

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Lokale multimodale Therapieansätze der Peritonealkarzinose
eines Kolonkarzinoms im Kleintiermodell

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sonja Cárdenas Ovalle

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J. Hartmann
 2. Prof. Dr. med. M. Brauckhoff
 3. Prof. Dr. med. W. Schwenk

Datum der Promotion: 07.09.2012

Für meine Großeltern

Sabine und Günther

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungen und Tabellen	III
Abbildungen	III
Tabellen	IV
Abkürzungen und Symbole	V
1. Einleitung	1
1.1 Peritoneum	2
1.2 Peritonealkarzinose	4
1.3 Therapie	6
1.3.1 Tumordebulking	7
1.3.2 Intraoperative peritoneale Chemotherapie	8
1.4 Taurolidin	10
1.5 Photodynamische Therapie	13
2. Fragestellung	16
3. Material und Methoden	17
3.1 Tiere und Tierhaltung	17
3.2 Zelllinie	18
3.3 Fallzahlbestimmung	19
3.4 Studiendesign	20
3.4.1 Zeitschema und Gruppeneinteilung	20
3.4.2 Operatives Vorgehen	21
3.4.2.1 Zellimplantation	19
3.4.2.2 Tumordebulking	19
3.4.2.3 Obduktion	20
3.5 Behandlungsgruppen	24
3.5.1 Kontrollgruppe	24
3.5.2 Tumorzellimplantation und Tumordebulking	24
3.5.3 Taurolidin	24
3.5.4 Photodynamische Therapie	27
3.6 Dokumentation	29
3.6.1 Tierdokumentation	31

3.6.2 Intraabdominales Tumorgewicht	31
3.6.3 Intraabdominale Tumorknotenverteilung	31
4. Ergebnisse	34
4.1 Gruppen	34
4.2 Tumorinduktionsindex	34
4.3 Letalität	34
4.4 Aszites	36
4.4.1 Aszites zur Operation	36
4.4.2 Aszites zur Obduktion	37
4.5 Gewichtsverlauf	38
4.5.1 Gewichtsverlauf aller Gruppen	38
4.5.2 Deskriptive Statistiken der Gewichte der einzelnen Gruppen	39
4.5.3 Körpergewichte über alle Gruppen bei Obduktion	41
4.6 Tumorknotenanzahl und ePCI-Score in Abhängigkeit des Resektionsstatus	42
4.7 ePCI – Score bei Obduktion	44
4.8 Tumormasse bei Obduktion	46
4.9 Tumorknotenanzahl bei Obduktion	48
5. Diskussion	50
5.1 Therapieergebnisse - Perioperative Parameter	51
5.2 Therapieergebnisse - Taurolidin	56
5.3 Therapieergebnisse - Photodynamische Therapie	59
5.4 Schlussfolgerung und Aussichten	61
6. Zusammenfassung	63
7. Literaturverzeichnis	64
8. Danksagung	80
9. Lebenslauf	81
10. Eidesstattliche Erklärung	82

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

<i>Nummer</i>	<i>Titel der Abbildung</i>	<i>Seite</i>
1	Reaktionsgleichgewicht von Taurolidin in Wasser	10
2	Hämsynthese	15
3	Zeitschema der Versuchsreihe	20
4	Peritonealkarzinose vor Tumordebulking	23
5	Peritonealkarzinose nach Tumordebulking	23
6	Versuchsaufbauskizze der Taurolidinspülung	25
7	Versuchsaufbau der Taurolidinspülung	25
8	Intraperitoneale Spülung mit Taurolidin	26
9	Versuchsaufbau der photodynamischen Therapie 1	29
10	Versuchsaufbau der photodynamischen Therapie 2	29
11	Intraoperative photodynamische Therapie	30
12	Skizze zur Erhebung des ePCI-Scores und der Tumorknotenanzahl	32
13	Letalität über alle Gruppen	35
14	Aufkommen von Aszites der einzelnen Gruppen bei Operation	36
15	Aufkommen von Aszites der einzelnen Gruppen bei Obduktion	37
16	Gewichtskurve aller Gruppen vom Einstellungsdatum bis zur Obduktion	38
17	Körpergewichte bei Obduktion	41
18	Tumorknotenanzahl bei OP in Abhängigkeit des Resektionsstatus	42
19	ePCI-Score bei OP in Abhängigkeit des Resektionsstatus	43
20	ePCI-Score bei Obduktion	44
21	Tumormasse bei Obduktion	46
22	Tumorknotenanzahl bei Obduktion	48

Tabellen

<i>Nummer</i>	<i>Titel der Tabelle</i>	<i>Seite</i>
1	ePCI-Score nach Steller	31
2	Anzahl der verstorbenen Tiere	35
3	X-Achse der Gewichtskurven	39
4	Deskriptive Statistik der Gewichte in g der Kontroll-Gruppe	39
5	Deskriptive Statistik der Gewichte in g der Debulking-Gruppe	40
6	Deskriptive Statistik der Gewichte in g der Taurolidin-Gruppe	40
7	Deskriptive Statistik der Gewichte in g der PDT-Gruppe	40
8	Deskriptive Statistik Tabelle ePCI-Score bei Obduktion	44
9	Deskriptive Statistik der Tumormasse bei Obduktion	46
10	Deskriptive Statistik der Tumorknotenanzahl bei Obduktion	48

Abkürzungen und Symbole

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
A	Alpha
A.	Arterie
Aa.	Arterien
Abb.	Abbildung
B	Beta
C	Grad Celsius
CCS	Completeness of Cytoreduction Score
ca.	circa
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ePCI	experimental Peritoneal Cancer Index
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
g	Gramm
HNPCC	Hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom
HIPEC	Hypertherme intraoperative peritoneale Chemotherapie
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-6	Interleukin 6
i.m.	intramuskulär
inf.	Inferior
J	Joule
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer carcinomatosis staging
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LPS	Lipopolysaccharid
mg	Milligramm
μ	My
μ g	Mikrogramm
min	Minute

ml	Milliliter
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
nm	Nanometer
π	Pi
PCI	Peritoneal Cancer Index
PDT	Photodynamische Therapie
PET	Positronenemissionstomographie
PGB	Porphobilinogen
Pp IX	Protoporphyrin IX
r	Radius
s	Sekunde
SPCI	Simplified Peritoneal Cancer Index
Succinyl-CoA	Succinyl-Coenzym A
sup.	superior
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
U	Umdrehungen
V.	Vena
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VISA	Vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus
VRE	Vancomycin-resistant Enterococcus
W	Watt

1. Einleitung

Peritonealkarzinose ist der Befall des Peritoneums durch maligne disseminierte Tumorzellen und dabei Ausdruck eines fortgeschrittenen metastasierten Tumorgeschehens oftmals gastrointestinalen Ursprungs. Bis vor einigen Jahren wurde das Therapiekonzept der betroffenen Patienten durch palliative Ansätze bestimmt, die mittlere Überlebensrate betrug darunter in einschlägigen Studien ca. sechs Monate [1-4].

Sugarbaker führte neben der operativen Zytoreduktion die additive hypertherme intraoperative peritoneale Chemotherapie (HIPEC) ein. Durch dieses Verfahren konnte so in betroffenen, sorgfältig ausgewählten Patienten ein Anstieg der Überlebenszeit verzeichnet werden [5, 6].

Eine optimale Versorgung dieses Krankheitsbildes ist jedoch bis heute nicht gewährleistet.

Die einzelnen erreichten Erfolge des bisher angewandten Therapieansatzes beruhen auf klinischen Erfahrungen und theoretischen Modellen.

Aufgrund dieser Tatsache ist die Entwicklung weiterer innovativer multimodaler Behandlungsansätze dringend notwendig und Gegenstand verschiedener Forschungsgruppen weltweit.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung eines neuen multimodalen Therapiekonzeptes der Peritonealkarzinose im Kleintiermodell.

1.1 Peritoneum

Die Bauchhöhle, *Cavitas abdominis*, gliedert sich in zwei Räume: eine mit Bauchfell (Peritoneum) ausgekleidete *Cavitas peritonealis* sowie das dorsal gelegene *Spatium retroperitoneale*.

Das Peritoneum kleidet als seröse Haut die Peritonealhöhle aus und besitzt eine Oberfläche von ca. 2m². Es unterteilt sich einerseits in das Peritoneum parietale, welches der vorderen und seitlichen Bauchwand anliegt sowie dorsal die Organe des Retro- und Extraperitonealraumes überzieht. Das Peritoneum viszerale liegt den intraperitonealen Organen direkt an und wird über die Peritonealduplikaturen (Mesos) zum Peritoneum parietale. Diese Duplikaturen enthalten neben Fett- und Bindegewebe die Versorgungsstrukturen für die intraperitoneal gelegenen Organe.

Das Bauchfell sezerniert ein Transsudat in den kapillären Spaltraum der *Cavitas peritonealis*, durch welche eine Bewegung der Organe gegeneinander ermöglicht wird.

Das Peritoneum selbst besteht aus einer *Tunica serosa* und einer *Tela subserosa* und entsteht entwicklungsgeschichtlich aus dem Zoelomepithel. Histologisch zeigt sich die *Tunica serosa* als ein einschichtiges Plattenepithel, auch Mesothel genannt. Es besteht aus einer Basallamina und einer *Lamina propria*, welche sowohl Zellen des Immunsystems als auch Nerven- Blut- und Lymphgefäße enthält. Die *Tela subserosa* verbindet das Peritoneum durch Bindegewebe mit der Umgebung.

Die arterielle Versorgung des Peritoneum parietale erfolgt dorsal über die *Aa. intercostales* und *Aa. lumbales*, ventrolateral über die *A. phrenica inf.*, die *A. epigastrica sup. et inf.* und die *A. circumflexa ilium profunda*.

Das viszerale Peritoneum wird über die Arterien der Organe versorgt.

Die venösen Strukturen folgen entlang der Arterien und passieren über die *V. portae* die Leber oder münden direkt in die *V. cava*.

Der lymphatische Abfluss erfolgt zum einen parallel der Arterien zu den parietalen Lymphknoten, zum anderen über die viszerale Lymphbahnen.

Die Innervation des parietalen Peritoneums erfolgt über die Äste der Spinalnerven und ist somit extrem schmerzempfindlich. Das viszerale Peritoneum hingegen wird über die

vegetativen Nerven der Organe versorgt und reagiert nur auf Zug mit einem Schmerzreiz.

Die physiologischen Aufgaben des Peritoneums sind äußerst vielfältig: Neben der reibungsfreien Bewegung der Organe gegeneinander wird der transmembranale Transport von Wasser und Elektrolyten ermöglicht und trägt zur Immunabwehr bei [7, 8].

1.2 Peritonealkarzinose

Die Peritonealkarzinose ist Merkmal einer fortgeschrittenen metastasierten Tumorerkrankung meist gastrointestinaler Genese und wurde erstmals durch Sampson im Jahre 1931 beschrieben [9]. Die häufigste Form nicht gastrointestinalen Ursprunges ist das peritoneal metastasierte Ovarialkarzinom.

Primäre Karzinome des Peritoneums sind eher selten. Hierzu gehört das diffuse maligne peritoneale Mesotheliom, das Pseudomyxoma peritonei sowie das maligne Sarkom [10].

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms weisen schon 10-15% aller Patienten eine peritoneale Tumoraussaat auf. Bei dem Auftreten eines Rezidivs ohne Fernmetastasen liegt die Häufigkeit der peritonealen Dissemination bereits bei 25% [1-4, 11].

Das Kolonkarzinom ist in der westlichen Bevölkerung bei dem Mann nach dem Bronchialkarzinom und bei der Frau sogar noch vor dem Mammakarzinom eines der häufigsten Tumore [12]. In den letzten 25 Jahren zeigte sich in der Bundesrepublik Deutschland eine deutliche Zunahme der Inzidenz der Kolonkarzinome beider Geschlechter [13]. Die Ursachen der Tumorerkrankung sind multifaktoriell. So können neben positiver familiärer Anamnese und genetischen Mutationen wie beim HNPCC (hereditäres nicht polypöses Kolonkarzinom) und der FAP (familiäre adenomatöse Polyposis) auch die individuellen Lebensumstände wie fehlende körperliche Aktivität, Ernährung und Alkoholabusus eine Rolle spielen [14-16].

Die lymphogene Metastasierung des Kolonkarzinoms folgt der arteriellen Versorgung, hämatogene Metastasen sind in der Regel auf Grund der portocavalen Drainage zuerst in der Leber zu finden [12].

Die Entstehung einer peritonealen Metastasierung erfolgt aufgrund einer disseminierten Tumorzellaussaat [17]. Dabei metastasiert das Kolonkarzinom intraperitoneal hauptsächlich in das Kolon, das große Netz und den Dünndarm [18].

Ein intraperitonealer Übertritt der Tumorzellen kann durch folgende Mechanismen entstehen: zum einen durch einen wandüberschreitenden Primarius, durch Metastasierung per continuitatem oder durch freie Tumorzellen in der

Peritonealflüssigkeit bei nicht wandüberschreitenden Karzinomen ohne Manipulation. Des Weiteren kann eine iatrogene Streuung bei operativer Therapie ursächlich sein [19, 20, 21].

Durch die Verletzung von Gewebe tritt eine erhöhte Konzentration von Zytokinen, extrazellulärer Matrix und Fibrin auf, mit welchen disseminierte Tumorzellen interagieren. Das Fibrinnetz fängt diese freien Zellen ab (Tumorzellentrapment), so dass in dem entstehenden Narbengewebe sich Metastasen bilden können und durch die hohe Dichtigkeit des Gewebes für spätere antikanzerogene Therapien schwer zugänglich sind [22-24].

Bei der Bildung intraperitonealer Metastasen spielt die Tumorzelladhäsion mit den dazugehörigen Zelladhäsionsmolekülen eine entscheidende Rolle. In einer Reihe von tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass nach intraperitonealer Instillation eines antiadhäsiven Agens die Tumormasse signifikant reduziert werden konnte [25-27].

1.3 Therapie

Die Peritonealkarzinose hat eine sehr schlechte Prognose und wurde in der Vergangenheit ausschließlich unter palliativen Ansätzen behandelt [28-30]. Darunter beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung in den wenigen verfügbaren Untersuchungen ca. sechs Monate [1-4].

Nach heutigem Kenntnisstand ist ein potentiell kurativer Behandlungsansatz möglich [31, 32]. Um dieses Ziel zu erreichen, sind zwei Voraussetzungen notwendig: zum einen die radikale, operative Tumorreduktion mit makroskopischer Tumorfreiheit, zum anderen eine zusätzliche hypertherme perioperative intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) zur Eliminierung von mikroskopischen Residuen der Karzinose [22, 30, 33-40]. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser nach dem Schema behandelten Patienten mit Peritonealkarzinose aufgrund eines Kolonkarzinoms variiert in den vorliegenden Studien zwischen 19% und 51% [28, 31, 41-46]. Verwaal et al. konnte in einer prospektiv randomisierten Studie bei mit dieser Therapieoption versorgten Patienten eine doppelt so hohe 2-Jahres-Überlebensrate nachweisen als bei den Patienten, die eine palliative Chemotherapie erhielten [47].

Um eine möglichst adäquate Therapie zu beginnen, ist die Evaluation verschiedener Kriterien essentiell. Die Auswahl der zu behandelnden Patienten ist umsichtig zu treffen, wobei einerseits auf die Invasivität des Primärtumors, auf das präoperative Tumorstaging und auf die Dissemination des Karzinoms zu achten ist [22].

Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben, hat das Kolonkarzinom drei natürliche Metastasierungswege. Unter Berücksichtigung eines operativen Eingriffs zur Resektion des Primärtumors kann es jedoch je nach Operationstechnik des Operateurs zu iatrogener Tumorzellaussaat in die Peritonealhöhle kommen und somit zu einer sekundären Peritonealkarzinose führen [20, 25, 48-50].

Unter bestimmten Umständen und Ausbreitung des Tumors in das umliegende Gewebe und Lymphknoten ist die Streuung von Karzinomzellen prä- oder intraoperativ unvermeidbar, so dass eine additive hypertherme intraoperative peritoneale Chemotherapie indiziert ist.

Die aktuellen S3-Leitlinien für das kolorektale Karzinom empfehlen derzeit aufgrund nicht ausreichender Studienlage keine zytoreduktive Therapie mit anschließender hyperthermer Perfusion [51].

Diese Aussage unterstreicht die Notwendigkeit experimenteller Projekte zur Evaluation weiterer Therapieoptionen. Diese Arbeit soll darlegen, dass eine zytoreduktive Therapie im Rattenmodell möglich ist und kann durch seinen neuen, vielfältigen multimodalen Therapieansatz als vielversprechende Grundlage weiterer experimenteller Schritte dienen.

1.3.1 Tumordebulking

Unter dem intraperitonealen Tumordebulking versteht man die operative Resektion intraabdomineller peritonealer Metastasen mit dem Ziel der vollständigen makroskopischen Tumorfreiheit und dient zur Reduktion der Tumorlast.

Zu Beginn der Prozedur ist eine gründliche Exploration des gesamten viszeralen und parietalen Peritoneums sowie eine genaue Dokumentation der Ausdehnung der Karzinose erforderlich.

Die Quantifizierung des Tumorausmaßes und die Lokalisation desselbigen spielen eine entscheidende Rolle für die weitere Prognose des Patienten [52]. Zur objektiven Erfassung der Peritonealkarzinose sind verschiedene intraoperative Stagingssysteme in der Literatur beschrieben worden:

Das Lyon-Staging-System, auch Gilly-Staging genannt, das Japanese Research Society for Gastric Cancer carcinomatosis staging (JRSGC), der Peritoneal Cancer Index (PCI) nach Sugarbaker, das Simplified Peritoneal Cancer Index (SPCI) des Netherlands Cancer Institut sowie der auf dem SPCI beruhenden N-Score. Die größte Verbreitung zur Evaluierung des Tumorbefalls erfolgt bislang durch den PCI.

Als Kontraindikation für eine zytoreduktive Therapie der Peritonealkarzinose auf Grundlage eines Kolonkarzinoms gilt im klinischen Alltag ein Score >20, da aufgrund des ausgedehnten Befalls eine makroskopische Tumorfreiheit nicht gewährleistet ist und die betroffenen Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 0% aufweisen [10, 24, 52, 53].

Für das Tumordebulking kann es zu einer vollständigen Peritonektomie sowie multiviszeralen Resektionen kommen, das Procedere wurde von Sugarbaker et al. bereits ausführlich beschrieben [5, 34, 54].

Zur Klassifikation des Resektionsausmaßes dient unter anderem der Completeness of Cytoreduction-Score (CCS) [52, 53].

Als limitierender Faktor der kompletten Tumorsektion gelten Metastasen auf der Oberfläche des Dünndarms, welche aufgrund der Gefahr eines Kurzdarmsyndroms bei großflächiger Dissemination der Metastasen nicht vollständig reseziert werden können [5, 43, 55]. In dieser Situation ist eine makroskopische Tumorfreiheit nicht mehr gegeben, welche für die Prognose und weitere Therapie des Patienten essentiell ist.

1.3.2 Intraoperative peritoneale Chemotherapie

Die perioperative intraperitoneale Chemotherapie dient sowohl der Eliminierung freier Tumorzellen als auch kleinerer, bereits abgesiedelter Metastasen.

Um oben genanntes Ziel zu erreichen, ist diese Prozedur bereits 1980 von Spratt et al. in Verbindung mit Hyperthermie entwickelt worden [56].

Es zeigte sich, dass eine höhere Konzentration des Chemotherapeutikums in peritonealen Tumorknoten besonders in peripherem Gewebe durch intraperitoneale Applikation mit niedrigerer systemischer Toxizität als durch intravenöse Gabe erreicht werden konnte [57, 58].

Die Eindringtiefe der intraperitonealen Chemotherapie beschränkt sich auf 1-2mm, wobei eine kontinuierliche Spülung des Medikamentes intraoperativ unterstützend wirkt [5, 57]. Die zusätzliche Hyperthermie verstärkt die Toxizität des Chemotherapeutikums und erhöht die Gewebepenetration. Zudem zeigt die Hyperthermie selbst einen zytotoxischen Effekt [10, 23, 59]. Ein weiterer entscheidender Vorteil der perioperativen intraperitonealen Chemotherapie ist die vollständige lokale Verteilung des Chemotherapeutikums durch die Möglichkeit der manuellen Trennung der intraabdominalen Strukturen während der Prozedur [28].

In einer Mehrzahl von Studien zeigte sich, dass die Überlebensrate der Patienten, welche diese Therapieoption in Anspruch nahmen, signifikant erhöht war [32, 44, 47, 60]. Die postoperative Morbidität, zumeist aufgrund von Darmperforationen, Anastomoseninsuffizienzen und Darmfisteln beträgt zwischen 6.5% - 10.8% [38, 61, 62].

Die bislang angewandte und etablierte Therapie der Peritonealkarzinose erbrachte eine Steigerung der Überlebensrate der betroffenen Patienten. In den letzten Jahren haben sich mehrere Arbeitsgruppen in tierexperimentellen Projekten mit zusätzlichen intraperitonealen Chemotherapeutika in Verbindung mit Hyperthermie befasst [63-66]. Diese Arbeit beschäftigt sich neben der Zytoreduktion mit optionalen, bisher nicht eingesetzten Therapievarianten, erweitert das Spektrum im Bereich der normothermen intraperitonealen Chemotherapie und verwendet alternative zytostatische Therapien.

irreversiblen Vernetzung derselbigen. In Folge dessen wird eine Ausschüttung von LPS und somit auch die antwortende Zykokinproduktionskaskade verhindert [70-72].

