però l'intensità e durata della risposta infiammatoria e l'ipossia. La risposta infiammatoria assume particolare importanza, sin dall'inizio, nelle peritoniti dove la produzione di radicali liberi da parte dei neutrofili attivati porta sì alla distruzione dei microbi, ma ha anche un'azione tossica sul mesotelio (75), determinando lesioni paragonabili ad ustioni di III grado anche su superfici estese (8). Una reazione infiammatoria esasperata e prolungata determina una sovrapproduzione di citochine e, come già accennato, queste interagiscono con il sistema fibrinolitico (76): alti tassi di interleuchine e di TNF sono strettamente correlati alla formazione di aderenze primarie e recidive (77-80), mentre la somministrazione di anticorpi specifici riduce lo sviluppo di aderenze (81, 82).

Un ruolo essenziale riveste il TGF, in particolare il TGF- β , che, come già detto, interferisce sia sul sistema fibrinolitico, sia su quello delle metalloproteinasi (83): valori elevati di TGF- β sono stati correlati allo sviluppo di aderenze (84-87), controverso è, invece il dato concernente la riduzione del tasso di aderenze con l'uso di anticorpi anti-TGF- β , osservata da alcuni (88), ma non da altri (83). La produzione di TGF- β sarebbe stimolata dalla chinasi prodotta dai mastociti (89), la somministrazione, anche orale, di un inibitore della chinasi ridurrebbe lo sviluppo di aderenze (89-91), i mastociti, presenti in discreta quantità nel tessuto aderenziale nelle prime settimane, agirebbero anche con altri mediatori nella evoluzione della fibrosi (92-94); nello sviluppo delle aderenze interverrebbe anche la Sostanza P(SP) (95, 96), un neuropeptide che modula a vari livelli la degranolazione dei mastociti, implicato anche nei fenomeni anafilattici (97, 98). La produzione di TGF- β espresso dai fibroblasti risentirebbe inoltre di altre influenze, come l'apporto di glucosio (99), e, soprattutto, dell'ipossia (100); non solo, l'ipossia indurrebbe, nei fibroblasti del peritoneo e delle aderenze, un aumento dell'espressione del mRNA per componenti della matrice extracellulare, metalloproteinasi ed inibitori, fattori di crescita, citochine

(101). L'ipossia induce uno sbilanciamento dell'espressione di mRNA per tPA e PAI-1 nei fibroblasti peritoneali ed aderenziali, soprattutto nei secondi, a favore del PAI-1 (102), ed il ripristino del metabolismo aerobio determinerebbe una diminuzione di produzione di PAI-1 (103); il ripristino del metabolismo aerobio non avrebbe, invece, effetto sul ripristino di valori basali di TGF- β e di collagene di tipo I, principale componente delle aderenze, nei fibroblasti peritoneali (104), mentre ridurrebbe la produzione di collagene I nei fibroblasti aderenziali (105).

I fibroblasti delle aderenze differiscono da quelli del peritoneo normale anche per altre caratteristiche, ad es. è possibile individuare nei primi, in condizioni basali, COX-2 ed il relativo mRNA, assente nei secondi, dove compare solo in condizioni di ipossia, espressione forse di una risposta infiammatoria allo stimolo ipossico (106); l'ipossia induce, inoltre, proliferazione dei fibroblasti e riduzione dell'apoptosi, molto più marcata in quelli estratti da aderenze che in quelli di peritoneo normale dello stesso soggetto (107). Questo fenomeno potrebbe essere legato ad una ridotta produzione di NO (ossido nitrico) in corso di ipossia (108); l'ossido nitrico ha un effetto regolatore nel processo di guarigione delle ferite (109) e riduce la adesione dei leucociti limitando la reazione infiammatoria (110), il suo ruolo, comunque nel processo di formazione delle aderenze peritoneali non è ancora definito (111, 112).

Alcuni degli eventi traumatici determinano, più di altri, lesioni della sierosa, infiammazione persistente ed ipossia, situazioni queste che, come abbiamo visto, attivano una cascata di eventi determinando, di conseguenza, aderenze più numerose e tenaci. In particolare, alcuni degli stimoli alla produzione di aderenze postoperatorie sono iatrogeni e possono essere individuati e corretti per ridurre la produzione di aderenze ed evitare l'insorgenza di sindromi aderenziali.