Taurolidin bietet ein breit gefächertes antibiotisches Spektrum gegen Bakterien jeglicher Art und schließt sogar multiresistente Keime wie MRSA, VRE und VISA ein, wobei Resistenzen in vivo und vitro nicht bekannt und aufgrund des chemischen Wirkungsmechanismus auch nicht zu erwarten sind. In vitro ist die antibakterielle Substanz sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterien aktiv [73, 74].

Anfang der 90er Jahre wurden die Eigenschaften des Taurolidins erstmalig in der Tumorthherapie angewandt.

Aufgrund der Erfahrungen, welche in der Bakteriologie gemacht worden sind, nahm man an, dass die Ergebnisse auf die antiadhäsiven Eigenschaften des Taurolidins zurückzuführen waren, da Adhäsionsmolekülen eine regulatorische Funktion bei der Metastasierung von Tumorzellen zugeschrieben wird [75, 76]. In weiteren Studien wurde jedoch erkenntlich, dass der Hauptwirkmechanismus auf eine Reduktion der Zytokine zurückzuführen war. Man beobachtete, dass die Zytokinproduktion nicht nur bei der Entstehung inflammatorischer Prozesse eine Rolle spielte, sondern auch einen wesentlichen Faktor bei dem Wachstum und Metastasierung eines Tumors darstellte. Während eines operativen Eingriffs kommt es zu einer vermehrten intraperitonealen Produktion von Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin 1 β (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6) und Vascular endothelial growth factor (VEGF), welche Taurolidin sowohl in der Expression als auch in der Ausschüttung hemmt [27, 71, 77-81].

Neben TNF- α stimulieren IL-1 β und IL-6 als potente proinflammatorische Wachstumsfaktoren VEGF, welcher die Neovaskularisation in Tumorzellen fördert [79, 82].

Ein weiterer Wirkmechanismus ist, in Abhängigkeit der Konzentration, sowohl die direkte Apoptose- als auch Nekroseinduktion auf Tumorzellen durch Taurolidin, welches die Proteinsynthese inhibiert [80, 81, 83-85]. Die vollständige antineoplastische Wirkung von Taurolidin ist jedoch noch nicht verstanden und Gegenstand aktueller Forschung [86].

In vitro Studien zeigten, dass das Tumorzellwachstum nach intraperitonealer Gabe von Taurolidin signifikant gesenkt wurde [75, 80, 85, 87].

Aufgrund der Erfolge wurden weitere tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt. Eine intraperitoneale Instillation von Taurolidin führte auch hier zu einer signifikanten Reduktion der induzierten Tumormasse [25, 26, 50, 80, 83, 85, 87-90]. Dabei spielte es keine Rolle, ob Taurolidin als 0.5% oder 2% Lösung appliziert wurde [75].

Taurolidin weist eine geringe Halbwertszeit ($T_{1/2} > 1h$) auf und wird über den biologischen Metabolismus von Taurinamid ($T_{1/2} = 5h$) in Taurin und CO_2 ausgeschieden [67].

Des Weiteren weist sich Taurolidin seit seiner Einführung durch seine geringe Toxizität und Nebenwirkungen aus, welches in mehreren klinischen und tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden konnte [27, 80, 82, 88, 89, 91].

1.5 Photodynamische Therapie

Die Wirkung des Lichtes auf den menschlichen Körper wurde sehr früh erkannt.

So beobachtete bereits Hippocrates um 400 v. Chr. die physiologischen Effekte des Sonnenlichtes auf den Menschen [92].

Erste experimentelle Versuche in Gebrauch mit einer Lichtquelle und einem Photosensibilisator erfolgten gegen Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts. Der Begriff „photodynamische Therapie“ wurde von dem Münchener Pharmakologen Prof. Dr. Hermann von Tappeiner im Jahre 1904 geprägt [93].

Die photodynamische Therapie (PDT) ist eine Form der Photochemotherapie, bei der die Interaktion eines Photosensibilisators mit sichtbarem Licht einer bestimmten Wellenlänge unter Vorhandensein von Sauerstoff durch die Produktion zytotoxischer Substanzen, insbesondere des Singulett-Sauerstoffs, zu Zell- und Gewebeschädigungen mit nachfolgender Tumornekrose führt [94, 95].

Heutzutage findet die PDT in vielen Fachdisziplinen Anwendung und bietet von kosmetischer Behandlung bis zur antikanzerogenen Therapie ein breites Spektrum [96-100].

Die photochemischen Reaktionen der PDT basieren im Wesentlichen auf zwei Mechanismen, welche im Folgenden als Typ I-Reaktion und Typ II-Reaktion beschrieben werden können [101].

Bei der Typ I-Reaktion dient das durch Licht angeregte Photosensibilisatormolekül als Elektronen-Akzeptor und Donor. Durch die Oxidation wird das beteiligte Sauerstoffmolekül zu einem hochreaktiven Radikal, welches über die Schädigung der verschiedenen Zellstrukturen die Zellapoptose oder Nekrose sowie die Destruktion der tumorversorgenden Gefäße bewirken kann.

Bei der Typ II-Reaktion transferiert das angeregte Photosensibilisatormolekül einem Sauerstoffmolekül elektronische Anregungsenergie. Nun erfolgt der gleichzeitige Übergang des Sensibilisatormoleküls von dem angeregten Singulett-Zustand in den Triplett-Grundzustand sowie der Übergang des Sauerstoffmoleküls vom Triplett-Grundzustand in den hochreaktiven Singulett-Zustand, welches die ebenfalls in Typ-I-Mechanismus beschriebene Zellschädigung zur Folge haben kann. Bei dem energetischen Rückfall des exzitierten Photosensibilisators wird Licht als

Fluoreszenzstrahlung emittiert [94, 96, 98]. Die Interaktion von Singulett-Sauerstoff mit einem Photosensibilisator führt zu dessen Inaktivierung und wird „Lichtbleichung“ oder „photobleaching“ genannt [101].

Das Phänomen der Fluoreszenzstrahlung des Photosensibilisators wird unter anderem zur diagnostischen Detektierung von Präkanzerosen, Karzinomen und Mikrometastasen verwendet [102-107]. Nach wiederholten Behandlungen sind jedoch auch schon Resistenzen gegenüber der PDT beschrieben worden [101].

Die Eindringtiefe der PDT ist von mehreren Faktoren abhängig. So kommt es unter anderem auf die Art des Photosensibilisators und dessen Anreicherung im Tumorgewebe, die Wellenlänge des applizierten Lichtes, das ausreichende Vorhandensein von Gewebesauerstoff und die optischen Eigenschaften des benachbarten Gewebes an [95].

Photosensibilisatoren zeigen eine bevorzugte Anreicherung in maligne transformiertem Gewebe nach üblicherweise intravenöser Applikation. Die Ursachen für diese Akkumulation sind vielschichtig und bedingt durch die tumorspezifische Morphologie und seine receptorspezifischen Eigenschaften [96].

In zahlreichen Untersuchungen wurden verschiedene Photosensibilisatoren getestet, wobei darauf geachtet wurde, dass eine hohe Konzentration insbesondere in dem Tumorgewebe und eine niedrige Konzentration in umliegendem Gewebe zu messen war. 1990 wurde erstmals die 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) genutzt [108].

5-ALA selbst ist kein Photosensibilisator, sondern ein Zwischenprodukt der Porphyrinbiosynthese und Vorstufe des zelleigenen Protoporphyrin IX (Pp IX) bei der Biosynthese des Hämoleküls [98]. Es entsteht physiologisch aus Glycin und Succinyl-Coenzym A (Succinyl-CoA) durch die 5-Aminolävulinsäure-Synthase.

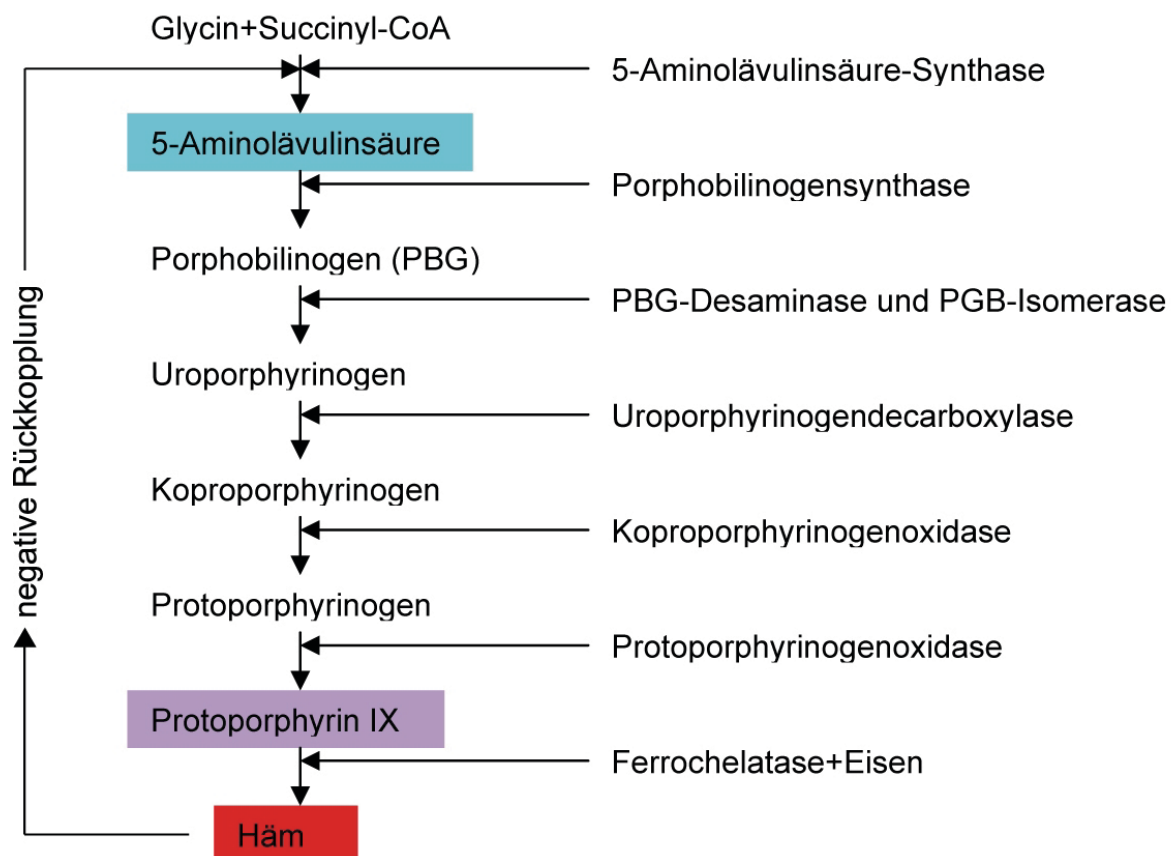


Abb. 2: Hämsynthese, aus: Löffler, G., Basiswissen Biochemie [109]

Bei Untersuchungen zeigte sich, dass stoffwechselaktives Gewebe, darunter Tumorzellen, Makrophagen, dendritische Zellen und aktivierte Lymphknoten die Eigenschaft besitzen, bei exogen zugeführter 5-ALA große Mengen von Pp IX zu bilden und zu kumulieren [98, 108, 110-112].

Die Effektivität der PDT ist wesentlich von der applizierten Lichtmenge abhängig, wobei auf eine homogene Verteilung des Lichtes auf die zu behandelnde Fläche zu achten ist. 5-ALA induzierte endogene Porphyrine haben einen Exzitationswellenlängenbereich von 380-670 nm mit einem Absorptionsmaximum bei 400 nm. Aufgrund der reduzierten Eindringtiefe von Licht und dessen Wechselwirkung mit dem Gewebe werden in der Regel Absorptionsbanden im roten Spektralbereich (580-640 nm) zur Lichtanregung verwendet [100, 113].

Das physiologische Vorkommen von 5-ALA und dessen endogene Biosynthese beschränkt die postinterventionelle Lichtempfindlichkeit auf 8-24 Stunden, was einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen Photosensibilisatoren wie Photofrin I und Photofrin II darstellt [94, 101, 103, 111].

2. Fragestellung

In den letzten Jahren haben sich viele Arbeitsprojekte mit dem Thema der Peritonealkarzinose auseinandergesetzt. Dabei ist jedoch bemerkenswert, dass es sich zumeist um klinische Studien handelt. Bereits publizierte tierexperimentelle Projekte beziehen sich auf den Benefit eines einzelnen Chemotherapeutikums, ein multimodales Therapiekonzept zum Vergleich antikanzero gener Therapien liegt bislang nicht vor.

Unser Tiermodell beschäftigt sich erstmalig mit dem direkten Vergleich bislang noch nicht verwendeter Therapieformen versus dem alleinigen Tumordebulking.

Anhand folgender Punkte sollen die Ergebnisse dieser Promotionsarbeit diskutiert werden:

1. Ist ein Projekt mit multimodalen Therapieprinzipien im Rattenmodell durchführbar?
2. Wie hoch ist die Letalität der Versuchstiere in dem Zeitraum und ist sie mit der perioperativen Therapie assoziiert?
3. Ist das Auftreten von Aszites therapieabhängig?
4. Gibt es einen signifikanten Gewichtsunterschied der einzelnen Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Obduktion?
5. Gibt es einen signifikanten Unterschied der einzelnen Versuchsgruppen bezüglich des experimental Peritoneal Cancer Index-Scores (ePCI), der Tumormasse und der Tumorknotenanzahl zum Zeitpunkt der Obduktion?

3. Material und Methoden

3.1 Tiere und Tierhaltung

Für die Versuche werden 90 männliche, vier bis sechs Wochen alte Ratten der Rasse BD IX (Charles River, Sulzfeld, Deutschland), mit einem Aufnahmegewicht von etwa 200g verwendet.

Sie sind gemäß den Tierschutzgesetzbestimmungen unter Laborstandardbedingungen einem standardisierten 12 Stunden Hell–Dunkel-Zyklus ausgesetzt, und werden bei einer Raumtemperatur von 24°C mit einer Luftfeuchtigkeit von 50–60% gehalten. Den Tieren wird der freie Zugang zu Standard-Laborfutter sowie Wasser ad libitum gewährleistet und jeweils zu fünf in einem Käfig gehalten.

Einmal täglich erfolgt eine Gewichtskontrolle der Versuchstiere, um das Wachstum zu ermitteln.

Sechs Stunden vor der Operation werden die Tiere bei freiem Zugang von Wasser nüchtern belassen.

Die Anästhesie für die Operationen erfolgt intraperitoneal mittels einer körpfergewichtskorrelierten, Rompun® 2% (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland)(12mg/kg KG) / Ursotamin® (Serumwerk Bernburg AG, Deutschland)(80mg/kg KG) Narkose. Postoperative Schmerzen werden mit einer i.m.-Injektion von 0,5mg Tramal® (Grünenthal GmbH, Aachen, Deutschland) gelindert.

Nach 49 Tagen werden die Versuchstiere durch eine Kohlenstoffdioxidintoxikation getötet und obduziert.

Die experimentellen Protokolle sowie der Antrag an die Tierschutzkommission wurden von der Senatsverwaltung für Gesundheit der Stadt Berlin unter der Registriernummer Reg 0210/04 genehmigt.

3.2 Zelllinie

Für das Tumorzellmodell werden syngenetische Kolon-Karzinom-Zellen (DHD/K12/TRb) (European Collection of Cell Cultures, Salisbury, United Kingdom) verwendet. Die Zellsuspension wird in tiefgefrorenem Zustand geliefert.

Die Zellen werden in einem Nährmedium bestehend aus 250ml Dulbecco's MEM (Biochrom AG, Deutschland), 250ml Ham's F 10 (Biochrom AG), 5ml Glutamin, 5ml Penicillin/Streptomycin (10000U/ 10000µg/ml, Biochrom AG) und 50ml inaktiviertem Kälberserum FBS, Biochrom AG) kultiviert.

Zur Herstellung der gewünschten Tumorzellkonzentration erfolgt eine Passagierung mit 0,5% EDTA Trypsin (Trypsinierung) bei 37°C. Nach der anschließenden Neutralisation des Trypsins durch Zugabe von 10ml Vollmedium wird die Zellsuspension bei 1100U/min für 10 Minuten zentrifugiert und die Zellpellets in 10ml Vollmedium resuspendiert.

Die Zellzählung erfolgt in der Neubauer Zählkammer und die Vitalitätsprüfung mittels der Trypan-Blau-Methode. Dabei werden die Zellsuspension und das Trypan-Blau in einem Verhältnis von eins zu vier gemischt und unter dem Mikroskop ausgezählt. Entsprechend der Zellzahl erfolgt die Verdünnung der Zellsuspension mit Fertigmedium ohne inaktiviertes Kälberserum auf die definierte Menge von 2×10^5 Zellen. Die vorportionierten Eppendorfgefäße mit der jeweiligen Tumorzellmenge verbleiben bis zur Operation im Inkubator bei 37°C und 5% CO₂ und werden vor der Applikation jedes Mal aufgeschüttelt.

Die Werkbank läuft vor jedem Arbeitsprozess mindestens 20 Minuten warm und wird gemäß den Richtlinien desinfiziert, um steriles Arbeiten zu gewährleisten.

3.3 Fallzahlbestimmung

Für die in dieser Arbeit vorliegende Fallzahl wird folgende Hypothese geprüft. Hierbei ist der zu untersuchende Faktor die Nullhypothese (H_0) mit $\mu_1 = \mu_2$ gegen die Alternativhypothese (H_A) ($\mu_1 \neq \mu_2$).

Die Zielgröße μ definiert sich als Tumormasse in Gramm zum Ende der Versuchsreihe und stellt das Hauptzielkriterium der Untersuchung dar. Als Mittelwertgröße μ_1 wird aus empirisch ermittelten Daten und bereits gesammelten Erfahrungen vorausgegangener Analysen von einer Tumormasse von 4g nach Implantation in das Peritoneum und Verlaufskontrolle nach 21 Tagen ausgegangen. Die Tumormasse unter Therapie stellt μ_2 dar. Hier wird von $\mu_2 = 3g$ ausgegangen, sodass die Differenz von 1g zwischen μ_1 und μ_2 als Therapieerfolg gewertet wird. Die Standardabweichung ist bei $\sigma = 0,75g$ und in allen Gruppen gleich. In der Untersuchung wird der Fehler erster Art mit $\alpha = 0,05$ und der Fehler zweiter Art mit $\beta = 0,2$ angenommen, mit einer sich daraus ergebenden Power für den Test von 80%. Die angenommenen Mittelwerte und Fehler ergeben einen errechneten Effizienzkoeffizienten von $p_1 = P(X < Y) = 0,173$.

In der Regel kommt es bei tierexperimentellen Untersuchungen zu einer Nichtgleichverteilung der Daten, sodass die Fallzahl mit dem Mann-Whitney-U-Test (zweiseitig, parameterfrei) errechnet werden kann. Hier ergibt sich eine Fallzahl von 13 Tieren pro Gruppe, welche zur sicheren Durchführung der Versuch um jeweils 2 zusätzliche Tiere auf 15 pro Gruppe erweitert wird.

Die Fallzahlberechnung wurde unter Beratung von Fr. Dipl.-math. Siebert, Institut für Epidemiologie und Biostatistik Charité Campus Mitte erstellt.

3.4 Studiendesign

3.4.1 Zeitschema und Gruppeneinteilung

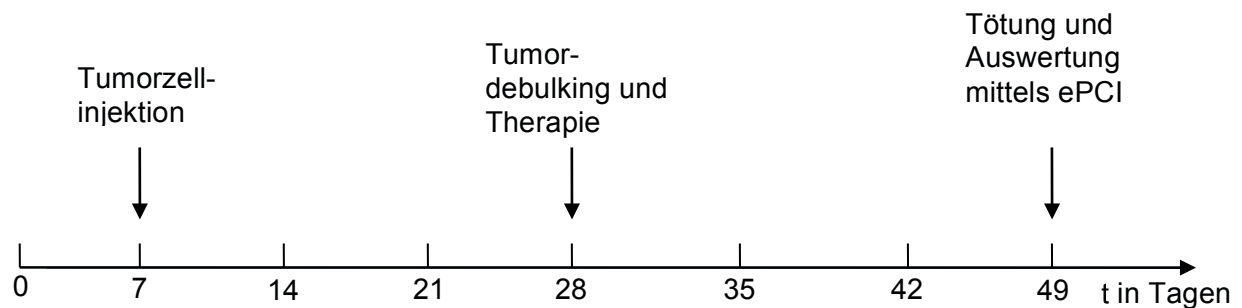


Abb. 3: Zeitschema der Versuchsreihe

Für die Darstellung und Durchführung des multimodalen Therapiekonzeptes werden die Versuchstiere in sechs Gruppen (n=15) aufgeteilt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse der Therapiegruppen drei und vier im Vergleich zu den Kontrollgruppen eins und zwei.

Die Bezeichnung der einzelnen Gruppen gestaltet sich folgendermaßen:

- Gruppe 1: Kontrollgruppe mit Tumorzellinjektion
- Gruppe 2: Tumorzellinjektion und Tumordebulking
- Gruppe 3: Tumorzellinjektion + Tumordebulking und Taurolidintherapie
- Gruppe 4: Tumorzellinjektion + Tumordebulking und Photodynamische Therapie
- Gruppe 5: Tumorzellinjektion + Tumordebulking und Mitomycin C - Therapie
- Gruppe 6: Tumorzellinjektion + Tumordebulking und Gemcitabintherapie

Nach einer einwöchigen Eingewöhnungsphase zur Akklimatisierung der Tiere erfolgt die Tumorzellinjektion. Drei Wochen nach dem ersten Eingriff wird nach Randomisierung der Tiere die Operation mit den folgenden unter 3.5 beschriebenen Therapien durchgeführt. Am 21. postoperativen Tag erfolgt die Tötung und Obduktion der Versuchstiere.

3.4.2 Operatives Vorgehen

Für den operativen Eingriff werden die Versuchstiere mittels einer körporgewichtskorrelierten Rompun® 2% (Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) (12mg/kg KG) / Ursotamin® (Serumwerk Bernburg AG, Deutschland) (80mg/kg KG) - Anästhesie narkotisiert.

Anschließend wird den Tieren der Bauch rasiert und die Haut mit Freka® - DERM gefärbt (Fresenius) steril abgewaschen. Die Lagerung auf dem Operationstisch erfolgt über einen selbst gebauten Fixateur auf dem Rücken.

3.4.2.1 Zellimplantation

Für die Zellinjektion wird ein medianer Bauchdeckenschnitt von ca. 2cm Länge durchgeführt und 2×10^5 Tumorzellen (DHD/K12/TRb) (European Collection of Cell Cultures, Salisbury, United Kingdom, siehe 3.2) im Bereich des rechten Oberbauches lateral als subperitoneale Quaddel appliziert.

Nach Tumorzellinjektion wird die Bauchdecke zweischichtig mit einer fortlaufenden Naht der Bauchwandmuskulatur (Faszie) mit Vicryl® 3/0 (Ethicon) und einer fortlaufenden Naht der Haut mit Vicryl-Rapid® 3/0 (Ethicon) verschlossen. Die Naht wird nochmalig mit Freka® - DERM gefärbt (Fresenius) desinfiziert und mit einem Sprühpflaster (Leukospray®, Beiersdorf) geschützt. Die narkotisierten Tiere werden postoperativ in einen separaten Käfig mit Wärmequelle gelegt und engmaschig überwacht.

3.4.2.2 Tumordebulking

21 Tage nach der in 3.4.2.1 beschriebenen Tumorzellinjektion werden die Versuchstiere für den jeweiligen Eingriff beliebig aus den Käfigen genommen um somit eine Randomisierung zu gewährleisten.

Es erfolgt eine erneute Narkotisierung (s. 3.4.2) des Versuchstieres mit anschließender Rasur und steriler Hautdesinfektion des Bauches. Die Bauchdecke wird durch einen medianen Schnitt von ca. 6cm Länge eröffnet, der Primärtumor aufgesucht und vermessen. Es folgt die gründliche Exploration des gesamten Bauchraumes. Mit Hilfe des ePCI-Scores (s. 3.6.3) wird die Ausdehnung der Peritonealkarzinose in den einzelnen Abdominalquadranten von zwei unabhängigen Untersuchern ermittelt und dokumentiert. Anschließend wird ein operatives Tumordebulking unter Verwendung von Lupenbrillen und Operationsmikroskop durchgeführt. Die Tumorsektion erfolgt mit einem Elektrokauter, um größere Blutungen zu verhindern. Dabei kann es zeitweise zu

der Eventeration der Dünndarmschlingen kommen, um die angestrebte makroskopische Tumorfreiheit zu erreichen. Die resezierte Tumormasse wird auf einer Präzisionswaage (BP 310S, Sartorius AG Göttingen, Deutschland) gewogen und dokumentiert.

Im Anschluss der operativen Tumorentfernung folgt die jeweilig randomisierte Therapie. Nach Abschluss des durchgeführten Eingriffs erfolgt ein zweischichtiger Wundverschluss mit einer fortlaufenden Naht der Bauchmuskeldecke mit Vicryl® 3/0 (Ethicon) und mit einer fortlaufenden Naht mit Vicryl-Rapid® 3/0 (Ethicon) der Bauchhautdecke. Um eine postoperative Wundinfektion zu vermeiden, wird die Wunde nochmalig mit Freka® - DERM gefärbt (Fresenius) desinfiziert und mit einem Sprühpflaster versorgt. Die Versuchstiere werden in einen separaten Käfig gelegt und auf postoperative Schmerzen und andere Verhaltensauffälligkeiten beobachtet.

3.4.2.3 Obduktion

42 Tage nach Tumorzellimplantation werden die Versuchstiere durch eine tiefe Kohlenstoffdioxid-Narkose schmerzlos getötet. Es folgt die Obduktion der Tiere in Rückenlage. Die Bauchdecke wird abermals durch eine mediane Laparotomie eröffnet, das gesamte Abdomen exploriert und die Anzahl der Tumorknoten in den einzelnen Abdominalquadranten von zwei unabhängigen Untersuchern ausgezählt und mittels ePCI (s. 3.6.3) dokumentiert. Die Tumorknoten werden entfernt und die Tumormasse bestimmt. Des Weiteren werden eventuelle Auffälligkeiten wie entstandener Aszites vermerkt.

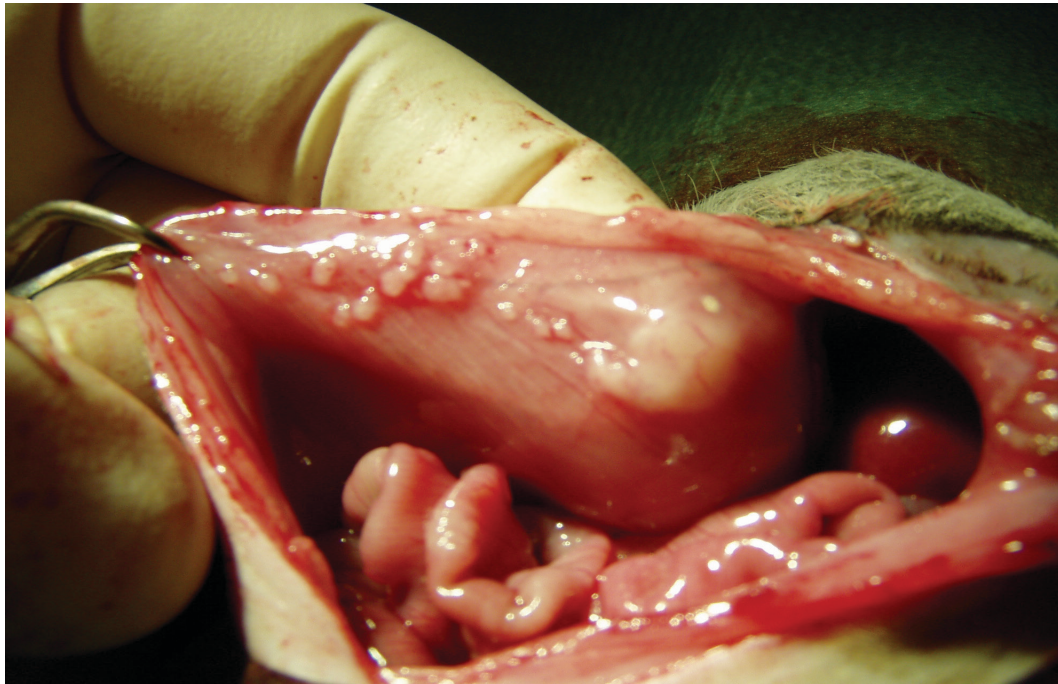


Abb.4: Peritonealkarzinose vor Tumordebulking

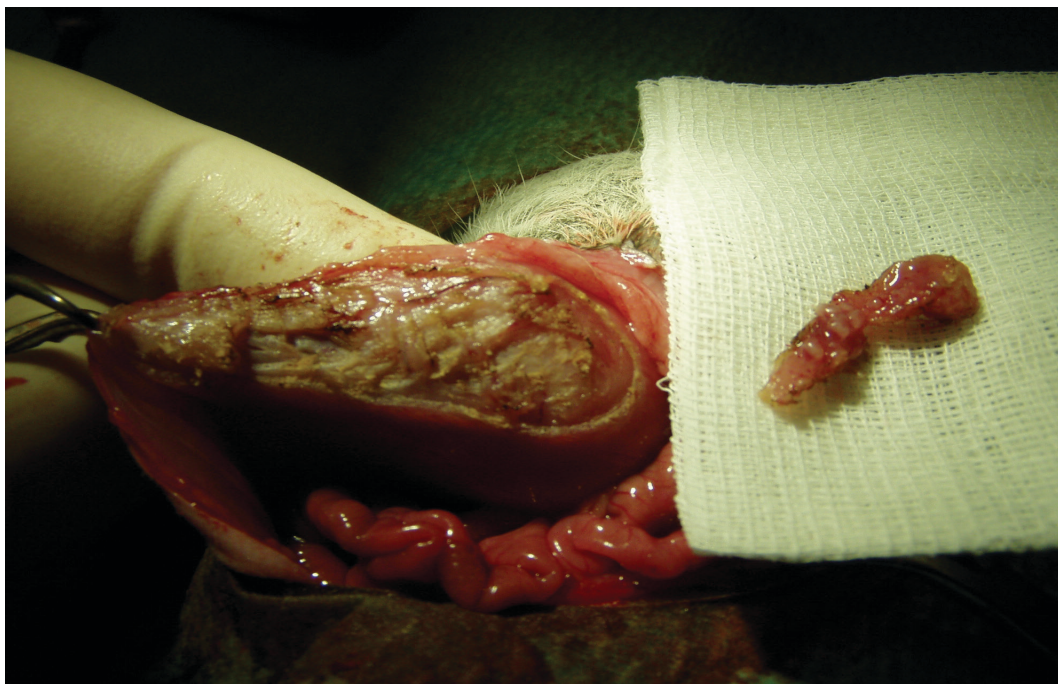


Abb.5: Peritonealkarzinose nach Tumordebulking

3.5 Behandlungsgruppen

3.5.1 Kontrollgruppe

Die Versuchstiere der Kontrollgruppe erhalten eine alleinige Tumorzellinjektion und dienen zum Vergleich der anderen Gruppen in Bezug auf Gewichtszunahme, Verhalten und eventuellem vorzeitigem Versterben.

3.5.2 Tumorzellimplantation und Tumordebulking

Eine weitere Gruppe besteht aus Tieren, welche eine Tumorzellinjektion erhalten sowie 21 Tage später ein Tumordebulking ohne anschließende Therapie. Sie werden am Operationstag beliebig aus dem Käfig der an diesem Tag zu operierenden Tiere randomisiert. Die Gruppe dient dem Vergleich der Reduktion der Tumormasse zu den Gruppen, welche eine intraoperative Therapie erhalten.

3.5.3 Taurolidin

Für die Taurolidin–Therapie wird 250ml 0,5% Taurolin® (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz) verwendet.

Für die intraabdominale Spülung werden zwei Drainagen in den Ober- und Unterbauch eingelegt. Über eine Roller-Pumpe wird die Taurolidinlösung bei einer isothermen Temperatur von 37°C über die kraniale Drainage in Umlauf gebracht. Die kaudale Drainage saugt die Lösung wieder ab, sodass die gesamte Bauchhöhle einem kontinuierlichen Fluss unterliegt. Die Dauer der Spülung beträgt 30 Minuten.

Nach Beendigung der Spülung erfolgt die Absaugung der gesamten Lösung, das Abdomen wird, wie unter 3.4.2.2 beschrieben, verschlossen und das Versuchstier postoperativ überwacht.

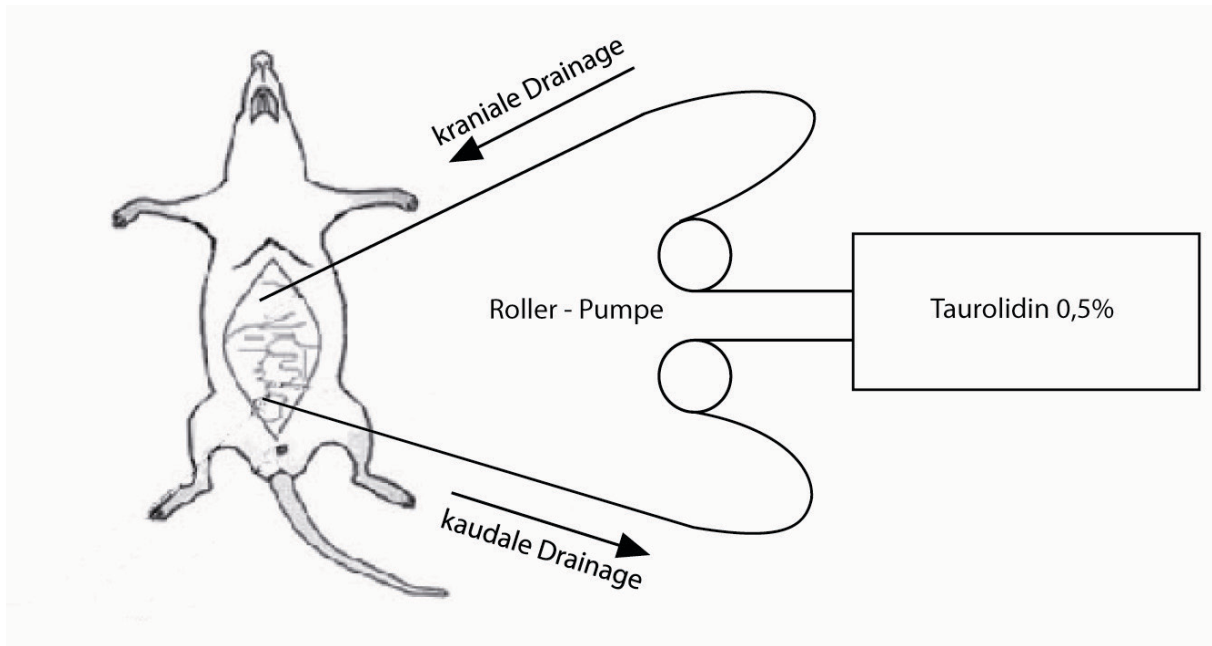


Abb. 6: Versuchsaufbauskizze der Taurolidinspülung



Abb.7: Versuchsaufbau der Taurolidinspülung



Abb.8: Intraperitoneale Spülung mit Taurolidin

3.5.4 Photodynamische Therapie

Zur Durchführung der photodynamischen Therapie wird am Morgen des Operationstages nach randomisiertem Verfahren einem Versuchstier sechs Stunden präoperativ unter kurzer Ätherinhalationsnarkose 100mg/kg KG des Photosensibilisator 5-ALA über die Vena dorsalis penis injiziert. Nach dem Tumorebulking wird das Tier in Rückenlage belassen und unter dem Stativ für die Therapie gelagert. Die Bauchdecke wird mittels Backhausklemmen in der dafür vorgesehenen Halteapparatur maximal aufgespannt.

Als Lichtquelle dient ein Dioden-Laser, Visulas 630 von Carl Zeiss, Jena mit einer Wellenlänge des Therapiestrahles von 630nm und einer maximalen Leistung von 3,0W. Durch den Aufsatz einer Mikrolensfaser, FDI-253, Medlight SA-Schweiz, wird eine gleichmäßige Applikation der Leistung im gesamten ausgeleuchteten Feld gewährleistet.

Da eine möglichst komplette Bestrahlung des Operationsfeldes wesentlich ist, wird gemäß der Länge des Laparotomieschnittes von 6cm ein Bestrahlungsfeld mit einem Durchmesser von 6cm angestrebt. Um bei jedem Versuchstier einen identischen Durchmesser zu erhalten, wird die Faser in ein Stativ gespannt. Nach dem Verstellen der Höhe des Stativs kann der Leuchtfelddurchmesser ausgemessen und die Faser fixiert werden. Bis zum Ende der Versuchsreihe bleibt die Faser fixiert im Stativ, so dass alle Tiere der PDT-Gruppe mit einem gleichen Beleuchtungsfeld bestrahlt werden. Zum Schutz vor Laserstrahlen tragen alle im Versuchslabor anwesenden Personen gemäß den Richtlinien Schutzbrillen.

Nach Lagerung des Versuchstieres wird die Abdominalhöhle mit einem Laserlicht der Wellenlänge von 630nm 2 x 10 Minuten mit einer Pause von 30 Sekunden bestrahlt [114].

Um die thermischen Schäden des Darmes und des Peritoneums möglichst gering zu halten, wird die kleinstmögliche Leistung von 100mW verwendet [115].

Die Leistungsdosis pro cm^2 beträgt in dem Zeitraum von 2 x 10 Minuten 4,243J. Für die Errechnung der Leistungsdosis ist die Ermittlung der Leistungsdichte notwendig.

Gegebene Daten:

- Bestrahlungsfelddurchmesser: 6cm
- Länge der Bestrahlung in Sekunden: $2 \times 600\text{s} = 1200\text{s}$
- Leistung: $100\text{mW} = 0,1\text{W}$

Leistungsdichte:

$$\begin{aligned} &= 0,1\text{W} / r^2 \times \pi \\ &= 0,1\text{W} / 9\text{cm}^2 \times 3,142 \\ &= 0,1\text{W} / 28,278\text{cm}^2 \\ &= 0,0035363\text{W} / \text{cm}^2 \\ &= 3,536 \times 10^{-3}\text{W} / \text{cm}^2 \end{aligned}$$

Leistungsdosis pro cm^2 :

$$\begin{aligned} &= 3,536 \times 10^{-3}\text{W} / \text{cm}^2 \times 1200\text{s} \\ &= 4,243\text{Ws} / \text{cm}^2 \\ &= 4,243\text{J} / \text{cm}^2 \end{aligned}$$

Die Zahlen werden auf drei Stellen hinter dem Komma gerundet.

Um einem Austrocknen der Bauchhöhle vorzubeugen, wird das Peritoneum und die Darmschlingen in regelmäßigen Zeitabständen mit 0,9% Natriumchloridlösung (Natriumchlorid – Infusionslösung 154, Berlin Chemie AG) befeuchtet.

Nach dem Therapieende erfolgt der zweischichtige Bauchdeckenverschluss wie unter 3.4.2.2 beschrieben. Die Versuchstiere werden in einem separaten Käfig postoperativ überwacht.

Aufgrund des physiologischen Vorkommens und Biosynthese von 5-ALA beschränkt sich die postinterventionelle Lichtempfindlichkeit auf acht bis 24 Stunden [94]. Die Tiere werden aus diesem Grund für 24 Stunden nach Versuchsende unter abgedunkelten Lichtverhältnissen zur Vermeidung des Lichtbleichungeffektes und Phototoxizität gehalten.

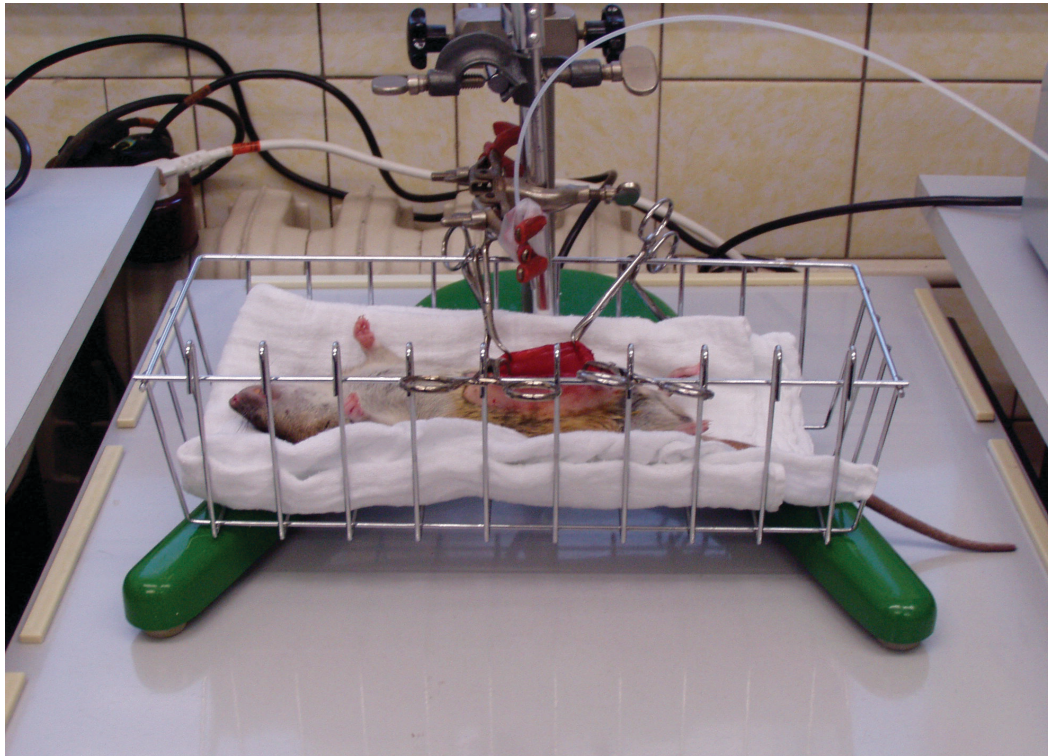


Abb.9: Versuchsaufbau der photodynamischen Therapie 1



Abb.10: Versuchsaufbau der photodynamischen Therapie 2

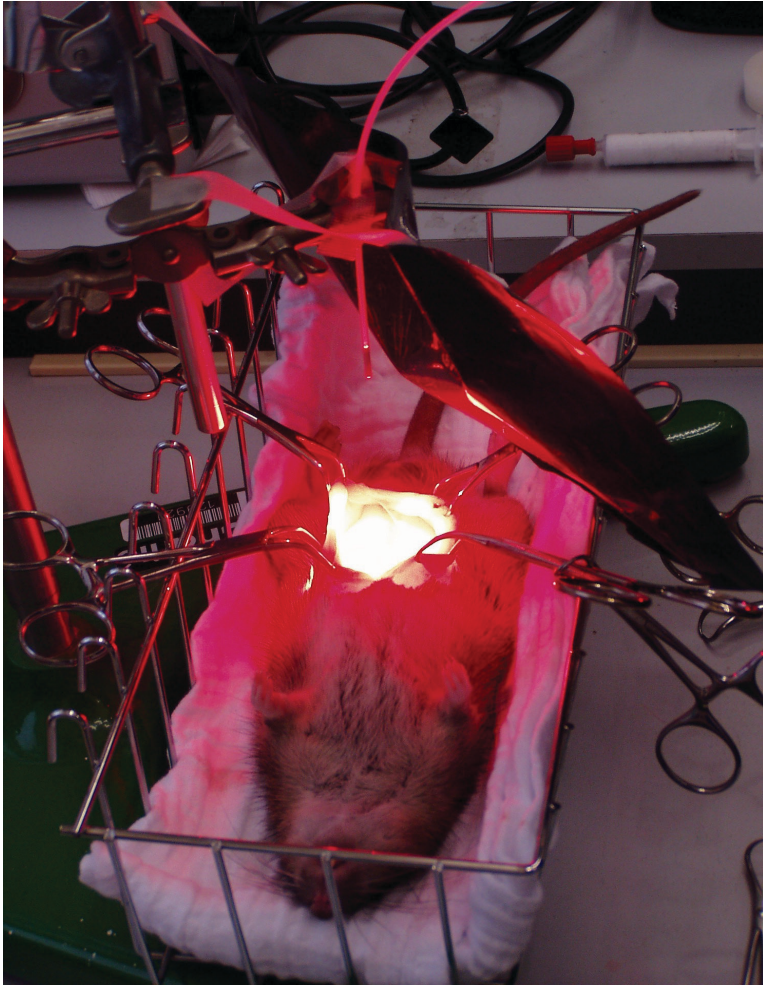


Abb.11: Intraoperative photodynamische Therapie

3.6 Dokumentation

3.6.1 Tierdokumentation

Jedes Versuchstier wird 21 Tage nach der Tumorzellimplantation in die jeweilige Versuchsgruppe randomisiert und mit einer Stanze im Ohr markiert. In einem Protokoll, welches für jedes Tier erstellt wird, werden sowohl das Ankunfts-gewicht sowie fortlaufende Gewichtskontrollen zu festgelegten Zeitpunkten dokumentiert, als auch die intraabdominalen Tumorknotenverteilungen, die Tumormasse, und die randomisierte Therapie am Tag der Operation und der Obduktion.