Al di là di quanto già accennato circa il ruolo della presenza di materiale estraneo e del sangue, della disidratazione dei visceri esposti, della manipolazione grossolana delle strutture (113, 114) ecc., alcune pratiche chirurgiche aumentano il rischio di aderenze. Una di queste è il lavaggio della cavità peritoneale: l'aggiunta di antisettici al liquido di lavaggio, oltre a poter avere anche effetti tossici (115), ha effetti nocivi, trattandosi di citotossici, anche sulle cellule mesoteliali⁸, come dimostra la presenza di radicali liberi di ossigeno, lattico deidrogenasi, IL-8 (116), determinando un maggior tasso di aderenze (117-119). Anche il lavaggio con semplice soluzione fisiologica a temperatura non adeguata sembra poter indurre danno del mesotelio e, quindi, aderenze (120). Inoltre un lavaggio poco delicato potrebbe rimuovere il film tensioattivo fosfolipidico che protegge lo strato mesote-

liale (8); ciò non vuol dire, comunque, non effettuare lavaggi della cavità peritoneale in corso di peritoniti per asportare i detriti più grossolani, però non bisogna insistere a voler ottenere un liquido di lavaggio trasparente (8). Anche l'asportazione sistematica dell'essudato fibrino-purulento che ricopre le anse intestinali in corso di intervento per peritonite sarebbe da prescrivere (121): una volta liberate le anse l'essudato sarà meno adesivo e fonte di aderenze, al di sotto di questo, invece, evolvono i processi di guarigione e la sua asportazione è solo causa di sanguinamento e di ricostituzione di ponti di fibrina (8).

Altra pratica di comune utilizzo che induce la formazione di aderenze è la sutura del peritoneo (122): era fenomeno conosciuto da tempo che la peritoneizzazione desse origine ad aderenze dense e tenaci (123), come anche l'impianto di lembi liberi di omento (124). La sutura del peritoneo crea un area di ischemia e, soprattutto se i lembi da avvicinare sono sotto tensione, si possono realizzare aree di devascularizzazione o di necrosi che predispongono all'insorgenza di aderenze (126); sarebbe soprattutto l'interruzione del flusso venoso ad indurre la genesi di aderenze (127), che avrebbero la finalità di rivascularizzare il tessuto ischemico (128). I fili di sutura, inoltre, agiscono come corpi estranei (129, 130): le suture intrecciate, porose, sono più adesogene dei monofilamenti (114), tra i materiali il catgut, che si riassorbe per flogosi, crea più problemi della seta (15), minore adesigenicità avrebbero invece l'acido poliglicolico e simili (131). Queste considerazioni hanno portato numerosi autori a considerare la pratica di chiudere il peritoneo superflua se non dannosa, soprattutto in caso di contaminazione della cavità peritoneale (132-136).

Una delle cause di aderenze più importanti è costituito dal danno termico quale si verifica con la diatermocoagulazione. Studi sperimentali hanno evidenziato, a livello delle aree di peritoneo diatermocoagulato, la presenza di necrosi e stravasamento emorragico submesoteliale che prolunga la durata del processo infiammatorio e ritarda la sintesi di collagene (137, 138). A tre settimane vi sono ancora tessuto necrotico ed infiammazione: anche se la prima deposizione di collagene si può osservare a 5 giorni, a tre settimane nella lesione vi sono ancora PMN, tessuto di granulazione, assenza di fibroblasti e scarso collagene, altrettanto ritardata è la mesotelizzazione (138); il processo di guarigione è complicato anche dalla presenza nella lesione di residui carboniosi che elicitano una risposta infiammatoria, con produzione di cellule giganti per la loro fagocitosi e formazione di granulomi da corpo estraneo (139). Non sembra che vi siano differenze sostanziali tra l'uso del bisturi

elettrico e del laser CO₂ (140, 141), ed anche l'uso degli ultrasuoni, che però non dovrebbero produrre residui carboniosi, induce un danno termico analogo (142, 143).

L'introduzione della laparoscopia ha ridotto l'incidenza di aderenze postoperatorie, ma non tanto quanto ci si sarebbe atteso. Studi condotti in questo senso hanno dato risultati contraddittori (144); certo la laparoscopia comporta un trauma peritoneale diretto inferiore rispetto alla chirurgia "aperta" non essendovi un'ampia laparotomia, ma solo delle piccole incisioni, non vi è contatto con l'aria ambiente, si riduce la disidratazione dei visceri, la ripresa della motilità intestinale è più precoce (145), ma l'uso di strumenti per ogni manovra rimane traumatico almeno quanto quello delle dita del chirurgo in chirurgia open (146). Schäfer (145) segnalava alcuni anni fa, in uno studio sperimentale effettuato dal suo gruppo (147), che le aderenze peritoneali in laparoscopia non solo erano inferiori per numero e tenacità, ma avevano anche una diversa disposizione rispetto alla chirurgia open, trattandosi non di aderenze viscerali, ma visceroparietali. La pressione esercitata dallo pneumoperitoneo sul peritoneo parietale con la sua distensione indurrebbe uno stato di ipoossia (148, 149) con iperpressione a livello mesoteliale di PAI-1 (150-153). Questo fenomeno è attribuito da alcuni studi sperimentali all'azione della CO₂ sul mesotelio (152) mentre in altri, al contrario, si riscontra una riduzione di PAI-1 in cellule mesoteliali incubate in CO₂ (154); un aumento anche dei fattori di crescita ed altri mediatori è stato riscontrato in corso di pneumoperitoneo (155, 156).