3.6.2 Intraabdominales Tumorgewicht

Eine erste exakte Bestimmung der intraabdominalen Tumormasse erfolgt zum Zeitpunkt der Operation 21 Tage nach Tumorzellimplantation. Die resezierte Tumormasse wird auf einer Präzisionswaage (BP 310S, Sartorius AG Göttingen) gewogen und dokumentiert. Weitere 21 Tage später erfolgt bei Obduktion des jeweiligen Versuchstieres eine erneute Resektion der Tumorknoten. Auch diese Tumormasse wurde präzise gewogen, dokumentiert und in 4% Formaldehyd-Lösung (Herbeta-Arzneimittel, Berlin) aufbewahrt.

3.6.3 Intraabdominale Tumorknotenverteilung

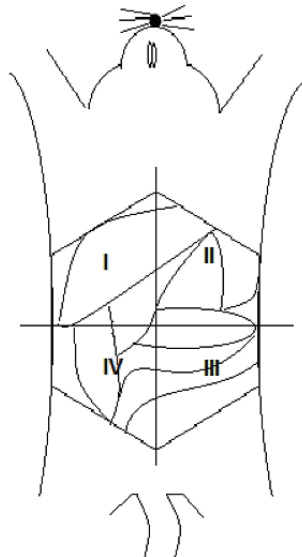
Eine Objektivierung der intraabdominalen Tumorknoten wird zum einen durch die Tumorknotenanzahl, zum anderen durch die Erstellung eines von unserer Arbeitsgruppe adaptierten experimentellen Peritoneal Cancer Index (ePCI) nach Steller EP. et al erreicht [116]. Für die Auswertung wird die Bauchhöhle in vier Quadranten unterteilt. Hier wird im rechten Oberbauch begonnen und im Uhrzeigersinn jeder einzelne Quadrant evaluiert (s. Tabelle 1).

	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	Score 5
Tumorgröße in cm	Kein Tumor	0 - 0,5	0,5 – 1,0	1,0 – 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0

Tabelle 1: ePCI nach Steller, E.P. et al. [116]

Die Summe der einzelnen Quadranten ergibt den ePCI, welcher sorgsam für jedes Versuchstier dokumentiert wird. Der maximal zu erreichende ePCI beträgt 20, ein ePCI von 0 stellt keinen makroskopisch nachweisbaren Tumor dar.

Für die Auszählung der Tumorknoten wird das Abdomen abermals in vier Quadranten unterteilt und die Metastasen vor Resektion präzise gezählt und dokumentiert.



	ePCI – Score		Tumorknotenanzahl	
	1	2	1	2
Untersucher				
Quadrant I	—	—	—	—
Quadrant II	—	—	—	—
Quadrant III	—	—	—	—
Quadrant IV	—	—	—	—
Gesamt	—	—	—	—

Abb. 12: Skizze zur Erhebung des ePCI-Scores und der Tumorknotenanzahl

3.7 Statistik

Die Daten der deskriptiven Statistik werden im Median, Minimum und Maximum angegeben. Die Berechnungen wurden mit SPSS-Software 16.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) durchgeführt.

Aufgrund der niedrigen Fallzahl kam es zu keiner Normalverteilung der Daten. Diese wurden daher mit nichtparametrischen Tests analysiert. Mit einem Kruskal-Wallis-Test für k unabhängige Stichproben wurde überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Zur Überprüfung des direkten Vergleichs zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wird als statistisch signifikant interpretiert.

Die Grafiken sind mittels Box-Whisker-Plots, Balkendiagrammen, Lineardiagrammen und Häufigkeitsverteilungen dargestellt.

Die Literaturrecherche erfolgte mit Pubmed.

4. Ergebnisse

4.1 Gruppen

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden alle sechs Gruppen mit jeweils n=15 verwandt (s. 3.4.1). Aufgrund des Schwerpunktes dieser Arbeit soll nur näher auf vier der sechs Gruppen eingegangen werden.

Gruppe 1: Kontrollgruppe mit Tumorzellinjektion

Gruppe 2: Tumorzellinjektion und Tumordebulking

Gruppe 3: Tumorzellinjektion + Tumordebulking und Taurolidintherapie

Gruppe 4: Tumorzellinjektion + Tumordebulking und photodynamische Therapie

4.2 Tumorinduktionsindex

Bei 88 Tieren konnte Tumor nach Implantation nachgewiesen werden (98%). Die zwei Tiere, bei denen kein makroskopisch sichtbarer Tumor induziert wurde, wurden ihren randomisierten Gruppen nach behandelt.

4.3 Letalität

Insgesamt starben sieben Tiere (Mortalität 7,8%) vor der Obduktion. Todesursache war die Narkose (n=1), postoperative Blutung (n=2), postoperative mesenteriale Ischämie (n=2) und Ileus (n=2).

Insgesamt konnten die Prozeduren an 83 Tieren (92,2%) durchgeführt werden.

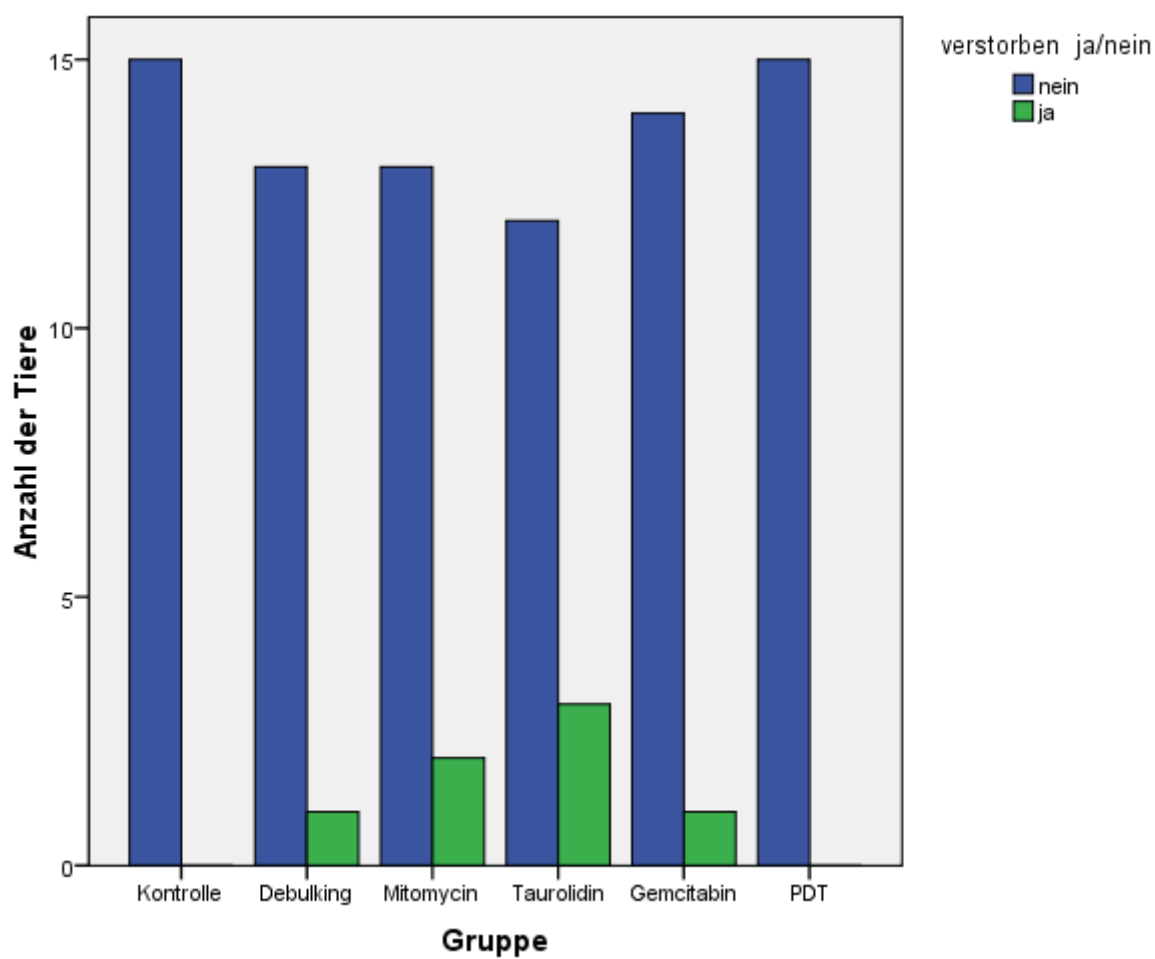


Abb. 13: Letalität über alle Gruppen

	Anzahl der verstorbenen Tiere
Kontrolle	0
Debulking	1
Mitomycin C	2
Taurolidin	3
Gemcitabin	1
PDT	0

Tabelle 2: Anzahl der verstorbenen Tiere

4.4 Aszites

4.4.1 Aszites zur Operation

Innerhalb der Debulking-Gruppe wies kein Versuchstier Aszites auf (0%), in der Taurolidin-Gruppe 20% und in der PDT-Gruppe 0%.

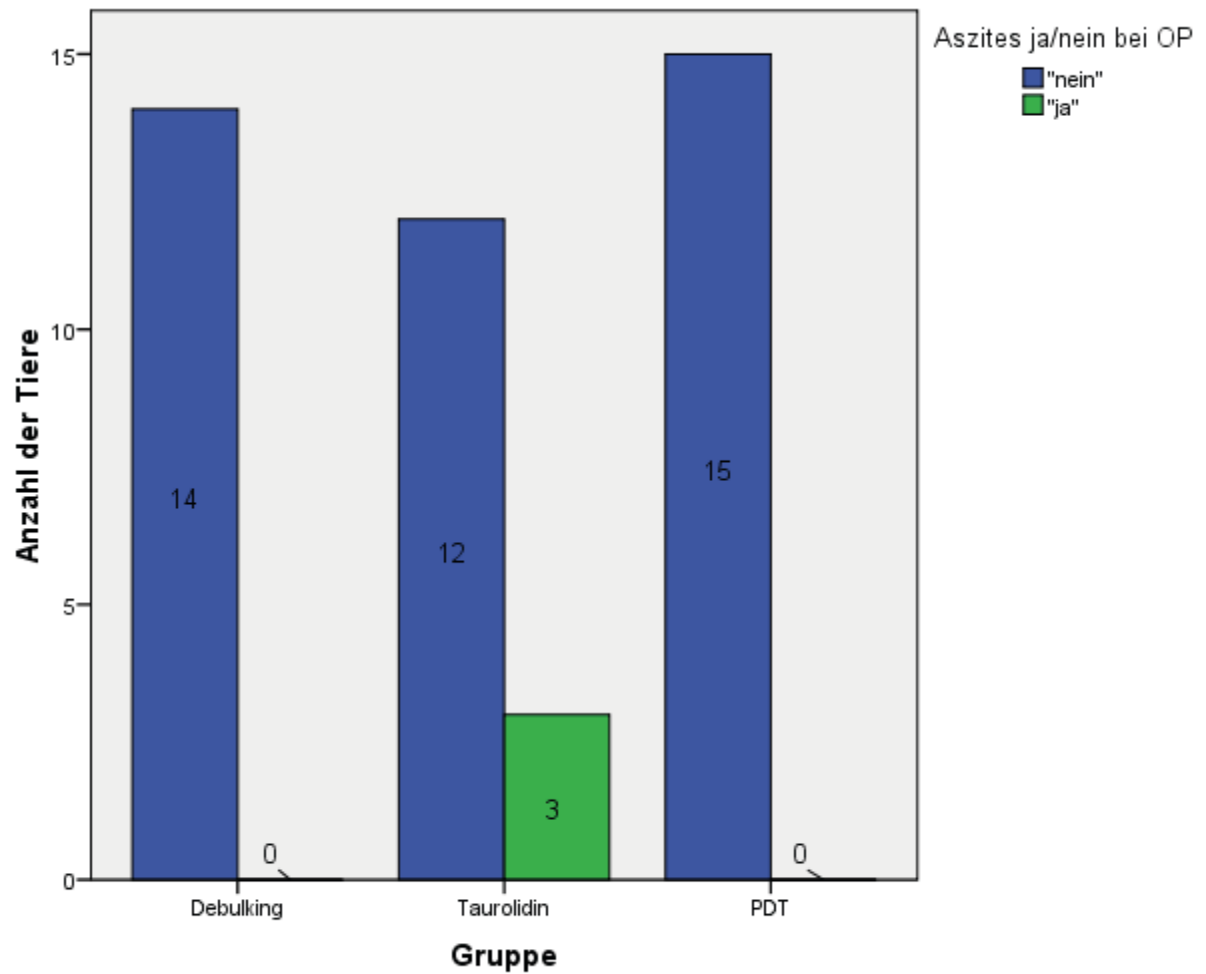


Abb. 14: Aufkommen von Aszites der einzelnen Gruppen bei der Operation

4.4.2 Aszites zur Obduktion

Innerhalb der Kontroll-Gruppe wiesen 60% der Versuchstiere bei Obduktion Aszites auf, in der Debulking-Gruppe 57,1% in der Taurolidin-Gruppe 25% und in der PDT-Gruppe 40%.

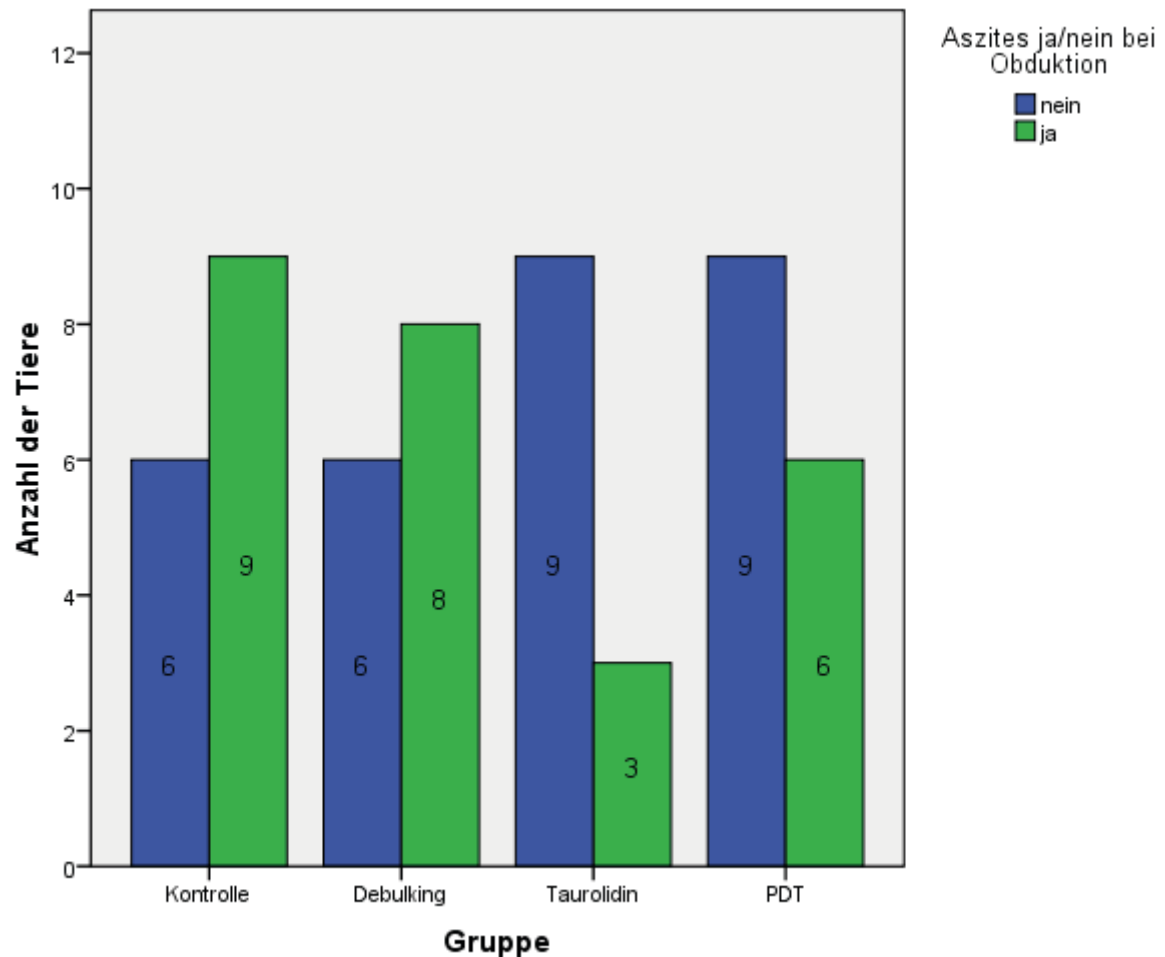


Abb. 15: Aufkommen von Aszites der einzelnen Gruppen bei Obduktion

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in dem Aufkommen von Aszites bei Obduktion zwischen den einzelnen Gruppen (p in allen Gruppen $> 0,05$, Post-Hoc-Test, Konfidenzintervall 95%).

4.5 Gewichtsverlauf

Zur Präsentation des Gewichtsverlaufs wird ein Lineardiagramm mit den Mittelwerten über alle Gruppen verwendet.

Die Y-Achse repräsentiert das Körpergewicht in g, die X-Achse wird als Zeitachse (s. Tabelle Nr. 3) verwendet.

4.5.1 Gewichtsverlauf aller Gruppen

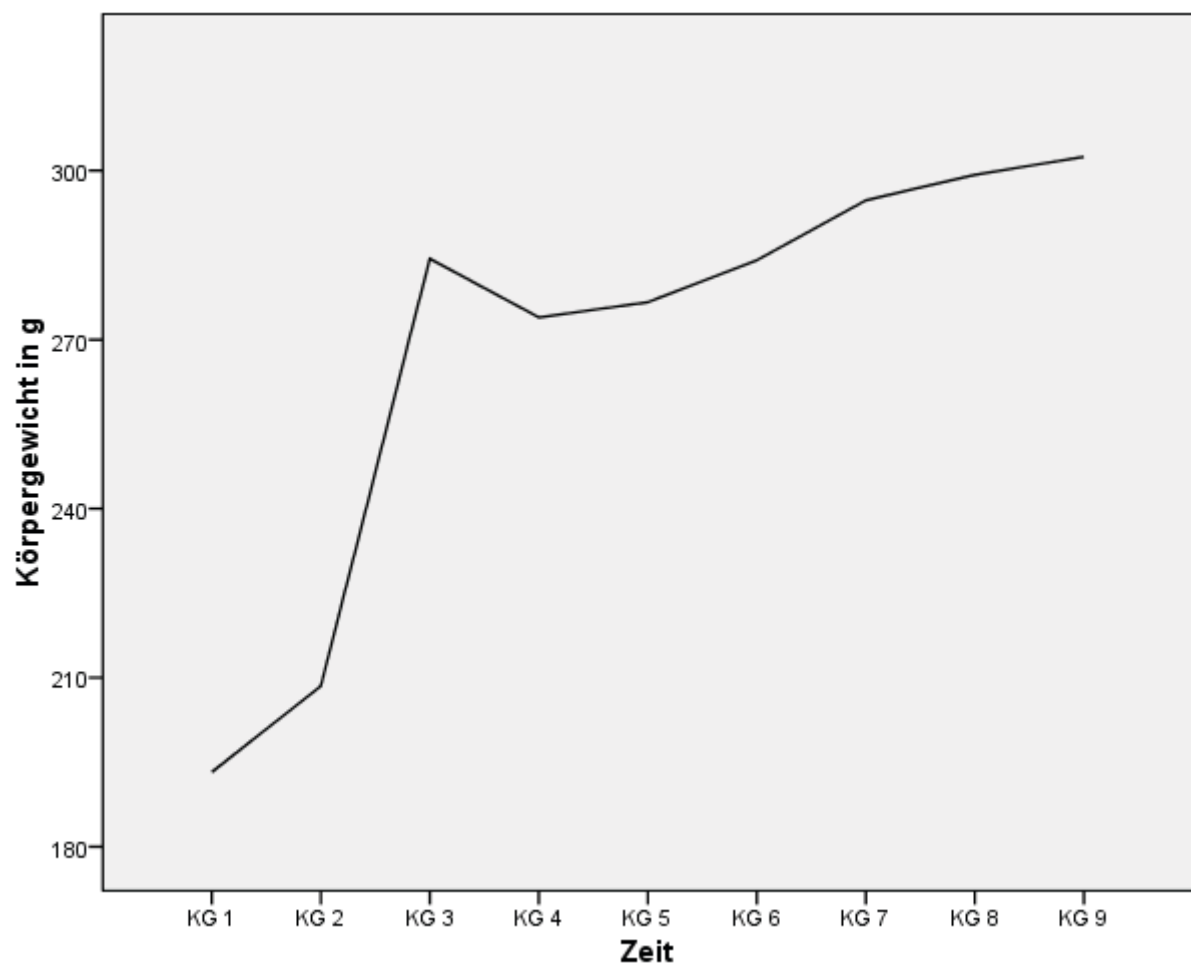


Abb. 16: Gewichtskurve aller Gruppen vom Einstellungsdatum bis zur Obduktion, Wiedergabe der Mittelwerte, Konfidenzintervall über alle Gruppen 95%

Der Mittelwert des Körpergewichtes bei Implantation über alle Gruppen betrug 209,07g bei Implantation mit folgend einer Gewichtszunahme im Mittel von 285,76g am OP-Datum. Des Weiteren war eine Gewichtsabnahme zwei Tage nach der Operation auf 274,07g sowie einem Obduktionsgewicht im Durchschnitt von 302,45g zu verzeichnen.

KG 1	Körpergewicht bei Einstellungsdatum
KG 2	Körpergewicht bei Implantationsdatum
KG 3	Körpergewicht vor Operation
KG 4	Körpergewicht 2. postoperativer Tag
KG 5	Körpergewicht 6. postoperativer Tag
KG 6	Körpergewicht 10. postoperativer Tag
KG 7	Körpergewicht 14. postoperativer Tag
KG 8	Körpergewicht 18. postoperativer Tag
KG 9	Körpergewicht vor Obduktion

Tabelle 3: X-Achse der Gewichtskurven

4.5.2 Deskriptive Statistiken der Gewichte der einzelnen Gruppen

	Median	Minimum	Maximum
Implantations-Datum	194,00	158	229
OP-Datum	278,00	235	318
2. postop. Tag	284,00	212	315
Obduktion	315,00	210	356

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Gewichte in g der Kontroll-Gruppe

	Median	Minimum	Maximum
Implantations-Datum	208,00	146	240
OP-Datum	288,50	227	309
2. postop. Tag	273,50	214	298
Obduktion	310,00	212	341

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Gewichte in g der Debulking-Gruppe

	Median	Minimum	Maximum
Implantations-Datum	210,00	187	245
OP-Datum	282,00	259	312
2. postop. Tag	268,00	242	300
Obduktion	301,50	236	350

Tabelle 6: Deskriptive Statistik der Gewichte in g der Taurolidin-Gruppe

	Median	Minimum	Maximum
Implantations-Datum	232,00	203	263
OP-Datum	302,00	247	328
2. postop. Tag	287,00	230	324
Obduktion	316,00	217	370

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der Gewichte in g der PDT-Gruppe

4.5.3 Körpergewichte über alle Gruppen bei Obduktion

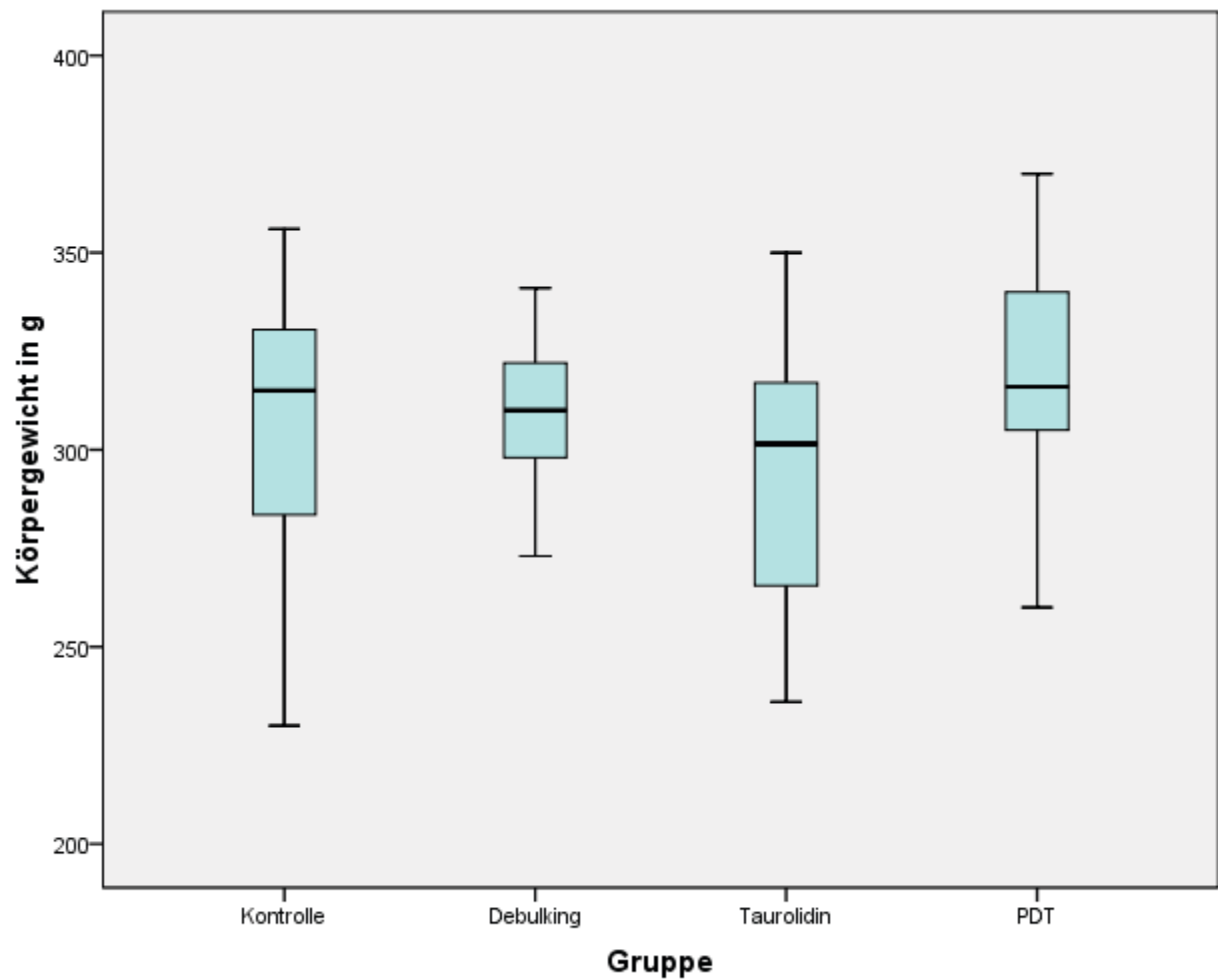


Abb. 17: Körpergewichte bei Obduktion, Konfidenzintervall über alle Gruppen 95%

In der multimodalen Therapie ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Körpergewichtes bei Obduktion zwischen den Gruppen ($p=0,704$).

4.6 Tumorknotenanzahl und ePCI-Score in Abhängigkeit des Resektionsstatus

Zum Zeitpunkt der Operation konnten 37 Tiere (50%) R0 reseziert werden, weitere 37 Tiere (50%) verblieben mit makroskopisch sichtbarem Tumor (R2).

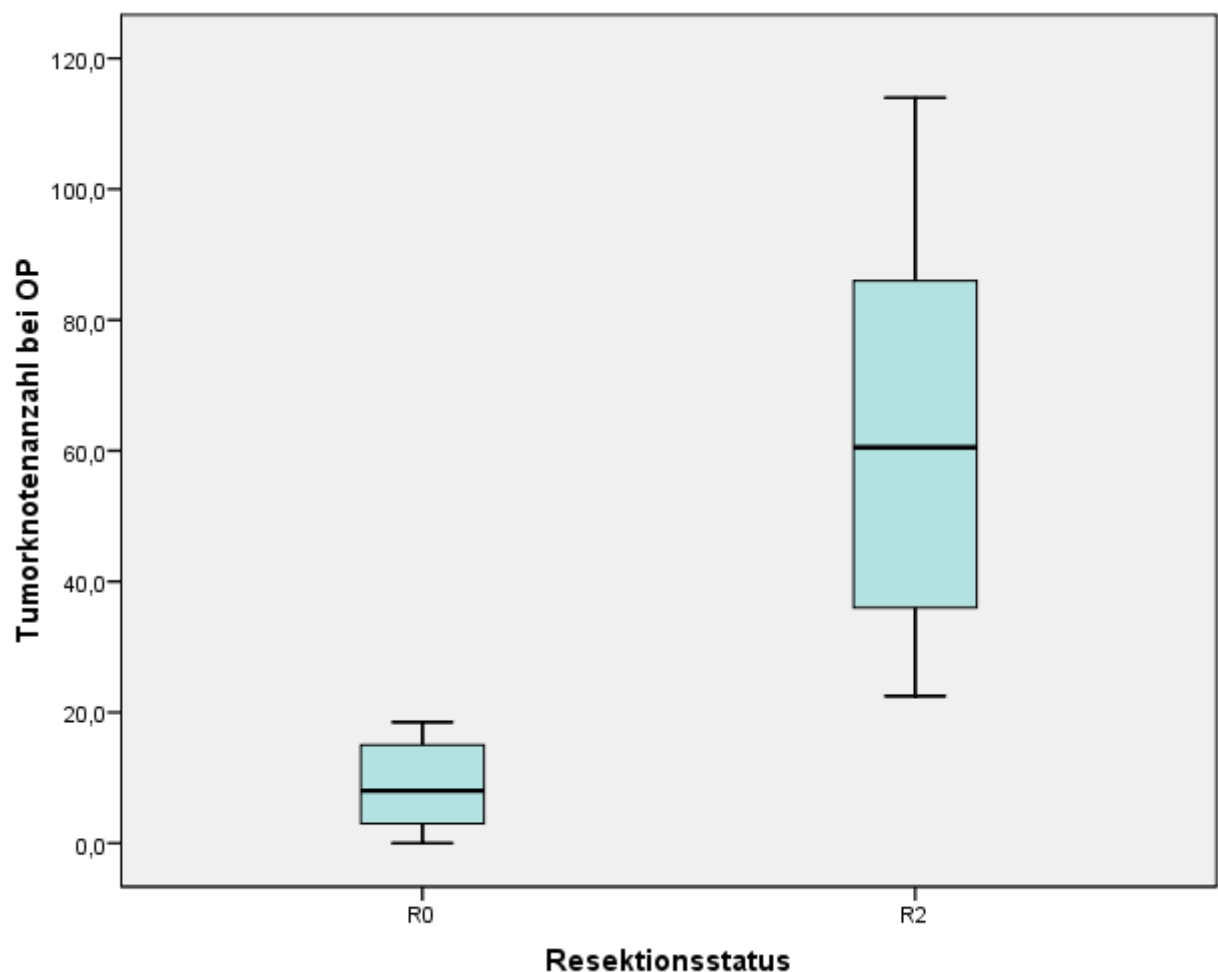


Abb. 18: Tumorknotenanzahl bei OP in Abhängigkeit des Resektionsstatus, Konfidenzintervall über alle Gruppen 95%

Die Gesamttumorknotenanzahl zum Zeitpunkt der Operation über alle Gruppen betrug im Mittelwert 37,01 (0,00-114,00).

Die Tumorknotenanzahl der R0-resezierten Tiere lag im Median bei 8,00 (0,00-64,00), die Anzahl der Tumorknoten der R2-resezierten Tiere lag im Mittelwert bei 60,50 (22,50-114,00). Daraus ergibt sich eine statistische Signifikanz von $p < 0,001$.

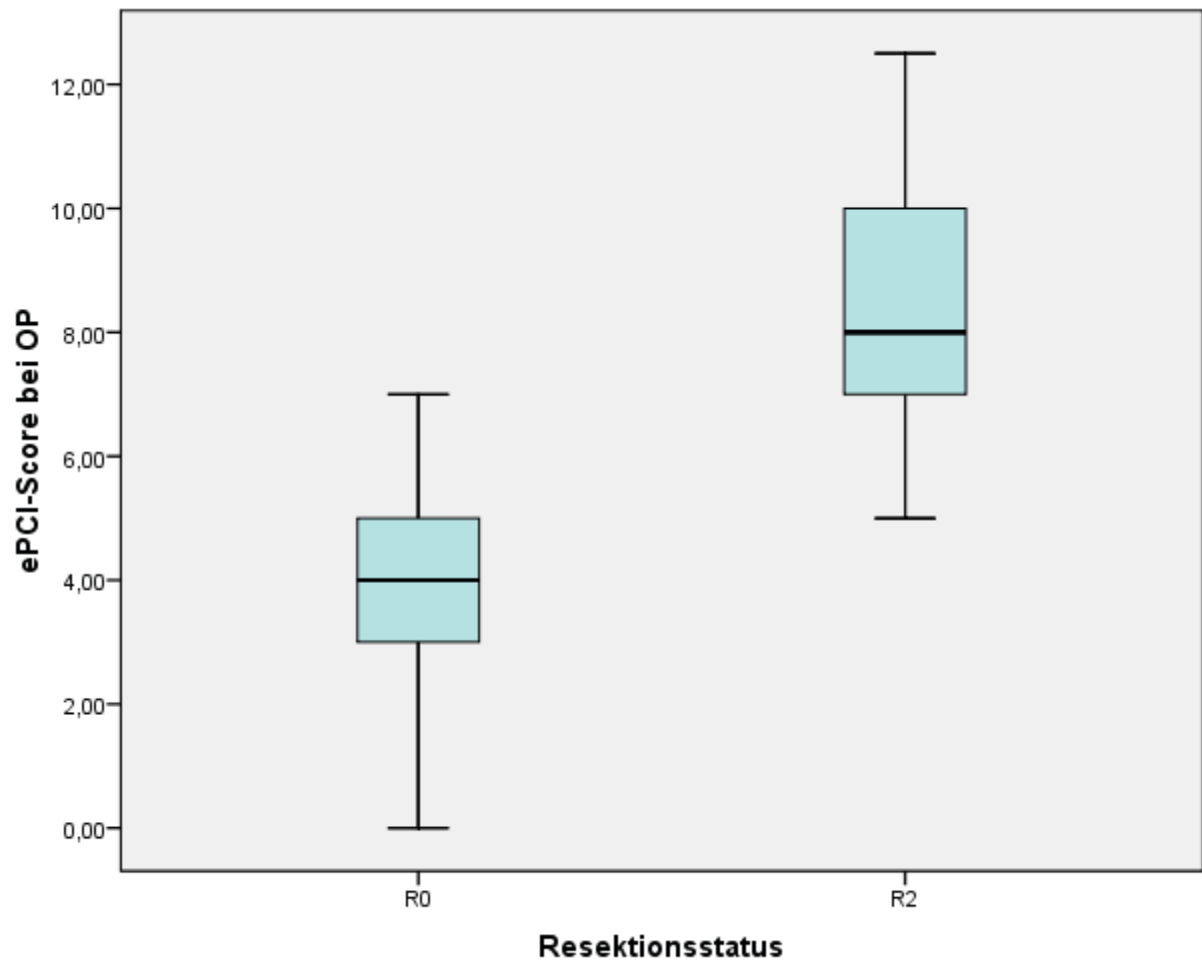


Abb. 19: ePCI-Score bei OP in Abhängigkeit des Resektionsstatus, Konfidenzintervall über alle Gruppen 95%

Der ePCI-Score über alle Gruppen zur Operation lag im Mittelwert bei 5,99 (0,00-12,5). Der ePCI der Versuchstiere, welche nach der Operation keinen makroskopisch sichtbaren Tumor mehr aufwiesen, lag im Median bei 4,00 (0,00-7,00), der ePCI der Tiere, welche R2 reseziert wurden, lag im Median bei 8,00 (5,00-12,50). Auch hier ergibt sich eine statistische Signifikanz von $p < 0,001$.

4.7 ePCI – Score bei Obduktion

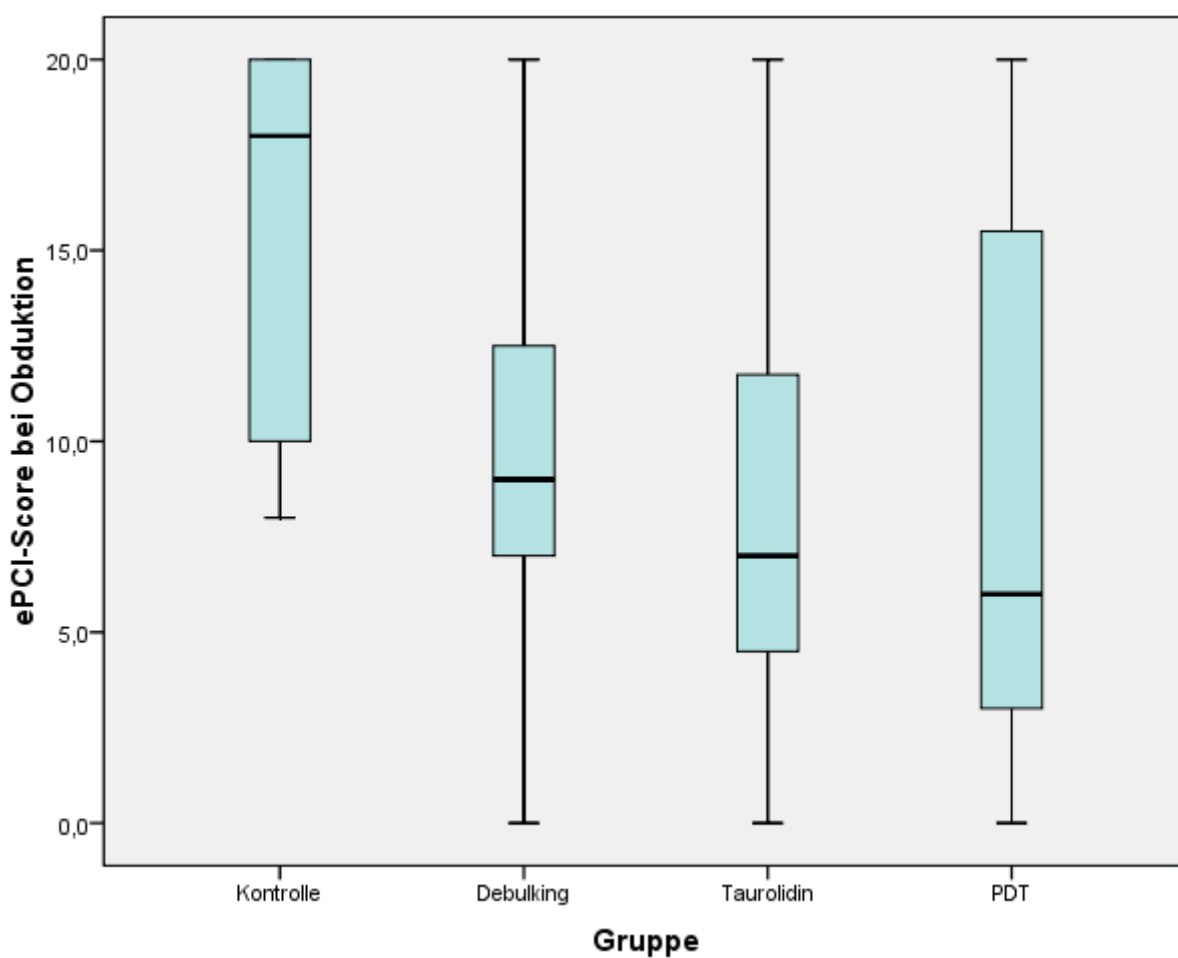


Abb. 20: Der ePCI-Score bei Obduktion, Konfidenzintervall über alle Gruppen 95%

	Median	Minimum	Maximum
Kontrolle	18,000	8,0	20,0
Debulking	9,000	0,0	20,0
Taurolidin	7,000	0,0	20,0
PDT	6,000	0,0	20,0

Tabelle 8: Deskriptive Statistik Tabelle ePCI-Score bei Obduktion

Insgesamt betrug der Mittelwert des ePCI-Scores über alle Gruppen 9,5 (0,00-20,00), wobei er in der Kontrollgruppe 15,2, in der Debulking-Gruppe 10,2, in der Taurolidin-Gruppe 8,4 und in der PDT-Gruppe 8,9 betrug.