Questi dati possono essere più facilmente attribuiti alla semplice ipoossia essendo riscontrabili, sia pure in entità variabile, anche per uno pneumoperitoneo indotto con elio (148, 157), proporzionali alla sua entità e alla sua durata, non rilevanti sul piano clinico per uno pneumoperitoneo a pressione moderata e di breve durata (158). L'aggiunta di O₂ al 3% al gas ridurrebbe l'ipoossia e la formazione di aderenze (159).

Lo studio della fisiopatologia delle aderenze peritoneali è ancora aperto: non è ancora definito il ruolo di alcuni sistemi biologici quale quello dell'interferon (160-162) o delle prostaglandine (156). La constatazione comune della differente risposta degli individui al trauma, con il riscontro di addomi privi o quasi di aderenze dopo interventi o peritoniti importanti e, al contrario, di addomi impenetrabili anche dopo interventi chirurgici di modesta entità, pone l'accento sulla suscettibilità individuale alla formazione di aderenze, che sottende la individualità dei sistemi biologici coinvolti e la predisposizione genetica allo sviluppo di aderenze (163, 164), aprendo un campo di ricerca ancora scarsamente esplorato.

Bibliografia

1. Raftery A. Regeneration of parietal and visceral peritoneum in the immature animal: a light and electronmicroscopical study. *Br J Surg* 1973; 60: 969-75.
2. Meinero M. Sindromi aderenziali in chirurgia addominale. *Relaz. Bienn. 106° Congr. Naz. S.I.C. Roma 2004 Collana Monografica SIC n° 21.*
3. Cheong YC, Laird SM, Li TC, et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):556-66.
4. Beavis J, Harwood JL, Coles GA, et al. Synthesis of phospholipids by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 1994; 14: 348-355.
5. Dobbie JW. Surfactant protein A and lamellar bodies: a homologous secretory function of peritoneum, synovium, and lung. *Perit Dial Int* 1996; 16: 574-581.
6. Haney A. Peritoneal fluid. In diZerega G (ed.) *Peritoneal Surgery*. Springer-Verlag New York, pp. 39-49.
7. Broche F, Tellado JM. Defense mechanisms of the peritoneal cavity. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 105-116.
8. Yao V, Platell C, Hall JC. Role of peritoneal mesothelial cells in peritonitis. *Br J Surg* 2003; 90: 1187-94.
9. Berborowicz A, Rodela H, Karon J, et al. In vitro stimulation of the effect of peritoneal dialysis solution on mesothelial cells. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 404-49.
10. Holmdahl L, Falkenberg M, Ivansson M, et al. Plasminogen activators and inhibitors in peritoneal tissue. *A.P.M.I.S.* 1997; 105: 25-30.
11. Pattinson H, Koninckx P, Brosens I, et al. Clotting and fibrinolytic activities in peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 160-6.
12. Batzofin J, Holmes S, Gibbons W, et al. Peritoneal fluid plasminogen activators activity in endometriosis and pelvic adhesive disease. *Fertil Steril* 1985; 44: 277-9.
13. diZerega GS, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation. *Hum Reprod Update* 2001 Nov-Dec;7(6):547-55.
14. Ellis H, Harrison W, Hug TB. The healing of peritoneum under normal and pathological conditions *Br J Surg* 1965; 52: 471-76.
15. Hubbard TB Jr, Khan MZ, Carag VR Jr, et al. The pathology of peritoneal repair: its relation to the formation of adhesions. *Ann Surg* 1967; 65: 908-16.
16. Glucksman DL. Serosal integrity and intestinal adhesions. *Surgery* 1966; 60:1009-11.
17. Eskeland G. Regeneration of parietal peritoneum in rats. I. A light microscopical study. *Acta Path Microbiol. Scand* 1966; 68: 335-78.