In der multimodalen Therapie ergab sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich des ePCI-Scores bei Obduktion zwischen den Gruppen ($p=0,003$).

In einem direkten Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Kontrollgruppe. Hier ergab sich im Vergleich mit der Debulking-Gruppe $p=0,022$, mit der Taurolidin-Gruppe $p=0,004$ und in der PDT-Gruppe $p=0,016$.

Der Vergleich der Debulking-Gruppe zeigte weder mit der Taurolidin-Gruppe ($p=0,244$), noch mit der PDT-Gruppe ($p=0,430$) eine Signifikanz.

Auch die Taurolidin-Gruppe zu der PDT-Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,941$).

4.8 Tumormasse bei Obduktion

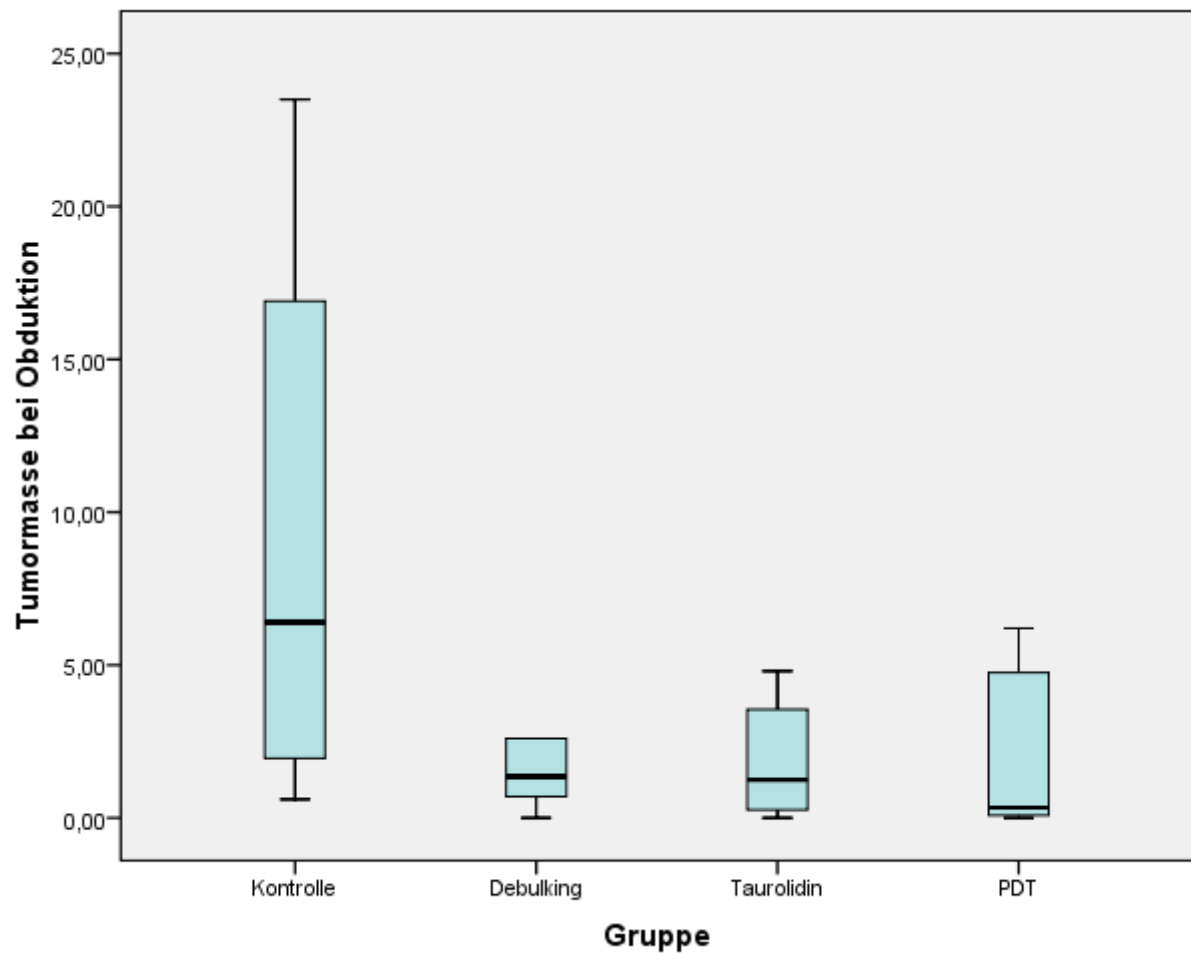


Abb. 21: Tumormasse bei Obduktion, Konfidenzintervall über alle Gruppen 95%

	Median	Minimum	Maximum
Kontrolle	6,4000	0,61	23,50
Debulking	1,3500	0,00	21,50
Taurolidin	1,2500	0,00	15,40
PDT	0,3400	0,00	20,00

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Tumormasse in g bei Obduktion

Insgesamt betrug der Mittelwert der Tumormassen bei Obduktion über alle Gruppen 4,50g (0,00 – 23,50), wobei er in der Kontrollgruppe 9,23g, in der Debulking-Gruppe 4,73g, in der Taurolidin-Gruppe 3,23g und in der PDT-Gruppe 3,87g betrug.

In der multimodalen Therapie ergab sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumormasse bei Obduktion zwischen den Gruppen ($p=0,015$).

In einem direkten Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Kontrollgruppe. Hier ergab sich im Vergleich mit der Debulking-Gruppe $p=0,045$, mit der Taurolidin-Gruppe $p=0,012$ und in der PDT-Gruppe $p=0,013$.

Der Vergleich der Debulking-Gruppe zeigte weder mit der Taurolidin-Gruppe ($p=0,571$), noch mit der PDT-Gruppe ($p=0,275$) eine Signifikanz.

Auch die Taurolidin-Gruppe zu der PDT-Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,643$).

4.9 Tumorknotenanzahl bei Obduktion

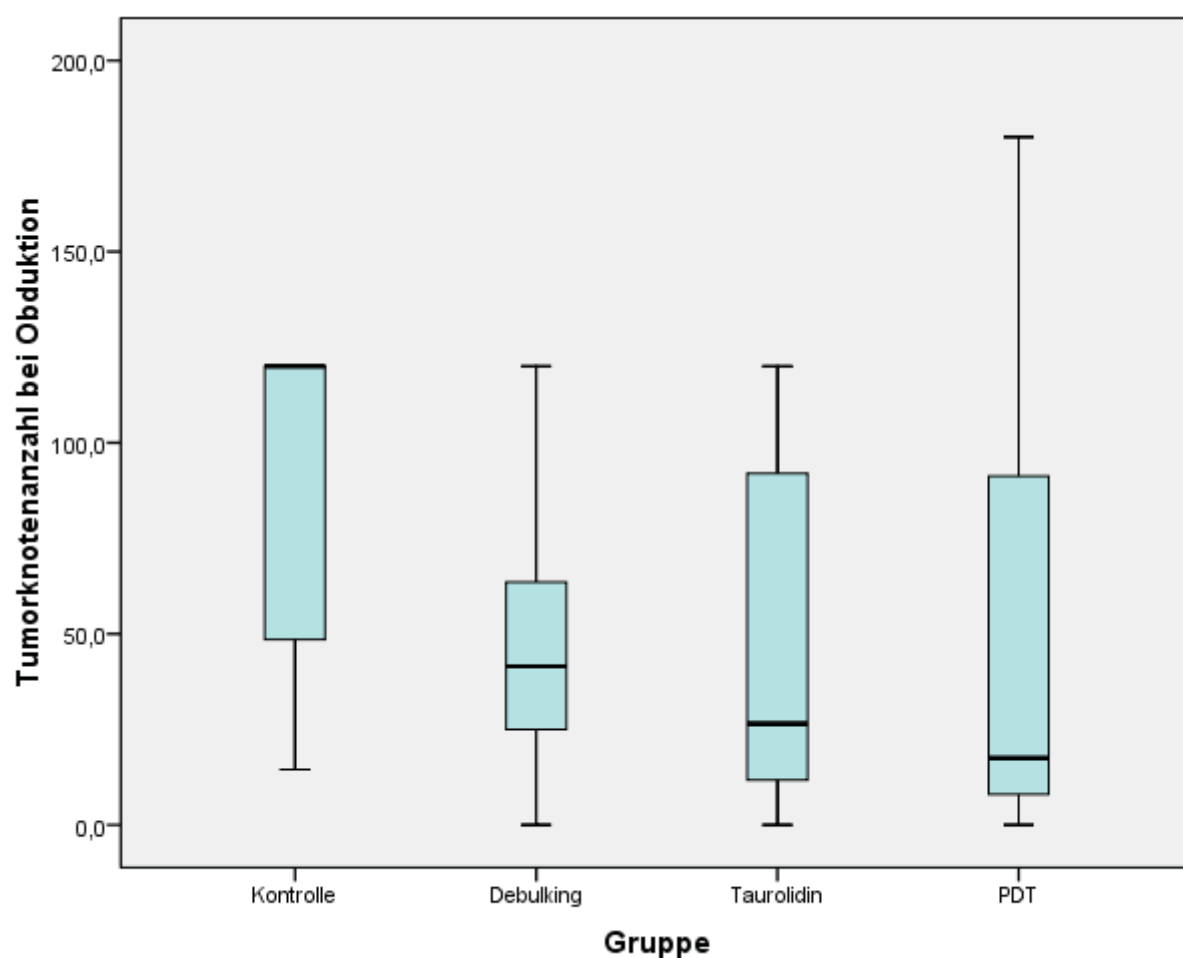


Abb. 22: Tumorknotenanzahl bei Obduktion, Konfidenzintervall bei 95%

	Median	Minimum	Maximum
Kontrolle	120,000	14,5	120,0
Debulking	41,500	0,0	120,0
Taurolidin	26,500	0,0	120,0
PDT	17,500	0,0	180,0

Tabelle 10: Deskriptive Statistik der Tumorknotenanzahl bei Obduktion

Insgesamt betrug der Mittelwert der Tumorknotenanzahl bei Obduktion über alle Gruppen 52,55 (0,0 – 180,0), wobei er in der Kontrollgruppe 83,37, in der Debulking-Gruppe 52,00, in der Taurolidin-Gruppe 46,58 und in der PDT-Gruppe 48,77 betrug.

In der multimodalen Therapie ergab sich zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumormasse bei Obduktion zwischen den Gruppen ($p=0,021$).

In einem direkten Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander mit dem Mann-Whitney-U-Test zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Kontrollgruppe in Vergleich mit der Taurolidin-Gruppe ($p=0,043$) und der PDT-Gruppe ($p=0,020$). Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Debulking-Gruppe ergab sich nicht ($p=0,073$).

Der Vergleich der Debulking-Gruppe zeigte weder mit der Taurolidin-Gruppe ($p=0,393$), noch mit der PDT-Gruppe ($p=0,325$) eine Signifikanz.

Auch die Taurolidin-Gruppe zu der PDT-Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,751$).

5. Diskussion

In den vergangenen Jahren wurden viele Fortschritte in der Behandlung der Peritonealkarzinose erreicht, bislang jedoch ist diese Diagnose trotz ergänzender intraoperativer Chemotherapie noch immer mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität verbunden [30]. Die Auswahlkriterien, nach welchen die betroffenen Patienten entsprechenden Therapieregimen zugeführt werden, sind bis heute aufgrund unterschiedlicher Ansätze noch nicht endgültig definiert [117].

In den bisher erfolgten Studien hat sich gezeigt, dass neben einer möglichst vollständigen Resektion des Tumors eine lokal angewandte, hypertherme intraoperative peritoneale Chemotherapie die Überlebenszeit der Patienten verbessern kann [35]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich diese Erfolge auf Peritonealkarzinosen kolorektalen Ursprungs beziehen. Chua et al. konnte zeigen, dass Patienten bestimmter anderer Tumorentitäten keinen Nutzen im Sinne einer verlängerten Überlebenszeit von dieser Therapie hatten [118].

Obwohl im klinischen Alltag zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC angewendet wird, und die wachsende Bedeutung derselbigen nicht zu bestreiten ist, gibt es bisher nur wenige Tiermodelle bezüglich dessen in der aktuellen Literatur [35, 63-66, 119-122]. Zeitgleich zu dem vorliegenden Projekt wurden von einigen Arbeitsgruppen tierexperimentelle Studien begonnen [64-66].

Aufgrund der raren experimentellen Studienlage galt es in der vorliegenden Arbeit zunächst, die Durchführbarkeit des Unterfangens zu beweisen. In einem weiteren Ansatz sollten neue, multimodale Therapiemodelle nicht nur miteinander, sondern auch mit bereits bestehenden klinischen Studien verglichen werden [119]. Das Ziel dieses Projektes stellt die Basis für weitere innovative Entwicklungen einer potentiellen Therapiealternative der Peritonealkarzinose dar.

5.1 Therapieergebnisse - Perioperative Parameter

Für die Studie verwendeten wir männliche BD IX-Ratten und applizierten syngenetische Kolonkarzinomzellen. Die künstliche Erzeugung einer Peritonealkarzinose im Kleintiermodell ist ein bekanntes und schon in anderen tierexperimentellen Projekten angewendetes Verfahren [63, 123]. Der Tumorinduktionsindex unserer Studie betrug 98%, und unterscheidet sich somit von Pelz et al. [63], welcher eine 100%ige Tumorinduktion aufwies und Los et al. [124], welcher bei 80% lag. Obwohl jede Zellkultur auf ihre Vitalität geprüft wurde, mag sich die Differenz in einer fehlerhaften Aufbereitung oder Applikation erklären.

Bei der Durchführung des Projektes profitierten wir von bereits gesammelten Erfahrungen im Bereich der induzierten Peritonealkarzinose im Rattenmodell [88, 125].

Die perioperative Letalität über alle Gruppen betrug 7,8% (n=7) und war nicht mit der additiven intraoperativen Therapie assoziiert. Todesursächlich waren anästhesiologische Komplikationen (n=1), postoperative Blutungen (n=2), postoperative mesenteriale Ischämie (n=2) und Ileus (n=2). Aufgrund fehlender Vergleichsmöglichkeit mit anderen tierexperimentell publizierten Daten nehmen wir zunächst an, dass sich das Letalitäts- Outcome in einem akzeptablen Rahmen befindet.

In klinischen Studien variiert die Mortalitätsrate bei vergleichbaren Therapiekonzepten zwischen 2% und 10% [38, 126, 127].

Insgesamt konnten die Prozeduren an 83 Tieren (92,2%) durchgeführt werden. Die Operationsdauer in unserer Studie betrug im Schnitt 23 Minuten, und lag damit unter der Grenze von 25 Minuten, welche aufgrund der Gefahr der Auskühlung der verwendeten Versuchstiere nicht überschritten werden sollte.

In klinischen Studien war die postoperative Morbidität zumeist mit Darmkomplikationen assoziiert. Younan et al. wies eine Komplikationsrate aufgrund von Darmperforationen oder Anastomoseninsuffizienzen von 10,8% auf. Als signifikante Risikofaktoren nannte er das Geschlecht, keine neoadjuvante systemische Chemotherapie, Anzahl der Anastomosen, Operationslänge sowie Ausmaß des Tumordebulkings [61]. Auch bei Knorr et al. korrelierte die Morbiditätsrate erheblich mit der Operationsdauer [128].

Yan et al. unterteilte in einer Studie mit 80 Patienten die perioperative Morbiditätsrate in vier Schweregrade. 8% dieser Patienten wiesen eine Komplikation IV. Grades wie Anastomoseninsuffizienzen auf und war erheblich mit längerer Krankenhausverweildauer assoziiert [129].

In unserem Projekt wurde das Tumordebulking nur auf resektable Metastasen beschränkt, so dass keine Darmteilresektionen vorgenommen wurden und somit eine postoperative Komplikation im Sinne einer Anastomoseninsuffizienz nicht auftrat. Auch Metastasen an Milz- und Leberhilus beschränken die Möglichkeit der vollständigen Tumorresektion im Rattenmodell.

Ein möglicher Grund fehlender postoperativer Morbidität ist eventuell die geringe Versuchstieranzahl, sowie die zeitnahe Obduktion derselbigen. In anderen tierexperimentellen Studien zeigte sich als häufige postoperative Komplikation eine Darmnekrose [35].

Als weiterer Faktor scheint die Lernkurve der einzelnen Operateure eine Rolle zu spielen. So konnte Yan et al. aufzeigen, dass mit steigender Anzahl durchgeführter radikaler Tumorreduktionen sowie folgender intraperitonealen Chemotherapie durch dasselbe Chirurgenteam die postoperative Morbiditätsrate sank [135].

Die Evaluation des Aszites während der OP und der Obduktion konnten mit keiner Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen belegt werden. Zwar wies sowohl die Kontroll-Gruppe (60%) als auch die Debulking-Gruppe (57,%) bei Obduktion prozentual mehr Aszites auf als die Taurolidin- (25%) und PDT-Gruppe (40%), eine qualitative Aussagekraft bietet dies jedoch nicht. Durch das bei der Obduktion zu erkennenden Tumorlast über alle Gruppen hinweg war das Auftreten von malignem Aszites eine unvermeidbare Begleitsymptomatik [4, 130, 131]. Der erhoffte positive Effekt der zusätzlich verwendeten Therapien konnte somit nicht erreicht werden.

Als weiterer perioperativer Parameter wurde der Verlauf des Körpergewichtes der Tiere verwendet. Hier zeigt sich über alle Gruppen bis zum OP-Datum eine konstante Gewichtszunahme. Postoperativ ist, die Kontroll-Gruppe ausgenommen, eine Gewichtsreduktion zu verzeichnen. Bei Obduktion wogen die Tiere im Mittel 302,45g, ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen konnte nicht verzeichnet

werden. Auch hier nehmen wir aufgrund fehlender vergleichbarer Daten an, dass der passagere postoperative Gewichtsverlust akzeptabel ist.

In unserem Projekt konnten wir eine signifikante Differenz mit $p=0,003$ zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich des ePCI-Scores zum Zeitpunkt der Obduktion eruieren. Bei einer genaueren Evaluierung zeigte sich jedoch, dass eine Signifikanz nur zur Kontrollgruppe gegeben war, welche kein Tumordebulking mit anschließender multimodaler Therapie erhielt.

Die Tumormasse betrug im Mittelwert über alle Gruppen 4,50g. Auch hier zeigte sich eine Signifikanz zwischen den Gruppen ($p=0,015$) welches sich jedoch wieder nur auf die Kontrollgruppe bezog. Einen Effekt der einzelnen Therapiegruppen im Vergleich zur Debulking-Gruppe bezüglich der Tumormasse konnten wir nicht nachweisen.

Bei der Tumorknotenanzahl zeigte sich zunächst ein ähnliches Bild bezüglich des Kruskal-Wallis Tests. Hier war eine Signifikanz zwischen den Gruppen mit $p=0,021$ zu verzeichnen. Interessanterweise bezog sich diese Signifikanz jedoch nur auf die Taurolidin- und PDT-Gruppe, ein Vergleich zur Debulking-Gruppe erbrachte keinen signifikanten Unterschied.

Hribaschek et al. verglich in einem tierexperimentellen Versuch nach induzierter Peritonealkarzinose fünf intraperitoneal instillierte Chemotherapeutika miteinander. Eine signifikante Reduktion der Tumormasse durch eines der angewandten Medikamente konnte diese Projektgruppe nicht erreichen, anzumerken ist jedoch eine stark erhöhte Letalität aufgrund des beträchtlichen Nebenwirkungsspektrum der angewandten Chemotherapeutika [120].

In unserer Studie nutzten wir einen modifizierten, nach Steller beschriebenen ePCI-Score [116], welcher auch von Pelz in seinen Untersuchungen verwendet wurde [63].

Zum Operationszeitpunkt konnten wir in 50% der Versuchstiere eine makroskopische Tumorfreiheit erreichen, weitere 50% erhielten aufgrund von nicht resektabler Lokalisation des Tumors eine R2-Resektion. Da die gegenwärtige Literatur bisher keine Daten bezüglich dessen enthält, haben wir keine Möglichkeit, diese Ergebnisse zu vergleichen. Des Weiteren konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen der Tumorknotenanzahl sowie des ePCI-Scores mit einer R0/R2-Resektion zum Zeitpunkt

der Operation eruieren. Der enge Zusammenhang des Resektionsstatus mit der Tumorlast ist ein klinisch vielfach beschriebenes Phänomen.

Bis zu diesem Zeitpunkt ist eine der wichtigsten Kriterien für einen kurativen Therapienansatz der Peritonealkarzinose auf Grundlage eines Kolonkarzinoms das Ausmaß der Tumormasse und die damit verbundene vollständige makroskopische Tumorfreiheit [117, 127, 132, 133]. Glehen et al. konnte in einer multizentrischen Studie zeigen, dass R0 resezierte Patienten eine 5-Jahresüberlebensrate von 31% aufwiesen, R1 resezierte Patienten, je nach Größe des zurückgebliebenen Tumors nur noch 15% bis 0% hatten [42]. Des Weiteren zeigte sich, dass je größer die Tumorlast der Patienten war, das perioperative Komplikations- und Mortalitätsrisiko erheblich stieg [38, 42, 47, 62]. Eine ähnliche 5-Jahresüberlebensrate wurde von Elias et al. verzeichnet. Er beschrieb mit steigender Tumorlast eine signifikante Abnahme der Patientenüberlebensrate und Zunahme der postoperativen Komplikationen, ungeachtet der intra- oder postoperativen Chemotherapieform [32].

Verwaal et al. wies in einer randomisierten, prospektiven Studie mit 105 Patienten eine signifikant höhere Überlebensrate bei radikalem Tumordebulking und anschließender intraperitonealer Chemotherapie vor, Patienten mit massivem Tumorbefall zogen jedoch keinen Nutzen aus dieser Behandlungsform. In einer Langzeitstudie konnte er aufweisen, dass Patienten mit einer R1-Resektion und intraperitonealer sowie anschließender systemischer Chemotherapie eine 5-Jahresüberlebensrate von 45% aufwiesen [43, 47, 134].

Es bedarf der individuellen und wohl überlegten Entscheidung des Chirurgen, die richtige Wahl zwischen Tumordebulking mit kurativem Ansatz oder alleiniger Reduktion der Tumorlast zu treffen. Um diese Entscheidung adäquat und objektiv treffen zu können, muss sowohl ein sorgfältiges Staging präoperativ mittels kontrastmittelgestütztem Spiralen-CT, MRT und PET als auch eines der Staging-Systeme intraoperativ angewandt werden [53, 135]. Falls keine intraperitonealen Metastasen in der Bildgebung identifiziert werden können, ist eine operative Exploration des Abdomens trotz allem notwendig, da in 20-30% nicht resektable Metastasen entdeckt werden [60]. Für eine operative Inspektion empfehlen viele Arbeitsgruppen die explorative Laparoskopie, welche neben der Möglichkeit der Erhebung des PCIs den Vorteil des kleineren operativen Eingriffs mit kürzerer Krankenhausverweildauer bietet

[60, 136-138]. Einen Nachteil der explorativen Laparoskopie birgt die Gefahr von Trokarmetastasenbildung und bei peritonealen Adhäsionen die fehlende Möglichkeit der adäquaten Inspektion [135]. Unter dem Strich ist eine adäquate, selektive Patientenauswahl eines der wichtigsten Kriterien der Therapie einer Peritonealkarzinose [45, 46, 139].

Zur Analyse eines möglicherweise signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen haben wir verschiedene Parameter erhoben.

Es zeigte sich eine deutliche Signifikanz der Gruppen zur Kontrollgruppe. Diese Tatsache spricht nicht nur für den Beweis der Durchführbarkeit des Projektes, sondern auch für den potentiellen Erfolg der experimentellen Therapieoptionen.

Zwischen den Therapiegruppen zeigte sich zwar keine Signifikanz, jedoch Tendenzen des positiven Einflusses der multimodalen Therapie der Peritonealkarzinose kolorektalen Ursprungs. Als mögliche Erklärung dient unter anderem die geringe Versuchstieranzahl. Bei größeren Projekten über einen längeren Zeitraum könnte durch Erheben mehrerer Datenmessreihen diese in unserer Studie durchaus angedeutete Tendenz verifiziert werden.

Die tierexperimentelle Forschung bezüglich dieser Erkrankung befindet sich nach wie vor im Anfangsstadium. Die von uns erhobenen Daten können als Referenzwerte bei weiterentwickelten Projekten dieser Art genutzt werden.

5.2 Therapieergebnisse - Taurolidin

Taurolidin zeichnet sich als nebenwirkungsarmes, sowohl antibakterielles als auch potentes antineoplastisches Chemotherapeutikum mit geringer Toxizität aus.

Es reduziert proinflammatorische Zytokine, induziert Apoptose an Tumorzellen und weist antiadhäsive Eigenschaften auf.

Der genaue pathophysiologische Mechanismus der Ausbreitung von intraperitonealen Metastasen eines kolorektalen Karzinoms ist bis heute nicht vollständig geklärt. Ein iatrogen induzierter Weg ist die bereits oben beschriebene intraoperative Verletzung von Gewebe mit simultan erhöhter Konzentration von Zytokinen und extrazellulärer Matrix, welche mit disseminierten Tumorzellen interagieren [25].

Logan-Collins et al. untersuchte die prognostische Signifikanz der VEGF-Expression in der Peritonealkarzinose eines muzinösen Adenokarzinoms und konnte einen Zusammenhang zwischen erhöhter VEGF-Expression und geringerer Überlebensrate aufzeichnen [140]. Tarhan et al. reduzierte postoperative Adhäsionen durch die intraperitoneale Instillation von Taurolidin in einer tierexperimentellen Studie [141].

In unseren Untersuchungen konnte Taurolidin keine signifikante Reduktion des ePCI-Scores gegen die Debulkinggruppe ($p=0,244$) oder im Vergleich mit der PDT-Gruppe ($p=0,941$) erbringen.

Auch die Tumormasse konnte durch die perioperative intraperitoneale Chemotherapie mit Taurolidin (3,23g) gegen die Debulking-Gruppe (4,73g) mit $p=0,571$ und der PDT-Gruppe mit $p=0,643$ keinen signifikanten Unterschied erzielen.

Die Tumorknotenanzahl der Taurolidingruppe betrug im Mittelwert 46,58 Knoten. Der Vergleich zeigte auch hier weder gegen die Debulking-Gruppe ($p=0,393$) noch gegen die PDT-Gruppe ($p=0,751$) eine Signifikanz.

Calabresi et al. zeigte in einer 2001 durchgeführten Studie den signifikant hemmenden Einfluss von Taurolidin auf intraperitoneales Tumorwachstum [85].

Eine mögliche Erklärung für den von Calabresi erzielten Erfolg ist die differierende Zeitspanne zwischen Tumorzellinjektion und intraperitonealer Instillation von Taurolidin. In unserem Fall war der Tumor bei Therapie bereits fortgeschritten etabliert und

disseminiert, während Calabresi eine deutlich kürzere Spanne wählte. Auch zeigte hier sich mit größerem Abstand zur Tumorzellaussaat eine persistierende Tumormasse bei Obduktion [85].

Das seit 1980 zunächst als antibakterielle Substanz gebrauchte Chemotherapeutikum zeigt durch seine geringe Halbwertszeit und niedrige Toxizität einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen Chemotherapeutika, welche oft mit einem beträchtlichen Nebenwirkungsspektrum verbunden sind [27, 80, 82, 87-89, 91, 120]. Braumann et al konnte in einer tierexperimentellen Studie aufzeigen, dass die Leukopoese nach intravenöser Gabe von Taurolidin nicht beeinträchtigt war [27, 89, 142].

Die Datenlage in der aktuellen Literatur zeigt bis heute keine randomisierte, klinische Studie zum Beweis des antineoplastischen Effektes von Taurolidin.

Aufgrund fehlender Daten zur hyperthermen Nutzung von Taurolidin verwendeten wir die isotherme intraperitoneale Spülung des Medikamentes. Wir konnten zwar keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen evaluieren, bezeichnend ist jedoch die Tatsache, dass sich nur die Taurolidin- und PDT-Gruppe von der Kontrollgruppe bezüglich der Tumorknotenanzahl signifikant unterschieden, nicht jedoch die Debulking-Gruppe. Aufgrund dieser Tatsache nehmen wir an, dass die intraperitoneale Chemotherapie mit Taurolidin positiv Richtungweisend ist und deutlich den bereits beschriebenen antineoplastischen Effekt des Medikamentes unterstreicht. Die vorliegende Arbeit sowie die tierexperimentell erzielte Erfolge mit dieser Substanz sollten Anlass zu weiteren modifizierten Studien mit Taurolidin geben.

Ein in den letzten Jahren zunehmend eingesetztes Chemotherapeutikum ist Oxaliplatin, welches von mehreren europäischen Studienzentren eingesetzt wird [143]. Es eignet sich besonders in der Monotherapie und besitzt, allerdings in Verbindung mit Hyperthermie, einen antineoplastischen Effekt unabhängig des Zellzyklus [144]. Elias et al. verglich in einer Studie Patienten, welche eine Tumorreduktion und anschließender intraperitonealer Chemotherapie mit Oxaliplatin erhielten mit Patienten, welchen eine ausschließlich palliative Chemotherapie appliziert wurde. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Gruppe, welche eine intraperitoneale Chemotherapie erhielt, lag bei 51% gegenüber der Vergleichsgruppe mit 13% [44]. Auch in tierexperimentellen Studien

senkte intraperitoneal appliziertes Oxaliplatin die Tumorlast im Vergleich zur Kontrollgruppe [35].

Ein weiteres häufig verwendetes zytostatische Agens ist Mitomycin C [120, 126].

5.3 Therapieergebnisse - Photodynamische Therapie

Die PDT ist eine Form der Therapie, welche in Anwesenheit eines Photosensibilisators, Sauerstoff und einer Lichtquelle antikanzerogene Effekte erzielen kann. Die geringe Toxizität, die Möglichkeit der mehrmaligen Anwendung und die einfache Handhabung haben die PDT bereits in ein breitgefächertes Spektrum involviert [96-100]. Aufgrund der reduzierten Eindringtiefe sowie der vermehrten Akkumulation in Tumorgewebe wirkt sie protektiv auf um- und unterliegendes Gewebe und stellt somit eine Therapieoption für die Peritonealkarzinose dar [95, 145].

Veenhuizen et al. konnte eine induzierte Peritonealkarzinose am Rattenmodell nach intraperitonealer PDT ohne chirurgische Intervention reduzieren, so dass weitere Erkenntnisse in unserem multimodalen Therapiekonzept erstrebenswert waren [123].

Die Ergebnisse des Vergleichs der PDT-Gruppe mit der Debulking-Gruppe ergaben bezüglich des ePCI-Scores mit $p=0,430$ keinen signifikanten Unterschied. Auch die Tumormasse mit einem Mittelwert von 3,87g war gegen die Debulking-Gruppe (4,73g) nicht wesentlich reduziert ($p=0,275$).

Die Tumorknotenanzahl betrug in der PDT-Gruppe im Mittel 48,77, welches im Vergleich mit einem Mittel von 52,00 Knoten der Debulking-Gruppe nicht signifikant war ($p=0,325$).

Eine signifikante Differenz zeigte sich, wie oben bereits beschrieben, auch zur Taurolidingruppe nicht.

Bereits in klinischen Studien konnte Hahn et al. nachweisen, dass Photofrin-induzierte PDT zwar eine gewisse Reduktion einer bestehenden Peritonealkarzinose erzeugt, eine signifikant längere Überlebensrate wiesen diese Patienten jedoch nicht vor [95, 146]. Die mittlere Überlebenszeit dieser Patienten lag bei 21 Monaten. Aufgrund fehlender Vergleiche war es jedoch nicht möglich zu eruieren, ob die Überlebenszeit aufgrund der postoperativen PDT oder des Tumordebulkings gegeben war. Eine verbesserte Lebensqualität nach Behandlung mit der PDT war jedoch zu verzeichnen [147, 148].

Die Ergebnisse der klinischen Studien spiegeln die durch uns produzierten Daten. Es ist zu berücksichtigen, dass das Abdomen keine homogene Fläche darstellt, und somit die gleichmäßige Applikation von Licht nur bedingt gegeben ist.

Perry et al. zeigte in einer Studie am Mäusemodell, dass nach Applikation des Photosensibilisators Photofrin II die maximal tolerierte Lichtdosis $1,04 \text{ J/cm}^2$ betrug [149]. Die maximale Lichtdosis in unserer Studie betrug $4,243 \text{ J/cm}^2$ und erklärt sich durch die Anwendung eines anderen Photosensibilisators.

Piatrouskaya et al. kombinierte in einem tierexperimentellen Projekt die PDT mit einem antiangiogenetischen Wirkstoff und konnte so eine signifikant höhere Tumornekrose induzieren als mit der PDT allein [150].

Die Möglichkeit, durch neue und effektivere Photosensibilisatoren niedrigere Lichtdosen sowie eine verkürzte Lichtapplikationsspanne auf das Tumorgewebe zu applizieren, somit das umliegende Gewebe zu schonen und trotzdem eine vermehrte Reduktion des Tumors zu erlangen sollte ein Ansatz weiterer Forschung darstellen. Auch die Kombinationstherapie bietet ein weites Spektrum von Möglichkeiten.

In unserem Projekt haben wir als Alternative zur intraperitonealen Chemotherapie die photodynamische Therapie perioperativ angewandt. Zwar ist uns keine Tumorreduktion im Vergleich mit der Debulking-Gruppe gelungen, jedoch konnten wir unser Ziel, die PDT als ein multimodales Therapiekonzept im Rattenmodell zu etablieren und mit weiteren Therapieansätzen vergleichen, verwirklichen.

Die zukünftige PDT baut auf die Erforschung neuer effektiverer Photosensibilisatoren, welche dem Weg der endogenen Biosynthese unterliegen sowie der Entwicklung potenterer Lichtquellen [151, 152].

5.4 Schlussfolgerung und Aussichten

Das Ziel dieses Projektes bestand zum einem darin, die Durchführbarkeit eines multimodalen Therapiekonzeptes im Kleintiermodell zu beweisen. Dieses ist gelungen. Wir haben gezeigt, dass neben der Induktion einer Peritonealkarzinose die operative Zytoreduktion nicht nur möglich, sondern auch erfolgreich ist.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der von uns eingesetzte ePCI ein effektives Instrumentarium zur objektiven Erfassung der Karzinose im Tiermodell ist.

Ein weiteres Ziel war die Anwendung und der Vergleich neuer, erstmalig eingesetzter alternativer Behandlungskonzepte. Durch die tierexperimentelle Etablierung der isothermen, peritonealen Taurolidintherapie und der photodynamischen Therapie konnten wir eine signifikante Reduktion der Tumorlast im Vergleich zur Kontrollgruppe erreichen, im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander war keine Signifikanz eruierbar. Durch den Beweis der Machbarkeit des Modells ist jedoch der Grundstein durch weiterführende Fragestellungen für nächste wegweisende Projekte gelegt.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine möglichst radikale operative Tumorreduktion mit folgender HIPEC die etablierte Methode der Peritonealkarzinose kolorektalen Ursprungs [39, 153].

Hier muss zur Kenntnis genommen werden, dass eine einheitliche intraperitoneale Chemotherapie zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht festgelegt ist, und sowohl die Dauer der Therapie, als auch die Wahl des Chemotherapeutikums und Dosierung noch Gegenstand derzeitiger Studien sind [128].

Bessere und genauere Patientenselektion, neue Therapieansätze im Bereich der Molekulargenetik und neue Chemotherapeutika werden entwickelt und erprobt [154].

Bisher fehlen jedoch explizit tierexperimentelle Studien.

Ein weiterer Punkt nach Entwicklung multimodaler Therapieansätze ist die Anwendbarkeit in der Klinik.

Besonders im Bereich der Chemotherapeutika sowie alternativer Methoden müssen neue Wege gefunden werden um letztendlich eine Verbesserung der Überlebensrate dieser Patienten zu gewährleisten.

Mit der vorliegenden Arbeit ist durch seinen multimodalen Ansatz die Basis für neue Optionen in der Therapie der Peritonealkarzinose gelegt. Nun gilt es, diese weiter zu entwickeln um möglichst schnell eine adäquate und effektive Anwendung im klinischen Alltag zu finden.

6. Zusammenfassung

Die Peritonealkarzinose auf Grundlage eines gastrointestinalen Tumors ist bis vor kurzem als eine palliative Situation beschrieben worden.

Unbehandelt beträgt die mittlere Überlebenszeit ungefähr sechs Monate. Die derzeitige Standardtherapie besteht aus einem möglichst vollständigen Tumordebulking mit folgender hyperthermer intraoperativer peritonealer Chemotherapie (HIPEC). Der Erfolg spiegelt sich in einer in verschiedenen Studien beschriebenen 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 19-51% bei sorgfältig selektierten Patienten wieder.

Taurolidin zeichnet sich als nebenwirkungsarmes, sowohl antibakterielles als auch potentes antineoplastisches Chemotherapeutikum mit geringer Toxizität aus.

In dieser Arbeit soll es als Alternative zu den herkömmlich angewandten Chemotherapeutika wie Mitomycin C oder Oxaliplatin dienen.

Eine weitere Option stellt nach Gabe des Photosensibilisators 5-ALA die perioperative intraperitoneale photodynamische Therapie (PDT) dar.

Mit der Umsetzung eines multimodalen Therapiekonzeptes im Kleintiermodell konnten wir die erste Fragestellung nach der Machbarkeit eines solchen Projektes beantworten.

Des Weiteren ist es neben einer operativen Zytoreduktion gelungen, erstmalig neue multimodale Therapieansätze im Kleintiermodell zu etablieren.

Durch die angewandten Behandlungsoptionen konnte eine signifikante Reduktion der Tumorlast im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden.

Die einzelnen Therapiegruppen untereinander erbrachten keine signifikante Differenz, eine positive Tendenz konnte sich jedoch in Hinblick auf die Taurolidin- und PDT-Therapie abzeichnen. Diese Tendenz sollte nun durch Modifizierung und Erweiterung des Projektes verifiziert werden.

In der heutigen Literatur gibt es nur wenige tierexperimentell vergleichende Studien zu diesem Thema.

Dieses Kleintiermodell kann als Basis für zukünftige Forschungsprojekte dienen und bietet durch den Erfolg seines Beweises der Durchführbarkeit und der Reduktion der Tumorlast im Vergleich zur Kontrollgruppe eine solide Grundlage für weitere notwendige Studien.

7. Literaturverzeichnis

1. Jayne, D.G., Fook, S., Loi, C., et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002; 89(12): 1545-50.
2. Glehen, O., Osinsky, D., Beaujard, A.C., et al. Natural history of peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12(3): 729-39, xiii.
3. Tentes, A.A. The management of peritoneal surface malignancy of colorectal cancer origin. *Tech Coloproctol.* 2004; 8 Suppl 1: s39-42.
4. Sadeghi, B., Arvieux, C., Glehen, O., et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88(2): 358-63.
5. Sugarbaker, P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol.* 1998; 14(3): 254-61.
6. Sugarbaker, P.H. Management of peritoneal carcinomatosis. *Acta Med Austriaca.* 1989; 16(3-4): 57-60.
7. Schiebler, T.H. und Korf, H.-W. Cavitas abdominis et pelvis. In: Schiebler, T.H. und Korf, H.-W., Hrsg. *Anatomie Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie.* 10. Aufl. Steinkopff Verlag; 2007: 329-346.
8. Anderhuber, F. und Brehmer, A. Bauchhöhle, Cavitas abdominis. In: Waldeyer, A.J., Fanghänel, J., Pera, F., et al., Hrsg. *Waldeyer-Anatomie des Menschen.* 17. Aufl. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 2003: 931-940.
9. Sampson, J.A. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol.* 1931; 7(5): 423-444 39.

10. Glockzin, G., Schlitt, H.J., und Piso, P. Peritonealkarzinose. In: Siewert, J.R., Rothmund, M. und Schumpelick, V., Hrsg. Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2010: 903-912.
11. Chu, D.Z., Lang, N.P., Thompson, C., et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989; 63(2): 364-7.
12. Mirow, L. und Schiedeck, T.H.K. Kolon, Appendix, Rektum und Anus. In: Berchtold, R., Bruch, H.-P. und Trentz, O., Hrsg. Chirurgie. 5. Aufl. München; Jena: Elsevier, Urban&Fischer; 2006: 862-867.
13. Ritz, J.-P. und Buhr, H.J. Kolonkarzinom. In: Siewert, J.R., Rothmund, M. und Schumpelick, V., Hrsg. Praxis der Viszeralchirurgie Onkologische Chirurgie. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2010: 693-711.
14. Martinez, M.E. Primary prevention of colorectal cancer: lifestyle, nutrition, exercise. *Recent Results Cancer Res*. 2005; 166: 177-211.
15. Giovannucci, E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002; 31(4): 925-43.
16. Coups, E.J., Hay, J., and Ford, J.S. Awareness of the role of physical activity in colon cancer prevention. *Patient Educ Couns*. 2008; 72(2): 246-51.
17. Sugarbaker, P.H. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2007; 95(2): 93-6.
18. Carmignani, C.P., Sugarbaker, T.A., Bromley, C.M., et al. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev*. 2003; 22(4): 465-72.
19. Schott, A., Vogel, I., Krueger, U., et al. Isolated tumor cells are frequently detectable in the peritoneal cavity of gastric and colorectal cancer patients and serve as a new prognostic marker. *Ann Surg*. 1998; 227(3): 372-9.
20. Sugarbaker, P.H. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *Journal of Nippon Medical School*. 2000; 67(1): 5-8.

21. Hansen, E., Wolff, N., Knuechel, R., et al. Tumor cells in blood shed from the surgical field. *Arch Surg.* 1995; 130(4): 387-93.
22. Sugarbaker, P.H. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31(12): 573-83.
23. Sugarbaker, P.H. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hyperthermia.* 2007; 23(5): 431-42.
24. Sugarbaker, P.H. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43 Suppl: S15-25.
25. Bobrich, E., Braumann, C., Opitz, I., et al. Influence of intraperitoneal application of taurolidine/heparin on expression of adhesion molecules and colon cancer in rats undergoing laparoscopy. *J Surg Res.* 2007; 137(1): 75-82.
26. Opitz, I., Van der Veen, H., Witte, N., et al. Instillation of taurolidine/heparin after laparotomy reduces intraperitoneal tumour growth in a colon cancer rat model. *Eur Surg Res.* 2007; 39(3): 129-35.
27. Braumann, C., Schoenbeck, M., Menenakos, C., et al. Effects of increasing doses of a bolus injection and an intravenous long-term therapy of taurolidine on subcutaneous (metastatic) tumor growth in rats. *Clin Exp Metastasis.* 2005; 22(1): 77-83.
28. Sugarbaker, P.H. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999; 384(6): 576-87.
29. Neshar, E., Greenberg, R., Avital, S., et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in peritoneal carcinomatosis. *Isr Med Assoc J.* 2007; 9(11): 787-90.
30. Koppe, M.J., Boerman, O.C., Oyen, W.J., et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006; 243(2): 212-22.
31. Elias, D., Raynard, B., Farkhondeh, F., et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006; 30(10): 1200-4.