18. diZerega GS. Peritoneum, peritoneal healing, and adhesion formation. In diZerega G.S.(ed.) *Peritoneal Surgery* Springer-Verlag New York 2000 pp. 3-37.
19. diZerega GS. *Pelvic Surgery*. Springer-Verlag New York 1996.
20. Cameron G R, Hassan SM, De SN. Repair of Glisson's capsule after tangential wounds of the liver. *J Pathol Bacteriol* 1957; 73: 1-10.
21. Brunschwag A, Robbins GF. Regeneration of peritoneum: experimental observation and clinical experience in radical resections of intra-abdominal cancer. *XV Congr Soc Int Chir* Lisbon 1953 HenriDe Smedt Bruxelles 1954 pp. 756-65.
22. Lucas PA, Warejcka DJ, Joung HE, et al. Formation of abdominal adhesion is inhibited by antibodies to transforming growth factor β 1. *J Surg Res* 1996; 65: 135-8.
23. Lamont P M., Menzies D, Ellis H. Intra-abdominal adhesion formation between two adjacent deperitonealised surfaces. *Surg Res Commun* 1992; 13: 127-30.
24. Haney AF, Doty E. The formation of coalescing peritoneal adhesion requires injury to both contacting peritoneal surfaces. *Fertil Steril* 1994; 61: 767-75.
25. Ellis H. The aetiology of postoperative abdominal adhesions. An experimental study. *Br J Surg* 1962; 50: 10-6.
26. Milligan D, Raftery A. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesion: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 270-80.
27. diZerega GS, Rodgers K. *The Peritoneum*. Springer-Verlag New York 1990.
28. Saed GM, Diamond MP. Differential expression of alpha smooth muscle cell actin in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions and normal peritoneal tissues. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 3: 1188-92.
29. Saed GM, Diamond MP. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11: 307-14.
30. Kligman I, Drachenberg C, Papadimitriou J, et al. Immunohistochemical demonstration of nerve fiber in pelvic adhesions. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 566-8.
31. Tulandi T, Chen M, Al-Took S, et al. A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious and endometriosis-related adhesions. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 766-8.
32. Herrick SE, Mutsaers SE, Ozua P, et al. Human peritoneal adhesions are highly cellular, innervated, and vascularized. *J Pathol* 2000; 192: 67-72.
33. Sulaiman H, Gabella G, Davis MSc C, et al. Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 2001; 234: 256-61.
34. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol* 1971; 133: 497-511.
35. Richardson EH. Studies on peritoneal adhesions: with a contribution to the treatment of denuded surfaces. *Ann Surg* 1911; 54: 758-97.
36. Thompson JN, Scott-Coombes D M, Whawell S. A Peritoneal fibrinolysis and adhesion formation. In diZerega G.S. (ed.) *Pelvic Surgery*. Springer-Verlag New York 1996 pp 93-102.
37. Holmdahl L, Eriksson, Eriksson B, et al. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998; 123: 539-44.
38. Thompson J, Paterson-Brown S, Harbourne T, et al. Reduced human peritoneal plasminogen activating activity: a possible mechanism of adhesion formation. *Br J Surg* 1989; 76: 382-84.
39. Vipond M, Whawell S, Thompson J, et al. Effect of experimental peritonitis and ischaemia on peritoneal fibrinolytic activity. *Eur J Surg* 1994; 160:471-77.
40. Ivarsson M, Holmdahl L, Falk P, et al. Characterisation and fibrinolytic properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58: 195-203.

41. Hulboy D, Rudolph L, Matrisan L. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive functions. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 27-45.
42. Bullen E, Longaker M, Updike D, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is decreased and activated gelatinases are increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 236-40.
43. Walaschek M, Pees D, Achterberg V, et al. Protease inhibitors protect growth factor activity in chronic wounds. *Br J Dermatol* 1997; 137: 646-7
44. Carolien A, Koks M, Groothuis P, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in antegradely shed menstruum and peritoneal fluid. *Fertil Steril* 2000; 73: 604-12..
45. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, et al. Peritoneal Healing and Adhesion Multiuniversity Study Group. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *Fertil Steril* 2001; 76: 1212-9.
46. Chegini N, Kotseos K, Bennett B, et al. Peritoneal Healing and Adhesion Multiuniversity Study Group. Matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in peritoneal fluids and sera and correlation with peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 2001; 76: 1207-11.
47. Chegini N, Zhao Y, Kotseos K, et al. Peritoneal Healing and Adhesion Multi University Study Group. Differential expression of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of MMP in serosal tissue of intraperitoneal organs and adhesions. *BJOG* 2002; 109: 1041-9.
48. Scharpe-Timms K, Zimmer R, Joillif W, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist (Gn RH-a) therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential Gn RH-a regulated mechanism reducing adhesion formation. *Fertil Steril* 1998; 69: 916-23.
49. Assoian R, Kornoriya A, Meyers C. TGF-beta in human platelets. *J Biol Chem* 1983; 258: 7155-60.
50. Assoian R, Fleudelys B, Stevenson H. Expression and secretion of type 2 beta transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6020-4.
51. Cormack D, Spom M, Roberts A, et al. TGF- beta levels in rat wound chambers. *J Surg Res* 1987; 42: 622-8.
52. Offner F, Feichtinger H, Stadlmann S, et al. TGF-beta synthesis by human peritoneal mesothelial cells. Induction by interleukin -1. *Am J Path* 1996; 148:1679-88.
53. Ignatz R, Massaue J. TGF-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986; 26: 4337-45.
54. Border W, Noble N. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-89.
55. Tietze L, Elbrecht A, Schauerte C, et al. Modulation of pro and antifibrinolytic properties of human peritoneal mesothelial cells by transforming growth factor beta 1, tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta. *Thromb Haemost* 1998; 79: 362-70.
56. Chungfeng M, Tarnuzzer R, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in mesothelial cells and their regulation by transforming growth factor-beta. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 477-85.
57. Liberek T, Topley N, Luttmann W, et al. Adherence of neutrophils to human peritoneal mesothelial cells: role of intercellular adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 208-17.
58. Fear H, Williams J, Topley N. Staphylococci direct leukocyte recruitment across mesothelium via IL-8 dependent and independent mechanism. *Kidney Int* 1997; 52: 1117-8.
59. Zeillemakerm A, Mul F, Hoyneck van Papendrecht A, et al. Polarised secretion of interleukin-8 by human mesothelial cells: a role in neutrophil migration. *Immunology* 1995; 84: 227-32.
60. Pascual M, French LE. Complement in human diseases: looking towards the 21st century. *Immunol Today* 1995; 16: 58-61.
61. Laudes IJ, Chu JC, Sikranth S, et al. Anti-c5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis. *Am J Pathol* 2002; 160: 1867-1875.
62. Dempsey PW, Allison ME, Akkaraju S, et al. C3d of complement as a molecular adjuvant: bridging innate and acquired immunity. *Science* 1996; 271: 348-350.
63. van Goor H, de Graaf JS, Grond J, et al. Fibrinolytic activity in the abdominal cavity of rats with faecal peritonitis. *Br J Surg* 1994; 81: 1046-1049.
64. van Goor H, de Graaf JS, Kooi K, et al. Effect of recombinant tissue plasminogen activator on intra-abdominal abscess formation in rats with generalized peritonitis. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 407-411.
65. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; 69: 241-3.
66. Torre M, Favre A, Pini Prato A, et al. Histologic study of peritoneal adhesions in children and in a rat model. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 673-6.
67. Dwivedi AJ, Kuwajerwala NK, Silva YJ, et al. Effects of surgical gloves on postoperative peritoneal adhesions and cytokine expression in a rat model. *Am J Surg* 2004; 188: 491-4.
68. Luijendijk RW, de Lange CDC, Wauters CCAP, et al. Foreign material in postoperative adhesions. *Ann. Surg* 1996; 223: 242-8.
69. Jackson BB. Observations on intraperitoneal adhesions, an experimental study. *Surgery* 1958; 44: 507-18.
70. Ryan GB, Grobety J, Majno G. Postoperative peritoneal adhesions. A study of the mechanisms. *Am J Pathol* 1971; 65: 117-48.
71. Nissel H, Larson B. Role of blood and fibrinogen in development of intraperitoneal adhesions in rats. *Fertil Steril* 1978; 38: 470-3.
72. PfeifferCJ, Pfeiffer DC, Misra HP. Enteric serosal surface in the piglet. A scanning and transmission electron microscopic study of the mesothelium. *J Submicrosc Cytol* 1987; 19: 237-46.
73. Golan A, Winston RML. Blood and intraperitoneal formation in the rat. *J Obstet Gynaecol* 1989; 9: 248-52.
74. Aysan E, Kurt G, Aren A. The effect of diaphragmatic peritoneal lymphatics on peritoneal adhesions: an experimental study. *Lymphology* 2004; 37: 134-40.
75. Breborowicz A, Witowski J, Wiczorowska K, et al. Toxicity of free radicals to mesothelial cells and peritoneal membrane. *Nephron* 1993; 65: 62-66.
76. Holmdahl L, Ivarsson ML. The role of cytokines, coagulation, and fibrinolysis in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1999; 165: 1012-9.
77. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, et al. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women

- with pelvic adhesions. *Hum Reprod* 2002;17(1):69-75.
78. Cheong YC, Laird SM, Shelton JB, et al. The correlation of adhesions and peritoneal fluid cytokine concentrations: a pilot study. *Hum Reprod* 2002;17(4):1039-45.
 79. Kaidi AA, Gurchumelidze T, Nazzal M, et al. Tumor necrosis factor-alpha: a marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995;58(5):516-8.
 80. Saba AA, Godziachvili V, Mavani AK, et al. Serum levels of interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha correlate with peritoneal adhesion grades in humans after major abdominal surgery. *Am Surg* 1998;64(8):734-6.
 81. Kaidi AA, Nazzal M, Gurchumelidze T, et al. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation. *Am Surg* 1995; 61(7):569-72.
 82. Saba AA, Kaidi AA, Godziachvili V, et al. Effects of interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing. *Am Surg* 1996;62(7):569-72.
 83. Chegini N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta). *Eur J Surg Suppl* 1997;(577):17-23.
 84. Ghellai AM, Stucchi AF, Chegini N, et al. Role of transforming growth factor beta-1 in peritonitis-induced adhesions. *J Gastrointest Surg* 2000;4(3):316-23.
 85. Hobson KG, DeWing M, Ho HS, et al. Expression of transforming growth factor beta1 in patients with and without previous abdominal surgery. *Arch Surg* 2003; 138(11):1249-52.
 86. Freeman ML, Saed GM, Elhammady EF, et al. Expression of transforming growth factor beta isoform mRNA in injured peritoneum that healed with adhesions and without adhesions and in uninjured peritoneum. *Fertil Steril* 2003;80 Suppl 2:708-13.
 87. Holmdahl L, Kotseos K, Bergstrom M, et al. Overproduction of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is associated with adhesion formation and peritoneal fibrinolytic impairment. *Surgery* 2001 May;129(5):626-32.
 88. Lucas PA, Warejcka DJ, Young HE, et al. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor-beta1. *J Surg Res* 1996 Oct;65(2):135-8.
 89. Okamoto Y, Takai S, Miyazaki M. Effect of chymase-dependent transforming growth factor beta on peritoneal adhesion formation in a rat model. *Surg Today* 2004;34(10):865-7.
 90. Okamoto Y, Takai S, Miyazaki M. Significance of chymase inhibition for prevention of adhesion formation. *Eur J Pharmacol.* 2004 Jan 26;484(2-3):357-9.
 91. Okamoto Y, Takai S, Miyazaki M. Oral administration of a novel chymase inhibitor, NK3201, prevents peritoneal adhesion formation in hamsters. *Jpn J Pharmacol* 2002 Sep;90(1):94-6
 92. Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, et al. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *Am J Surg* 1993 Jan; 165(1):127-30
 93. Xu X, Pappo O, Garbuzenko E, et al. Mast cell dynamics and involvement in the development of peritoneal adhesions in the rat. *Life Sci* 2002 Jan 11;70(8):951-67
 94. Xu X, Rivkind A, Pappo O, et al. Role of mast cells and myofibroblasts in human peritoneal adhesion formation. *Ann Surg* 2002 Nov;236(5):593-601.
 95. Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK, et al. Neurokinin-1 receptor and substance P messenger RNA levels increase during intraabdominal adhesion formation. *J Surg Res* 2002 Nov;108(1):165-72.
 96. Reed KL, Fruin AB, Gower AC, et al. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 Jun 15;101(24):9115-20.
 97. Hachisuka H, Nomura H, Sakamoto F, et al. Effect of anti-naphylactic agents on substance-P induced histamine release from rat peritoneal mast cells. *Arch Dermatol Res.* 1988;280(3):158-62.
 98. Heiman AS, Newton L. Effect of hydrocortisone and disodium cromoglycate on mast cell-mediator release induced by substance P. *Pharmacology* 1995 Apr;50(4):218-28.
 99. Saed GM, Diamond MP. Effect of glucose on the expression of type I collagen and transforming growth factor-beta1 in cultured human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril* 2003 Jan; 79(1):158-63.
 100. Saed GM, Collins KL, Diamond MP. Transforming growth factors beta1, beta2 and beta3 and their receptors are differentially expressed in human peritoneal fibroblasts in response to hypoxia. *Am J Reprod Immunol.* 2002 Dec; 48(6):387-93.
 101. Saed GM, Zhang W, Diamond MP. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil Steril* 2001 Apr;75(4):763-8.
 102. Saed GM, Diamond MP. Modulation of the expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts. Modulation of the expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil Steril* 2003 Jan;79(1):164-8.
 103. Diamond MP, El-Hammady E, Wang R, et al. Regulation of expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Apr;190(4):926-34.
 104. Saed GM, Diamond MP. Hypoxia-induced irreversible up-regulation of type I collagen and transforming growth factor-beta1 in human peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril.* 2002 Jul;78(1):144-7.
 105. Diamond MP, El-Hammady E, Wang R, et al. Metabolic regulation of collagen I in fibroblasts isolated from normal peritoneum and adhesions by dichloroacetic acid. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Dec;187(6):1456-60.
 106. Saed GM, Munkarah AR, Diamond MP. Cyclooxygenase-2 is expressed in human fibroblasts isolated from intraperitoneal adhesions but not from normal peritoneal tissues. *Fertil Steril* 2003 Jun;79(6):1404-8.
 107. Saed GM, Diamond MP. Apoptosis and proliferation of human peritoneal fibroblasts in response to hypoxia. *Fertil Steril.* 2002 Jul;78(1):137-43.
 108. Saed GM, Abu-Soud HM, Diamond MP. Role of nitric oxide in apoptosis of human peritoneal and adhesion fibroblasts after hypoxia. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82 Suppl 3:1198-205.
 109. Schwentker A, Billiar TR. Nitric oxide and wound repair. *Surg Clin North Am.* 2003 Jun;83(3):521-30.
 110. Lelamali K, Wang W, Gengaro P, et al. Effects of nitric oxide and peroxynitrite on endotoxin-induced leukocyte adhesion to endothelium. *J Cell Physiol* 2001 Sep;188(3):337-42.
 111. Svinarich DM, Zaher FM, Holmdahl L, et al. Adhesion deve-

- lopment and the expression of endothelial nitric oxide synthase. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2001;9(2):113-6.
112. Pata O, Yazici G, Apa DD, et al. The effect of inducible nitric oxide synthase on postoperative adhesion formation in rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Nov 10;117(1):64-9.
 113. Risberg BO. Adhesions: Preventive strategies. *Eur J Surg Suppl.* 1997;(577):32-9.
 114. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001; 18: 260-73.
 115. Schein M, Gecelter G, Freinkel W, et al. Peritoneal lavage in abdominal sepsis. A controlled clinical study. *Arch Surg* 1990; 125: 1132-1135.
 116. vanWestreenen M, Mul FJ, Pronk A, et al. Influence of peroperative lavage solutions on peritoneal defence mechanisms in vitro. *Eur J Surg* 1999; 165: 1066-1071.
 117. Maleckas A, Daubaras V, Vaitkus V, et al. Increased postoperative peritoneal adhesion formation after the treatment of experimental peritonitis with chlorhexidine. *Langenbecks Arch Surg* 2004 Aug;389(4):256-60.
 118. vanWestreenen M, van den Tol PM, Pronk A, et al. Perioperative lavage promotes intraperitoneal adhesion in the rat. *Eur Surg Res* 1999; 31:196-201.
 119. Roberts LM, Sanfilippo JS, Raab S. Effects of laparoscopic lavage on adhesion formation and peritoneum in an animal model of pelvic inflammatory disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9: 503-7.
 120. Kappas AM, Fatouros M, Papadimitriou K, et al. Effect of intraperitoneal saline irrigation at different temperatures on adhesion formation *Br J Surg* 1988; 75: 854-6.
 121. Polk H Jr, Fry DE. Radical peritoneal debridement for established peritonitis. The results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 1980; 192: 350-355.
 122. Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary? *Obstet. Gynecol Surv* 1994; 49: 817-22.
 123. Singleton AO Jr, Rowe EB, Moore RM. Failure of reperitonealization to prevent abdominal adhesion in the dog. *Amer. Surg* 1952; 18: 789-92 cit. da Fabiano G.
 124. Pettet JR, Judo ES, Woolner LE. Free omental grafts applied to intestinal anastomoses. *Arch Surg* 1956; 72: 925-30 cit. da Fabiano G.
 125. Fabiano G. Fisiopatologia delle aderenze peritoneali. *Atti della Accademia delle Scienze Mediche di Palermo* 1988; 22: 203-10.
 126. Gornel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; 41:35-41.
 127. Belzer FO. The role of venous obstruction in the formation of intra-abdominal adhesions: an experimental study. *Br J Surg* 1967; 54:189-90.
 128. Myllarniemi H, Karppinen V. Vascular pattern of peritoneal adhesions. *Br J Surg* 1968; 55: 605-8.
 129. Myllarniemi H. Foreign material in adhesion formation after abdominal surgery. A clinical and experimental study. *Acta-Chir Scand Suppl* 1967; 377: 13-48.
 130. Saxen L, Myllarniemi H. Foreign material and postoperative adhesions. *N Engl J Med* 1968; 279: 200-2.
 131. Neff MR, Holtz GL, Betsill WL Jr. Adhesion formation and histologic reaction with polydioxanone and polyglactin suture. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 20-3.
 132. Stricker B, Balnco J, Fox HE. The gynaecologic contribution to intestinal obstruction in females. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 617-20.
 133. O'Leary DP, Coakley JB. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. *Ann R Coll Surg Engl* 1992; 74:134-7.
 134. Griffin A, Malinak L. Peritoneal closure. *Prog Clin Biol Res* 1993; 381: 97-100.
 135. Nygaard IE, Squatrito RC. Abdominal incisions from creation to closure. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 429-36.
 136. Malinak LR, Young AE. Peritoneal closure: when and why. *Contemp. Obstet Gynecol* 1997; 42: 102-12.
 137. Bellina JH, Hemmings R, Voros JI, et al. Carbon dioxide laser and electrosurgical wound study with an animal model: a comparison of tissue damage and healing patterns in peritoneal tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 327-34.
 138. Elkins TE, Stovall TG, Warren J, et al. A histologic evaluation of peritoneal injury and repair: implications for adhesion formation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 225-8.
 139. Filmar S, Jetha N, McComb P, et al. A comparative histologic study on the healing process after tissue transection. I. Carbon dioxide laser and electromicrosurgery. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1062-7.
 140. Pittaway DE, Maxson WS, Daniell JF. A comparison of the CO2 laser and electrocautery on postoperative intraperitoneal adhesion formation in rabbits. *Fertil Steril* 1983; 40: 366-8.
 141. Luciano AA, Whitman G, Maier DB, et al. A comparison of thermal injury, healing patterns, and postoperative adhesion formation following CO2 laser and electromicrosurgery. *Fertil Steril* 1987; 48: 1025-9.
 142. Schemmel M, Haefner HK, Selvaggi SM, et al. Comparison of the ultrasonic scalpel to CO2 laser and electrosurgery in terms of tissue injury and adhesion formation in a rabbit model. *Fertil Steril* 1997; 67: 382-6.
 143. Tulandi T, Chan KL, Arseneau J. Histopathological and adhesion formation after incision using ultrasonic vibrating scalpel and regular scalpel in the rat. *Fertil Steril* 1994; 61: 548-50.
 144. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004; 18: 898-906
 145. Schäfer M., Krähenbühl L., Büchler MW Comparison of adhesion formation in open and laparoscopic surgery *Dig Surg* 1998; 15: 148-52.
 146. Drollette CM, Badawy SZA. Pathophysiology of pelvic adhesions: modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992; 37: 107-22.
 147. Krähenbühl L, Schäfer M, Kuzinkovas V, et al. An experimental study of adhesion formation in open and laparoscopic fundoplication. *Br J Surg* 1998; cit da Schäfer.
 148. Molinas CR, Koninckx PR. Hypoxaemia induced by CO(2) or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits. *HumReprod* 2000; 15: 1758-63.
 149. Molinas CR, Mynbaev O, Pauwels A, et al. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* 2001; 76: 560-7.
 150. Molinas CR, Elkelani O, Campo R, et al. Role of the plasminogen system in basal adhesion formation and carbon

- dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil Steril* 2003; 80: 184-92.
151. Bergstrom M, Ivarsson ML, Holmdahl L. Peritoneal response to pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *Br J Surg* 2002; 89: 1465-9.
152. Bergstrom M, Falk P, Holmdahl L. CO2 promotes plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human mesothelial cells. *Surg Endosc* 2003; 17: 1818-22.
153. Nagelschmidt M, Gerbecks D, Minor T. The impact of gas laparoscopy on abdominal plasminogen activator activity. *Surg Endosc* 2001; 15: 585-8.
154. Ziprin P, Ridgway PF, Peck DH, et al. Laparoscopic-type environment enhances mesothelial cell fibrinolytic activity in vitro via a down-regulation of plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Surgery* 2003; 134: 758-65.
155. Molinas CR, Mercedes Binda M, Carmeliet P, et al. Role of vascular endothelial growth factor receptor 1 in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in mice. *Fertil Steril* 2004; 82 Suppl 3: 1149-53.
156. de Souza AM, Wang CC, Chu CY, et al. The effect of intra-abdominal pressure on the generation of 8-iso prostaglandin F2alpha during laparoscopy in rabbits. *Hum Reprod* 2003; 18: 2181-8.
157. Jacobi CA, Sterzel A, Braumann C, et al. The impact of conventional and laparoscopic colon resection (CO2 or helium) on intraperitoneal adhesion formation in a rat peritonitis model. *Surg Endosc* 2001; 15: 380-6.
158. Neudecker J, Junghans T, Ziemer S, et al. Effect of laparoscopic and conventional colorectal resection on peritoneal fibrinolytic capacity: a prospective randomized clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2002 Nov; 17(6):426-9.
159. Elkelani OA, Binda MM, Molinas CR, et al. Effect of adding more than 3% oxygen to carbon dioxide pneumoperitoneum on adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* 2004; 82: 1616-22.
160. Qiu G, Wang C, Smith R, et al. Role of IFN-gamma in bacterial containment in a model of intra-abdominal sepsis. *Shock* 2001; 16: 425-9.
161. Qiu G, Gribbin E, Harrison K, et al. Inhibition of gamma interferon decreases bacterial load in peritonitis by accelerating peritoneal fibrin deposition and tissue repair. *Infect Immun* 2003; 71: 2766-74.
162. Mrstik M, Kotseos K, Ma C, et al. Increased expression of interferon-inducible protein-10 during surgically induced peritoneal injury. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 120-6.
163. Wieser F, Tempfer C, Schneeberger C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist polymorphism in women with peritoneal adhesions. *BJOG* 2002; 109: 1298-300.
164. Wenzl R, Kiesel L, Huber JC, et al. Endometriosis: a genetic disease. *Drugs Today (Barc)*. 2003; 39: 961-72.
-