32. Elias, D., Blot, F., El Otmany, A., et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001; 92(1): 71-6.
33. Yan, T.D., Stuart, O.A., Yoo, D., et al. Perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy. *J Transl Med*. 2006; 4: 17.
34. Sugarbaker, P.H. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003; 12(3): 703-27, xiii.
35. Hribaschek, A., Meyer, F., Ridwelski, K., et al. Oxaliplatin for chemotherapeutic treatment and prevention of experimental peritoneal carcinomatosis in rats comparing the intraperitoneal and intravenous application mode. *Eur Surg Res*. 2010; 44(2): 74-81.
36. Sugarbaker, P.H. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 1. Patterns of dissemination and treatment options. *Oncology (Williston Park)*. 2004; 18(1): 51-9.
37. Sugarbaker, P.H. Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncology (Williston Park)*. 2004; 18(2): 207-19; discussion 220-2, 227-8, 230.
38. Cavaliere, F., De Simone, M., Virzi, S., et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 37(2): 148-54.
39. Di Carlo, I., Pulvirenti, E., Sparatore, F., et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future prospects. *Surg Oncol*. 2007; 16 Suppl 1: S145-8.
40. Gomes da Silva, R. und Sugarbaker, P.H. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2006; 203(6): 878-86.

41. Elias, D., Glehen, O., Pocard, M., et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg.* 2010; 251(5): 896-901.
42. Glehen, O., Kwiatkowski, F., Sugarbaker, P.H., et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(16): 3284-92.
43. Verwaal, V.J., van Ruth, S., Witkamp, A., et al. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(1): 65-71.
44. Elias, D., Lefevre, J.H., Chevalier, J., et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5): 681-5.
45. Sugarbaker, P.H. Strategies for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Cancer Invest.* 2005; 23(2): 155-72.
46. Sugarbaker, P.H. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy. *Tech Coloproctol.* 2005; 9(2): 95-103.
47. Verwaal, V.J., van Ruth, S., de Bree, E., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21(20): 3737-43.
48. Porter, G.A., Soskolne, C.L., Yakimets, W.W., et al. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg.* 1998; 227(2): 157-67.
49. Konhauser, C., Altendorf-Hofmann, A., and Stolte, M. Operation technique determines frequency of recurrence of colorectal carcinoma. *Chirurg.* 1999; 70(9): 1042-9.

50. Opitz, I., van der Veen, H.C., Braumann, C., et al. The influence of adhesion prophylactic substances and taurolidine/heparin on local recurrence and intraperitoneal tumor growth after laparoscopic-assisted bowel resection of colon carcinoma in a rat model. *Surg Endosc.* 2003; 17(7): 1098-104.
51. Schmiegel, W., Pox, C., Reinacher-Schick, A., et al. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol.* 2010; 48(1): 65-136.
52. Jahne, J. und Kubler, S. [Scoring systems for clinical staging of peritoneal carcinomatosis. A critical analysis]. *Chirurg.* 2007; 78(12): 1091-5, 1097-9.
53. Gilly, F.N., Cotte, E., Brigand, C., et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(6): 597-601.
54. Sugarbaker, P.H. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221(1): 29-42.
55. Kusamura, S., O'Dwyer, S.T., Baratti, D., et al. Technical aspects of cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2008; 98(4): 232-6.
56. Spratt, J.S., Adcock, R.A., Muskovin, M., et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980; 40(2): 256-60.
57. Los, G., Mutsaers, P.H., van der Vijgh, W.J., et al. Direct diffusion of cis-diamminedichloroplatinum(II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: a comparison with systemic chemotherapy. *Cancer Res.* 1989; 49(12): 3380-4.
58. Brigand, C., Monneuse, O., Mohamed, F., et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(3): 405-12.
59. Gonzalez-Moreno, S., Gonzalez-Bayon, L.A., and Ortega-Perez, G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2(2): 68-75.
60. Cotte, E., Passot, G., Gilly, F.N., et al. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2(1): 31-5.

61. Younan, R., Kusamura, S., Baratti, D., et al. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(11): 910-8.
62. Glehen, O., Osinsky, D., Cotte, E., et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(8): 863-9.
63. Pelz, J.O., Doerfer, J., Hohenberger, W., et al. A new survival model for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in tumor-bearing rats in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *BMC Cancer.* 2005; 5: 56.
64. Monneuse, O., Mestrallet, J.P., Quash, G., et al. Intraperitoneal treatment with dimethylthioampal (DIMATE) combined with surgical debulking is effective for experimental peritoneal carcinomatosis in a rat model. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9(6): 769-74.
65. Aarts, F., Hendriks, T., Boerman, O.C., et al. A comparison between radioimmunotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis of colonic origin in rats. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(11): 3274-82.
66. Aarts, F., Bleichrodt, R.P., de Man, B., et al. The effects of adjuvant experimental radioimmunotherapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on intestinal and abdominal healing after cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis in the rat. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(11): 3299-307.
67. Knight, B.I., Skellern, G.G., Browne, M.K., et al. Peritoneal absorption of the antibacterial and antiendotoxin taurolin in peritonitis. *Br J Clin Pharmacol.* 1981; 12(5): 695-9.
68. Tescher, M. *Taurolidin in der septischen Chirurgie.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1996.

69. Löffler, G. Regulation von Wachstum und Differenzierung. In: Löffler, G., Hrsg. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2003: 489-493.
70. Monson, J.R., Ramsey, P.S., and Donohue, J.H. Taurolidine inhibits tumour necrosis factor (TNF) toxicity--new evidence of TNF and endotoxin synergy. *Eur J Surg Oncol.* 1993; 19(3): 226-31.
71. Bedrosian, I., Sofia, R.D., Wolff, S.M., et al. Taurolidine, an analogue of the amino acid taurine, suppresses interleukin 1 and tumor necrosis factor synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. *Cytokine.* 1991; 3(6): 568-75.
72. Frieling, H., Lauer, K.S., Grundling, M., et al. Peritoneal instillation of taurolidine or polihexanide modulates intestinal microcirculation in experimental endotoxemia. *Int J Colorectal Dis.* 2007; 22(7): 807-17.
73. Jacobi, C.A. Pharmakologische Grundlagen. In: Jacobi, C.A., Hrsg. Taurolidin in der Tumorthherapie-Vorstellung eines neuen Therapiekonzeptes. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003: 16-25.
74. Traub, W.H., Leonhard, B., and Bauer, D. Taurolidine: in vitro activity against multiple-antibiotic-resistant, nosocomially significant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and diverse *Enterobacteriaceae*. *Chemotherapy.* 1993; 39(5): 322-30.
75. Nestler, G., Schulz, H.U., Schubert, D., et al. Impact of taurolidine on the growth of CC531 coloncarcinoma cells in vitro and in a laparoscopic animal model in rats. *Surg Endosc.* 2005; 19(2): 280-4.
76. Ordemann, J., Hoflich, C., Braumann, C., et al. Impact of pneumoperitoneum on expression of E-cadherin, CD44v6 and CD54 (ICAM-1) on HT-29 colon-carcinoma cells. *Zentralbl Chir.* 2005; 130(5): 405-9.
77. Badia, J.M., Whawell, S.A., Scott-Coombes, D.M., et al. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg.* 1996; 83(3): 347-8.

78. Tsukada, K., Katoh, H., Shiojima, M., et al. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg.* 1993; 159(9): 475-9.
79. Pidgeon, G.P., Harmey, J.H., Kay, E., et al. The role of endotoxin/lipopolysaccharide in surgically induced tumour growth in a murine model of metastatic disease. *Br J Cancer.* 1999; 81(8): 1311-7.
80. Jacobi, C.A., Peter, F.J., Wenger, F.A., et al. New therapeutic strategies to avoid intra- and extraperitoneal metastases during laparoscopy: results of a tumor model in the rat. *Dig Surg.* 1999; 16(5): 393-9.
81. Rodak, R., Kubota, H., Ishihara, H., et al. Induction of reactive oxygen intermediates-dependent programmed cell death in human malignant ex vivo glioma cells and inhibition of the vascular endothelial growth factor production by taurolidine. *J Neurosurg.* 2005; 102(6): 1055-68.
82. Jacobi, C.A., Menenakos, C., and Braumann, C. Taurolidine--a new drug with anti-tumor and anti-angiogenic effects. *Anticancer Drugs.* 2005; 16(9): 917-21.
83. McCourt, M., Wang, J.H., Sookhai, S., et al. Taurolidine inhibits tumor cell growth in vitro and in vivo. *Ann Surg Oncol.* 2000; 7(9): 685-91.
84. Braumann, C., Henke, W., Jacobi, C.A., et al. The tumor-suppressive reagent taurolidine is an inhibitor of protein biosynthesis. *Int J Cancer.* 2004; 112(2): 225-30.
85. Calabresi, P., Goulette, F.A., and Darnowski, J.W. Taurolidine: cytotoxic and mechanistic evaluation of a novel antineoplastic agent. *Cancer Res.* 2001; 61(18): 6816-21.
86. Neary, P.M., Hallihan, P., Wang, J.H., et al. The evolving role of taurolidine in cancer therapy. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(4): 1135-43.
87. Nici, L., Monfils, B., and Calabresi, P. The effects of taurolidine, a novel antineoplastic agent, on human malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(22): 7655-61.

88. Braumann, C., Ordemann, J., Kilian, M., et al. Local and systemic chemotherapy with taurolidine and taurolidine/heparin in colon cancer-bearing rats undergoing laparotomy. *Clin Exp Metastasis*. 2003; 20(5): 387-94.
89. Braumann, C., Stuhldreier, B., Bobrich, E., et al. High doses of taurolidine inhibit advanced intraperitoneal tumor growth in rats. *J Surg Res*. 2005; 129(1): 129-35.
90. Jacobi, C.A., Ordemann, J., Bohm, B., et al. Inhibition of peritoneal tumor cell growth and implantation in laparoscopic surgery in a rat model. *Am J Surg*. 1997; 174(3): 359-63.
91. McCartney, A.C. und Browne, M.K. Clinical studies on administration of taurolin in severe sepsis: a preliminary study. *Prog Clin Biol Res*. 1988; 272: 361-71.
92. Hippokrates. In: Fuchs, R., Hrsg. *Sämtliche Werke*. München; 1895-1900: Bd 2: 354-355.
93. Szeimies, R.-M. Geschichte der photodynamischen Therapie. In: Szeimies, R.-M., Jocham, D. und Landthaler, M., Hrsg. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie*. Berlin: Blackwell Verlag; 2003: 1-9.
94. *Dt Ärztebl*. 1999; 96: A-1493-1498 [Heft 22].
95. Hahn, S.M., Fraker, D.L., Mick, R., et al. A phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(8): 2517-25.
96. *Dt Ärztebl*. 2000; 97: A-3337-3343 [Heft 49].
97. Hopper, C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol*. 2000; 1: 212-9.
98. Loning, M., Diddens, H., Friedrich, M., et al. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in gynecology: an overview. *Zentralbl Gynakol*. 2006; 128(6): 311-7.
99. Ortel, B. und Calzavara-Pinton, P. Advances in photodynamic therapy. A review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2010; 145(4): 461-75.

100. Peng, Q., Warloe, T., Berg, K., et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. *Cancer*. 1997; 79(12): 2282-308.
101. Pass, H.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85(6): 443-56.
102. Gahlen, J., Stern, J., Pressmar, J., et al. Local 5-aminolevulinic acid application for laser light-induced fluorescence diagnosis of early staged colon cancer in rats. *Lasers Surg Med*. 2000; 26(3): 302-7.
103. Gahlen, J., Stern, J., Laubach, H.H., et al. Improving diagnostic staging laparoscopy using intraperitoneal lavage of delta-aminolevulinic acid (ALA) for laparoscopic fluorescence diagnosis. *Surgery*. 1999; 126(3): 469-73.
104. Gahlen, J., Probst, R.L., Pietschmann, M., et al. Laparoscopic fluorescence diagnosis for intraabdominal fluorescence targeting of peritoneal carcinosis experimental studies. *Ann Surg*. 2002; 235(2): 252-60.
105. Chan, J.K., Monk, B.J., Cuccia, D., et al. Laparoscopic photodynamic diagnosis of ovarian cancer using 5-aminolevulinic acid in a rat model. *Gynecol Oncol*. 2002; 87(1): 64-70.
106. Loning, M., Diddens, H., Kupker, W., et al. Laparoscopic fluorescence detection of ovarian carcinoma metastases using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX. *Cancer*. 2004; 100(8): 1650-6.
107. Lange, N., Jichlinski, P., Zellweger, M., et al. Photodetection of early human bladder cancer based on the fluorescence of 5-aminolaevulinic acid hexylester-induced protoporphyrin IX: a pilot study. *Br J Cancer*. 1999; 80(1-2): 185-93.
108. Kennedy, J.C., Pottier, R.H., and Pross, D.C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B*. 1990; 6(1-2): 143-8.
109. Löffler, G. Das Blut. In: Löffler, G., Hrsg. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2003: 541-569.

110. Ishizuka, M., Abe, F., Sano, Y., et al. Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnoses and therapy. *Int Immunopharmacol.* 2010.
111. Krammer, B. und Plaetzer, K. ALA and its clinical impact, from bench to bedside. *Photochem Photobiol Sci.* 2008; 7(3): 283-9.
112. Gold, M.H. Aminolevulinic acid photodynamic therapy: medical evidence for its expanded use. *Expert Rev Med Devices.* 2006; 3(3): 357-71.
113. Bäumlner, W. Lichtquellen. In: Szeimies, R.-M., Jocham, D. und Landthaler, M., Hrsg. *Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie.* Berlin: Blackwell Verlag; 2003: 39-58.
114. Estevez, J.P., Ascencio, M., Colin, P., et al. Continuous or fractionated photodynamic therapy? Comparison of three PDT schemes for ovarian peritoneal micrometastasis treatment in a rat model. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010; 7(4): 251-7.
115. Tromberg, B.J., Svaasand, L.O., Fehr, M.K., et al. A mathematical model for light dosimetry in photodynamic destruction of human endometrium. *Phys Med Biol.* 1996; 41(2): 223-37.
116. Steller, E.P., Ottow, R.T., Matthews, W., et al. Recombinant interleukin-2 and adoptively transferred lymphokine activated killer cells in the treatment of experimental peritoneal carcinomatosis. *Surg Forum.* 1985; 36: 390-392.
117. Pelz, J.O., Stojadinovic, A., Nissan, A., et al. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2009; 99(1): 9-15.
118. Chua, T.C., Pelz, J.O., Kerscher, A., et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(10): 2765-70.
119. Raue, W., Kilian, M., Braumann, C., et al. Multimodal approach for treatment of peritoneal surface malignancies in a tumour-bearing rat model. *Int J Colorectal Dis.* 2010; 25(2): 245-50.

120. Hribaschek, A., Pross, M., Ridwelski, K., et al. Five cytostatic substances in animal studies for prevention and treatment of experimentally induced peritoneal carcinomatosis. *Zentralbl Chir.* 2004; 129(4): 328-34.
121. Hartmann, J., Kilian, M., Atanassov, V., et al. First surgical tumour reduction of peritoneal surface malignancy in a rat's model. *Clin Exp Metastasis.* 2008; 25(4): 445-9.
122. Aarts, F., Koppe, M.J., Hendriks, T., et al. Timing of adjuvant radioimmunotherapy after cytoreductive surgery in experimental peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(2): 533-40.
123. Veenhuizen, R.B., Marijnissen, J.P., Kenemans, P., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 1996; 73(11): 1387-92.
124. Los, G., Sminia, P., Wondergem, J., et al. Optimisation of intraperitoneal cisplatin therapy with regional hyperthermia in rats. *Eur J Cancer.* 1991; 27(4): 472-7.
125. Jacobi, C.A., Ordemann, J., Zieren, H.U., et al. Effect of intra-abdominal pressure in laparoscopy on intraperitoneal tumor growth and development of trocar metastases. An animal experiment study in the rat model. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1998; 115(Suppl I): 529-33.
126. Yan, T.D., Black, D., Savady, R., et al. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(24): 4011-9.
127. Begossi, G., Gonzalez-Moreno, S., Ortega-Perez, G., et al. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28(1): 80-7.
128. Knorr, C., Reingruber, B., Meyer, T., et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: incidence, prognosis, and treatment modalities. *Int J Colorectal Dis.* 2004; 19(3): 181-7.

129. Yan, T.D., Zappa, L., Edwards, G., et al. Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for non-appendiceal peritoneal carcinomatosis from a prospective database. *J Surg Oncol.* 2007; 96(2): 102-12.
130. Facchiano, E., Scaringi, S., Kianmanesh, R., et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34(2): 154-8.
131. McQuellon, R.P., Loggie, B.W., Fleming, R.A., et al. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27(1): 65-73.
132. Cavaliere, F., Perri, P., Di Filippo, F., et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol.* 2000; 74(1): 41-4.
133. Cavaliere, F., Perri, P., Rossi, C.R., et al. Sitilo experience on peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: clinical prognostic features. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003; 22(4 Suppl): 29-33.
134. Verwaal, V.J., Bruin, S., Boot, H., et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(9): 2426-32.
135. Yan, T.D., Morris, D.L., Shigeki, K., et al. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol.* 2008; 98(4): 224-7.
136. Garofalo, A. und Valle, M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J.* 2009; 15(3): 190-5.
137. Valle, M. und Garofalo, A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32(6): 625-7.

138. Pomel, C., Appleyard, T.L., Gouy, S., et al. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(5): 540-3.
139. Yan, T.D., Sim, J., and Morris, D.L. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(6): 1807-17.
140. Logan-Collins, J.M., Lowy, A.M., Robinson-Smith, T.M., et al. VEGF expression predicts survival in patients with peritoneal surface metastases from mucinous adenocarcinoma of the appendix and colon. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(3): 738-44.
141. Tarhan, O.R., Barut, I., and Sezik, M. An evaluation of normal saline and taurolidine on intra-abdominal adhesion formation and peritoneal fibrinolysis. *J Surg Res.* 2008; 144(1): 151-7.
142. Braumann, C., Menenakos, C., Atanassov, V., et al. Leukopoiesis is not affected after intravenous treatment with the novel antineoplastic agent taurolidine. Results of an experimental study in rats. *Eur Surg Res.* 2008; 40(4): 341-6.
143. Gomez Portilla, A., Cendoya, I., Olabarria, I., et al. The European contribution to "Sugarbaker's protocol" for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101(2): 97-102, 103-6.
144. Stewart, J.H.t., Shen, P., Russell, G., et al. A phase I trial of oxaliplatin for intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the treatment of peritoneal surface dissemination from colorectal and appendiceal cancers. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(8): 2137-45.
145. Krueger, T., Pan, Y., Tran, N., et al. Intraoperative photodynamic therapy of the chest cavity in malignant pleural mesothelioma bearing rats. *Lasers Surg Med.* 2005; 37(4): 271-7.
146. Bauer, T.W., Hahn, S.M., Spitz, F.R., et al. Preliminary report of photodynamic therapy for intraperitoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(3): 254-9.

147. Hendren, S.K., Hahn, S.M., Spitz, F.R., et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(1): 65-71.
148. Wilson, J.J., Jones, H., Burock, M., et al. Patterns of recurrence in patients treated with photodynamic therapy for intraperitoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Int J Oncol.* 2004; 24(3): 711-7.
149. Perry, R.R., Smith, P.D., Evans, S., et al. Intravenous vs intraperitoneal sensitizer: implications for intraperitoneal photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 1991; 53(3): 335-40.
150. Piatrouskaya, N.A., Kharuzhyk, S.A., Vozmitel, M.A., et al. Experimental study of antiangiogenic and photodynamic therapies combination for treatment of peritoneal carcinomatosis: preliminary results. *Exp Oncol.* 2010; 32(2): 100-3.
151. Allison, R.R., Bagnato, V.S., and Sibata, C.H. Future of oncologic photodynamic therapy. *Future Oncol.* 2010; 6(6): 929-40.
152. Wainwright, M. Photodynamic therapy: the development of new photosensitisers. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008; 8(3): 280-91.
153. Macri, A. New approach to peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2(1): 9-11.
154. Confuorto, G., Giuliano, M.E., Grimaldi, A., et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: HIPEC? *Surg Oncol.* 2007; 16 Suppl 1: S149-52.

8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. J.M. Müller, Klinikdirektor der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité Campus Mitte, für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

Besonders dankbar bin ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jens Hartmann, welcher durch sein Fachwissen, seine schnellen und gründlichen Korrekturen und nicht zuletzt durch seine aufmunternden Worte diese Dissertationsschrift erst ermöglicht hat.

Zudem richtet sich mein Dank an meine Freunde, welche mich durch konstruktive Gespräche und unbeschwerte Momente immer wieder motivieren konnten.

Stella Thuns, Thilo Koch und Benjamin Sheppard standen mir nicht nur während der Phase der Erstellung dieser Arbeit mit Rat, Tat und computertechnischem Geschick zur Seite. Vielen Dank dafür.

Mein größter und tiefster Dank gilt meiner Familie für die immerwährende und rückhaltlose Unterstützung. Ohne deren Zuspruch hätte ich niemals das geschafft, was ich bisher erreicht habe.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Sonja Cárdenas Ovalle, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lokale multimodale Therapieansätze der Peritonealkarzinose eines Kolonkarzinoms im Kleintiermodell“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift