

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Letalität

Während des gesamten Versuchszeitraums verstarben insgesamt 6 von 40 Tieren, wobei in der Taurolidin-Gruppe 10% (2/20), in der AKE-Gruppe 5% (1/20) und in der Octreotid-Gruppe 15% (3/20) verstarben.

#### 3.2. Körper- und Organgewicht von Pankreas und Leber

Das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere und die durchschnittlichen Gewichte von Pankreas und Leber in den drei Versuchsgruppen sind in Tab.9 dargestellt.

Gruppe	Körpergewicht	Pankreasgewicht	Lebergewicht
1 (AKE)	122 ± 12	0,80 ± 0,21	6,43 ± 1,12
2 (Octreotid)	127 ± 10 <b>p&lt;0,05 vs. Gruppe 1, 3</b>	0,90 ± 0,16	6,89 ± 1,42
3 (Taurolidin)	112 ± 17	0,83 ± 0,31	6,65 ± 1,43

Tab. 9: Körpergewicht, Pankreas- und Lebergewicht in Gramm (Mittelwerte ± Standardabweichung) zum Zeitpunkt der Obduktion

In Bezug auf das Pankreas- und Lebergewicht bestanden zwischen den einzelnen Gruppen keine Unterschiede. Das Körpergewicht war in der Octreotid-Gruppe (127± 10) im Vergleich zu der AKE-Gruppe (122±12) und der Taurolidin-Gruppe (112±17) erhöht (p<0,05).

### 3.3. Makroskopie des Pankreas, der Leber und des Peritoneums

In Abbildung 2 sind die Inzidenzen an mikroskopisch (PACA) und makroskopisch sichtbaren Pankreaskarzinomen (MPC) sowie an Lebermetastasen (LEME) abgebildet.

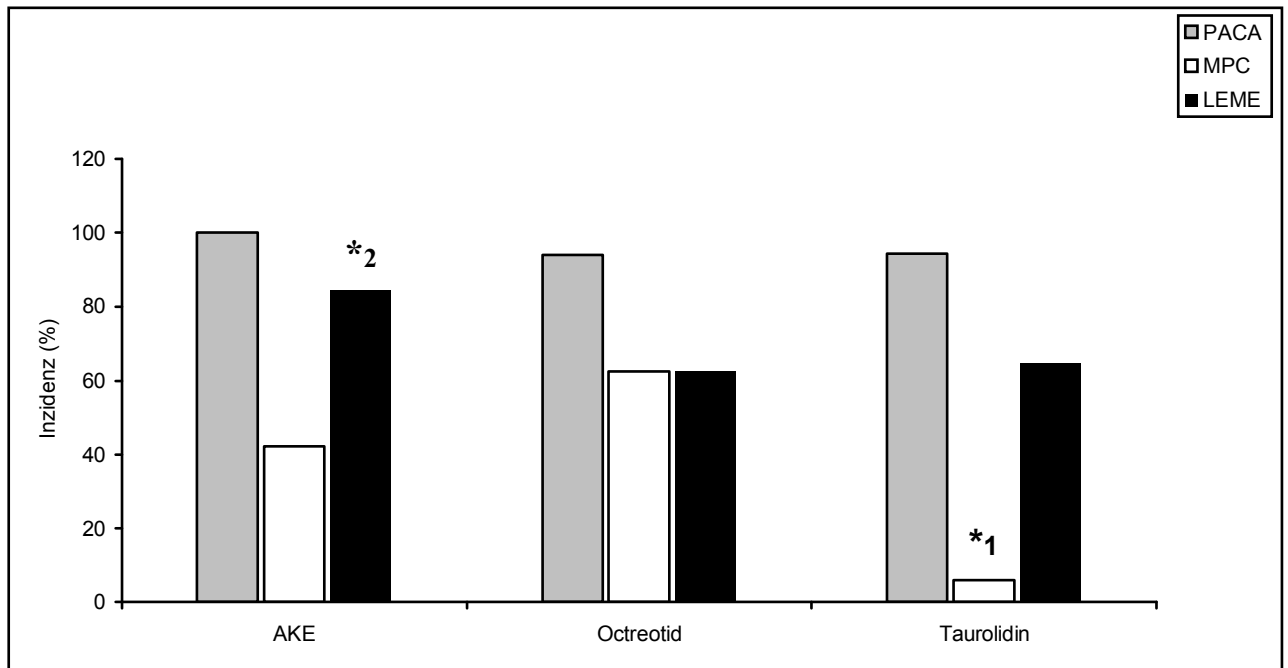


Abb. 2: Inzidenzen von PACA, MPC, und LEME in Prozent (\*1  $p < 0,05$  vs. Gruppe 1,2; \*2  $p < 0,05$  vs. Gruppe 2,3)

#### 3.3.1. Inzidenz und Größe von Pankreaskarzinomen

Histologisch war ein Pankreaskarzinom in der AKE-Gruppe mit einer Inzidenz von 100% (19/19), in der Taurolidin-Gruppe von 94,4% (17/18) und in der Octreotid-Gruppe von 94,1% (16/17) feststellbar.

In 42,1% (8/19) der Fälle war in der AKE-Gruppe das Pankreaskarzinom makroskopisch sichtbar, in 62,5% der Fälle (10/16) in der Octreotid-Gruppe. Die Inzidenz war in der Taurolidin-Gruppe signifikant ( $p > 0,05$ ) auf 5,9% (1/17) gegenüber den Gruppen 1 und 2 verringert.

Die makroskopischen Pankreaskarzinome in der Octreotidgruppe ( $70 \pm 120 \text{mm}^2$ ) waren größer als die Tumore in der AKE- Gruppe ( $6 \pm 23 \text{mm}^2$ ) (Tab.9).

Gruppe	Inzidenz histologisch	Inzidenz makroskopisch (%)	Anzahl makroskopisch [n/Tier],	Größe makroskopisch [mm <sup>2</sup> ]
1 (AKE)	100% (19/19)	42,1% (8/19)	1;0	6;23
2 (Octreotid)	94,1% (16/17)	62,5% (10/16)	1;1	70;120 <b>p&lt;0,05 vs Gr.1</b>
3 (Taurolidin)	94,4% (17/18)	5,9% (1/17) <b>p&lt;0,05 vs Gr.1,2</b>	1;0 ( n=1)	100;0 ( n=1)

Tab. 9: Histologische bzw. makroskopische Inzidenzen, Anzahl und Größe beim Pankreaskarzinom (Median und Range)

### 3.3.2. Inzidenz, Anzahl und Größe von Lebermetastasen

Die Inzidenz von Lebermetastasen (Tab.10) unterschied sich nicht signifikant zwischen der AKE-Gruppe (84,2%), der Taurolidin-Gruppe (64,7%) und der Octreotid-Gruppe (62,5%).

Alle untersuchten Läsionen wurden als Metastasen eines duktales Adenokarzinoms klassifiziert, primäre Neoplasien der Leber wurden nicht gefunden.

Die Anzahl der Lebermetastasen pro Tier war in der Taurolidin-Gruppe (2±2) ähnlich hoch wie in der Octreotid-Gruppe (2,5±2), sie war jedoch lediglich in der AKE-Gruppe signifikant erhöht (4±4).

Die Größe der Lebermetastasen unterschied sich nicht zwischen der AKE-Gruppe (4±33mm<sup>2</sup>), der Taurolidin-Gruppe (4±46mm<sup>2</sup>) und der Octreotid-Gruppe (4±12mm<sup>2</sup>).

Gruppe	Inzidenz LeMe	Anzahl LeMe [n/Tier], Median; Range	Größe LeMe [mm <sup>2</sup> ], Median; Range
1 (AKE)	84,2% (16/19)	4;4 <b>p&lt;0,05 vs 2,3</b>	4;33
2 (Octreotid)	62,5% (10/16)	2,5;2	4;12
3 (Taurolidin)	64,7% (11/17)	2;2	4;46

Tab. 10: Inzidenz, Anzahl und Größe von Lebermetastasen (LeMe)

### 3.3.3. Inzidenz, Anzahl und Lokalisation von Trokarmetastasen

Abbildung 3 zeigt die Inzidenzen von Trokarmetastasen in Prozent.

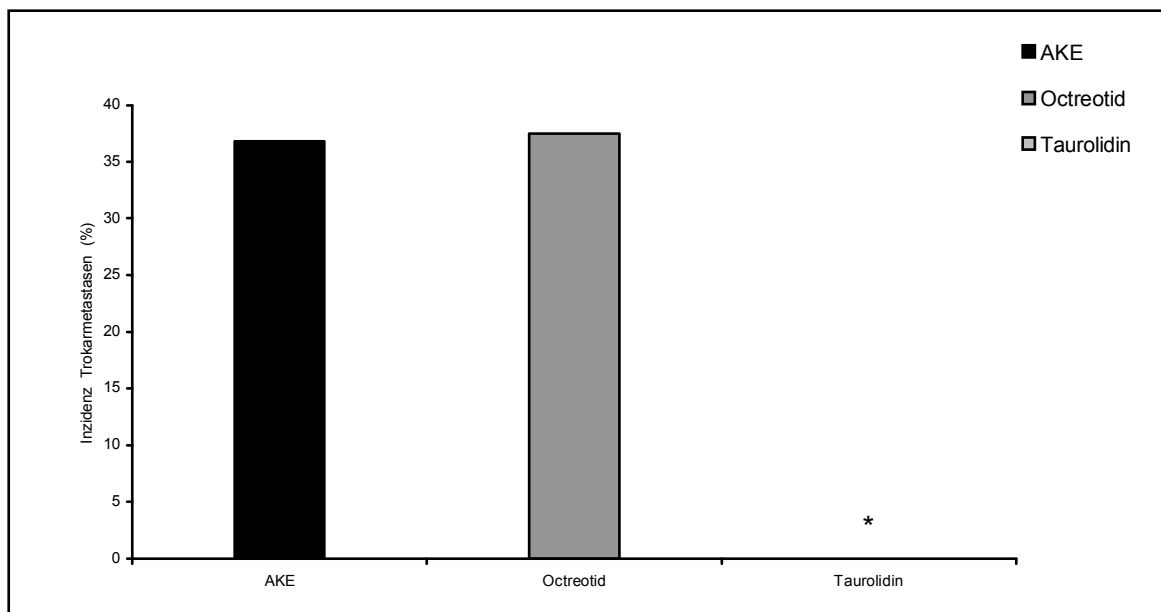


Abb. 3: Inzidenz von Trokarmetastasen; \* = keine Trokarmetastasen; p<0,05 vs. Gruppen 1,2

Während in der AKE-Gruppe bei 7 Tieren (36,8%) und in der Octreotid-Gruppe bei 6 Tieren (37,5%) Trokarmetastasen vorlagen, beobachteten wir in der Taurolidin-Gruppe keine Trokarmetastasen (p<0,05; Abb. 3).

Bei insgesamt 13 betroffenen Tieren in allen 3 Gruppen (Abb.4) zeigte sich bei 7 Tieren jeweils eine Trokarmetastase (53,8%), von denen 5 in der rechten oberen

Inzision (71,4% der Einzelmetastasen) und 2 in der linken oberen Inzision (28,6% der Einzelmetastasen) lokalisiert waren (Abb.4, Abb.5).

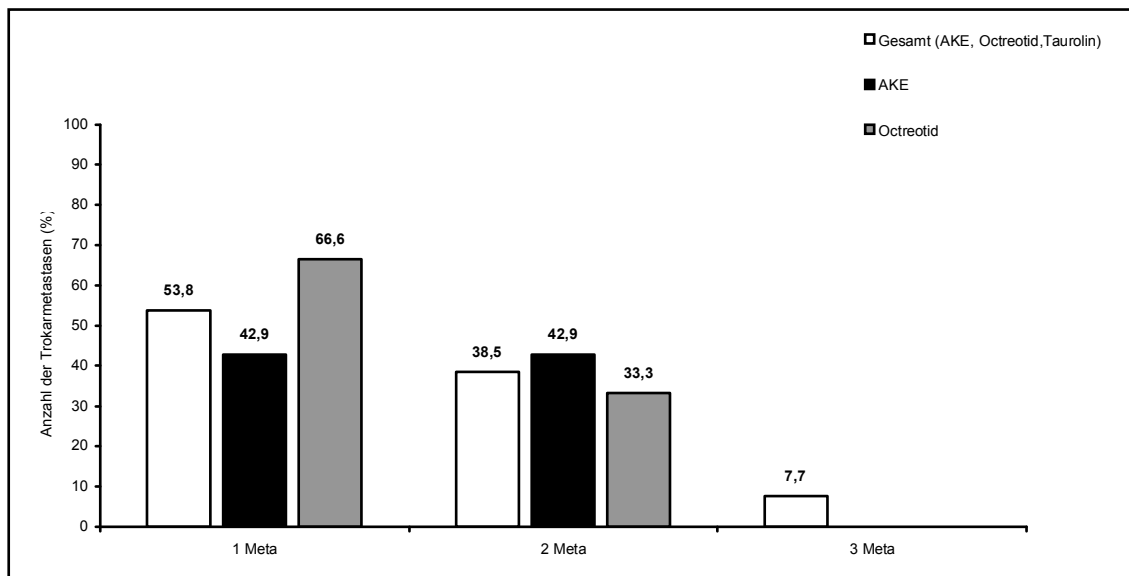


Abb. 4: Anzahl der Trokarmetastasen (Meta) in Prozent

In der AKE-Gruppe wiesen 3 von 7 Tieren eine singuläre Trokarmetastase auf (42,9%), von denen 2 in der rechten oberen und 1 in der linken oberen Inzision lokalisiert waren. In der Octreotid-Gruppe hatten 4 der 6 Tiere eine singuläre Metastase (66,6%, Abb.4). 3 dieser Metastasen lagen an der rechten oberen Inzision und eine fand sich an der linken Inzision. Sowohl in der AKE-Gruppe als auch in der Octreotid-Gruppe unterschieden sich die Häufigkeit und die Lokalisation der singulären Trokarmetastase nicht signifikant. Bei Vorliegen einer singulären Metastase fand sich diese häufiger an der rechten oberen Inzision, sowohl in der AKE-Gruppe als auch in der Octreotid-Gruppe (Abb.5).

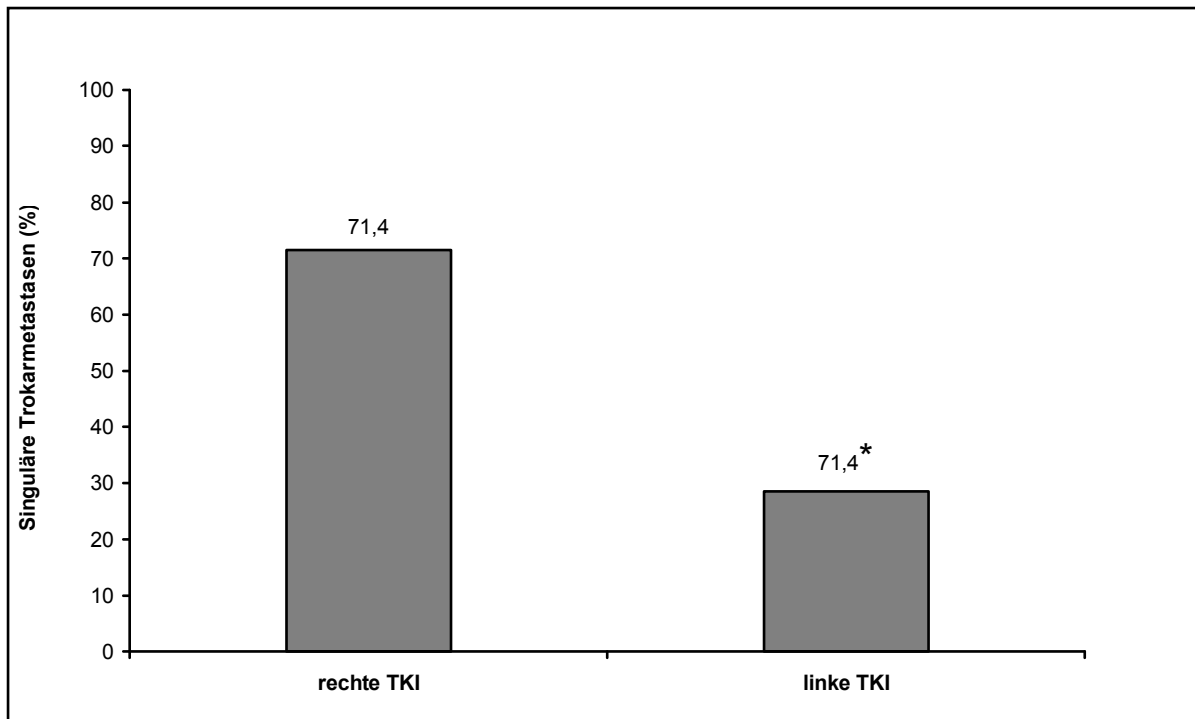


Abb. 5: Lokalisation der singulären Metastasen (1Meta) je nach Trokarinzisionsstelle (TKI) in Prozent, \*  $p < 0,05$  vs. links

5 der 13 betroffenen Tiere zeigten nicht nur eine, sondern 2 Trokarmetastasen (38,5%, Abb.4), wobei jeweils die linke und die rechte Inzision gleichzeitig befallen waren. In den einzelnen Gruppe waren in der AKE-Gruppe 3 von 7 Tieren (42,9%) und in der Octreotid-Gruppe 2 von 6 Tieren (33,3%) betroffen. Auch bei Tieren mit 2 Trokarmetastasen unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich der Inzidenz.

Bei einem der insgesamt 13 Tiere (7,7%) entwickelten sich 3 Trokarmetastasen (Abb.4), die sowohl an der rechten und linken oberen Inzision, als auch an der Inzision für die Optik lokalisiert waren.

Die Inzidenz von Trokarmetastasen war in der rechten Inzision (84,6%) gegenüber der linken Inzision (61,5%) und der Inzision für die Optik (7,7%) erhöht. 6 Tiere in der AKE-Gruppe (85,7%) und 5 Tiere in der Octreotid-Gruppe (83,3%) wiesen dort Trokarmetastasen auf.

An der linken Inzision entstanden insgesamt 8 Trokarmetastasen (61,5%). Sie fanden sich bei 5 Tieren der AKE-Gruppe (71,4%) und bei 3 Tieren in der Octreotid-Gruppe (50%). Nur ein Tier der AKE-Gruppe entwickelte eine Metastase im Bereich der ehemaligen Trokarinzision für die Optik (7,7%).

### 3.4. Biochemische Ergebnisse

#### 3.4.1. GSHPX-Aktivität

Die GSHPX-Aktivität in tumorfreiem Pankreasanteilen (TFPA) und in Pankreaskarzinomen (PACA) ist in Abb.6 dargestellt.

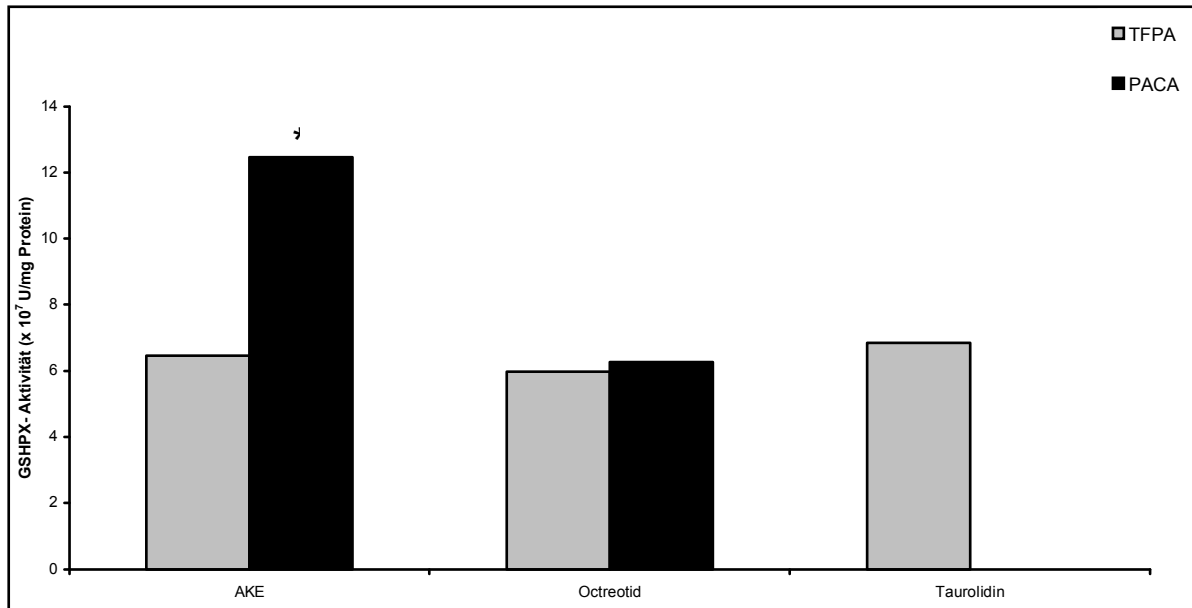


Abb. 6: GSHPX-Aktivität in TFPA und PACA (\* p < 0,05 vs. Gruppe 2)

Die GSHPX-Aktivität in tumorfreien Pankreasanteilen unterschied sich nicht signifikant zwischen den 3 Gruppen (AKE:  $6,45 \times 10^4$  U/mg Eiweiß, Range  $[3,78-8,34] \times 10^4$ ; Octreotid:  $5,98 \times 10^4$  U/mg Eiweiß, Range  $[3,58-8,76] \times 10^4$ ; Taurolidin:  $6,84 \times 10^4$  U/mg Eiweiß, Range  $[3,89-9,23] \times 10^4$ ;  $p > 0,05$ ).

Im Vergleich zu der Octreotid-Lavage ( $6,26 \times 10^4$  U/mg Eiweiß, Range  $[4,01-10,13] \times 10^4$ ,  $p < 0,05$ ) war nach einer AKE-Lavage im Pankreaskarzinom die GSHPX-Aktivität ( $12,45 \times 10^4$  U/mg Eiweiß, Range  $[7,65-17,34] \times 10^4$ ) signifikant (\* $p < 0,05$ ) erhöht.

Die GSHPX-Aktivität im Pankreaskarzinom nach einer Taurolidin-Lavage wurde nicht gemessen, da in dieser Gruppe nur ein einziger makroskopisch sichtbarer Tumor existierte.

Die GSHPX-Aktivität in metastasenfremen Leberanteilen (MFLA) und in Lebermetastasen (LEME) ist in Abb.7 dargestellt.

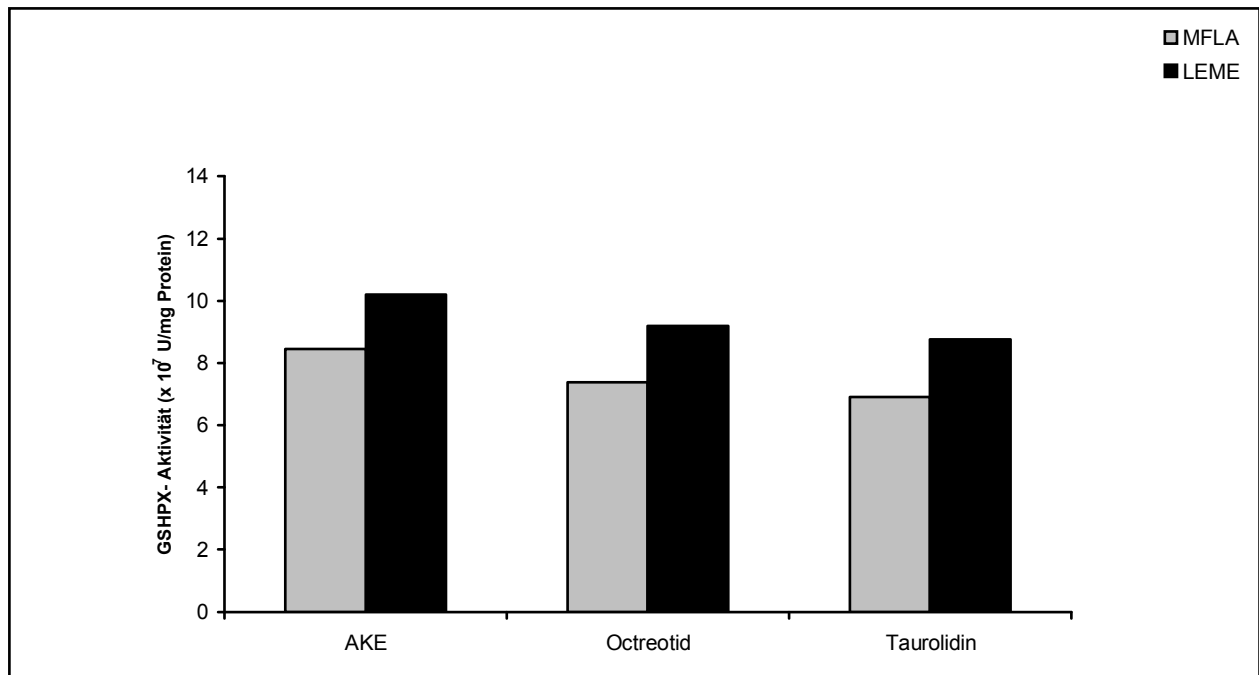


Abb. 7: GSHPX-Aktivität in MFLA und LEME

Die GSHPX-Aktivität unterschied sich weder in den MFLA zwischen den 3 Gruppen (AKE:  $8,45 \times 10^7$  U/mg Eiweiß, Range  $[4,32-10,56] \times 10^7$ ; Octreotid:  $7,37 \times 10^7$  U/mg Eiweiß, Range  $[4,02-11,23] \times 10^7$ ; Taurolidin:  $6,92 \times 10^7$  U/mg Eiweiß, Range  $[2,98-10,46] \times 10^7$ ;  $p > 0,05$ ), noch unterschied sich die GSHPX-Aktivität in den Lebermetastasen der 3 Gruppen (AKE:  $10,12 \times 10^7$  U/mg Eiweiß, Range  $[7,54-19,24] \times 10^7$ ; Octreotid:  $9,19 \times 10^7$  U/mg Eiweiß, Range  $[4,26-16,32] \times 10^7$ ; Taurolidin:  $8,75 \times 10^7$  U/mg Eiweiß, Range  $[3,24-15,98] \times 10^7$ ,  $p > 0,05$ , Abb.7).

Somit wurde in Pankreaskarzinomen nach einer AKE-Lavage eine höhere GSHPX-Aktivität gemessen als in tumorfreien Pankreasanteilen ( $p < 0,05$ ), während nach einer Octreotid-Lavage kein Unterschied beobachtet wurde.

In allen Gruppen bestand sowohl in den lebermetastasenfremen Anteilen als auch in den Lebermetastasen kein Unterschied hinsichtlich der GSHPX-Aktivität.



### 3.4.2. SOD-Aktivität

Die SOD-Aktivität in tumorfreien Pankreasanteilen (TFPA) und in Pankreaskarzinomen (PACA) ist in Abb.8 dargestellt.

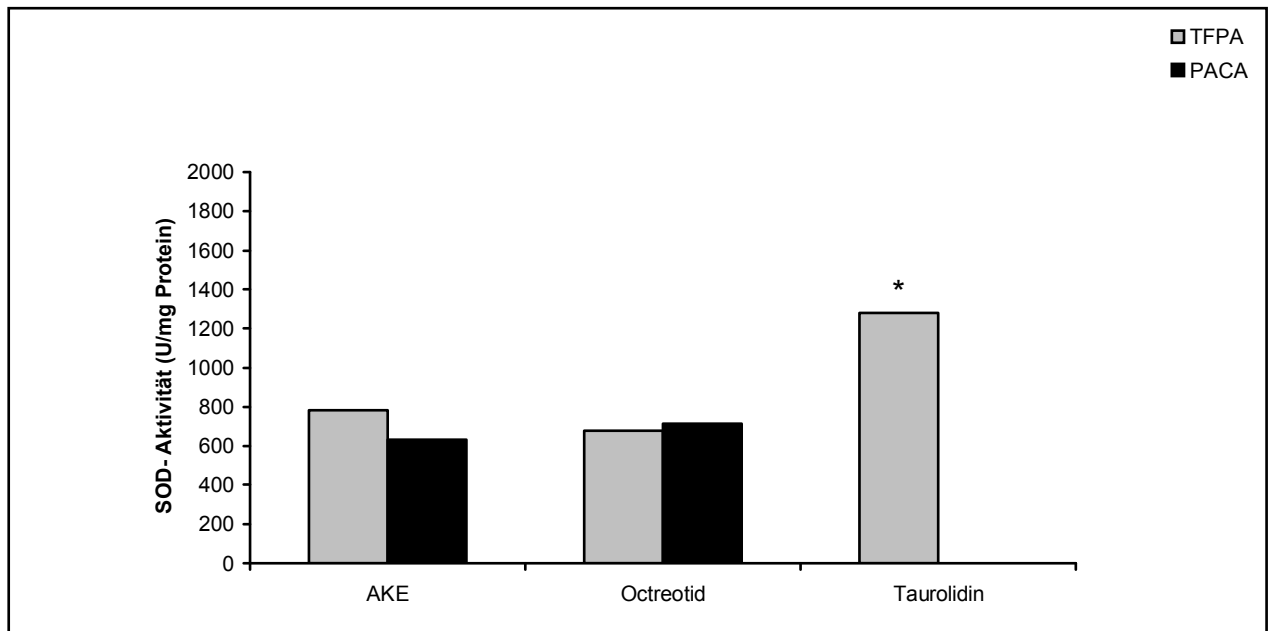


Abb. 8: SOD- Aktivität in TFPA und PACA (\*  $p < 0,05$  vs. AKE und Octreotid)

Durch die Taurolidin-Lavage kam es zu einer signifikant höheren SOD-Aktivität in tumorfreien Pankreasanteilen (1280 U/mg Eiweiß, Range 698-2098) als bei einer Lavage mit AKE (783 U/mg Eiweiß, Range 278-987,  $p < 0,05$ ) bzw. Octreotid (678 U/mg Eiweiß, Range 321- 982,  $p < 0,05$ ).

Bei der Messung der SOD-Aktivität im Pankreaskarzinom wurde die Taurolidingruppe nicht berücksichtigt, da hier nur ein makroskopisch sichtbarer Pankreastumor vorlag. Zwischen der Octreotid- und der AKE-Gruppe bestand kein Unterschied hinsichtlich der SOD-Aktivität (AKE: 634 U/mg Eiweiß, Range 314-1032; Octreotid: 712 U/mg Eiweiß, Range 387- 998,  $p > 0,05$ ).

Die SOD-Aktivität in metastasenfremen Leberanteilen (MFLA) und in Lebermetastasen (LEME) ist in Abb.9 dargestellt.

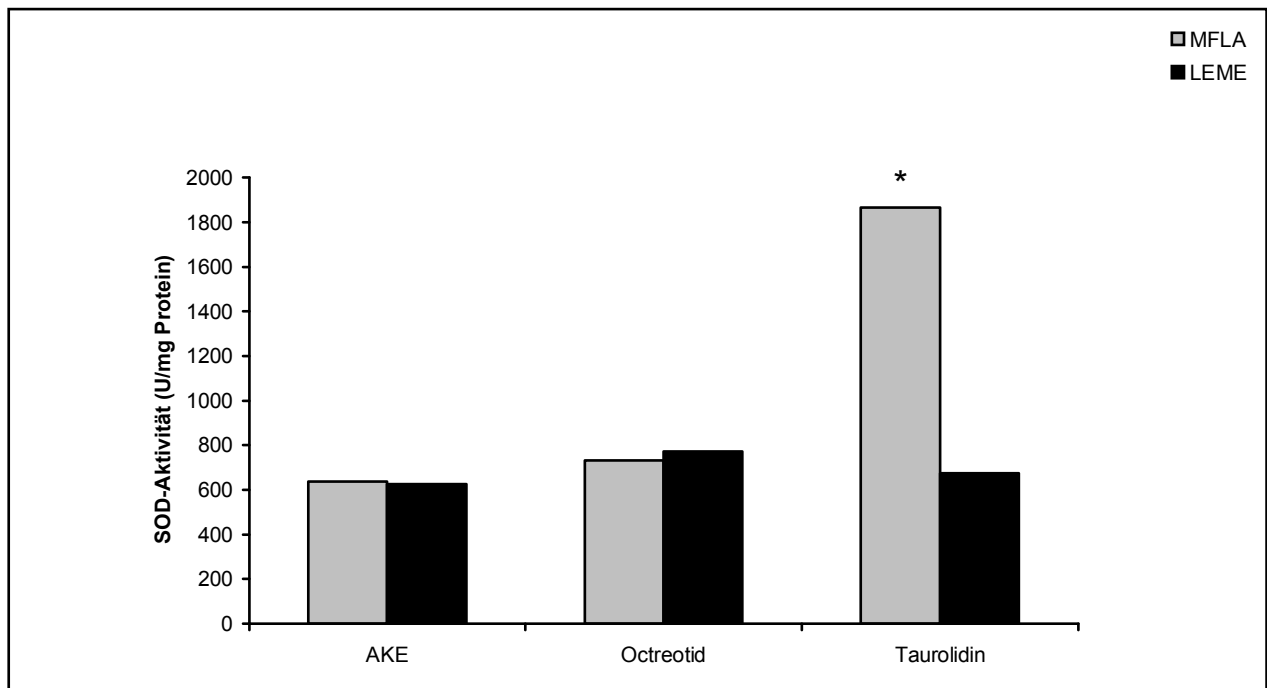


Abb.9: SOD-Aktivität in MFLA und LEME (\*  $p < 0,05$  vs. AKE und Octreotid)

Nach der Taurolidin-Lavage (1863 U/mg Eiweiß, Range 734-2895) war die SOD-Aktivität in MFLA im Vergleich zu der AKE-Lavage (637 U/mg Eiweiß, Range 234-934,  $p < 0,05$ ) und der Octreotid-Lavage (732 U/mg Eiweiß, Range 328-1085, \* $p < 0,05$ ) erhöht.

Innerhalb der Lebermetastasen unterschied sich die SOD-Aktivität jedoch nicht zwischen den drei Gruppen (AKE: 628 U/mg Eiweiß, Range 384-1156; Octreotid: 772 U/mg Eiweiß, Range 295-1189; Taurolidin: 674 U/mg Eiweiß, Range 372-1093,  $p > 0,05$ ).

Somit wurden einerseits keine Unterschiede bezüglich der SOD-Aktivität in den Pankreaskarzinomen und den pankreaskarzinomfreien Anteilen in beiden Gruppen gefunden. Andererseits war die SOD-Aktivität nach der Taurolidin-Lavage in MFLA im Vergleich zu den LEME erhöht ( $p < 0,05$ ).

### 3.4.3. Konzentration von Lipidperoxidationsprodukten

Die Konzentration von Lipidperoxidationsprodukten (Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen, TBARS) in tumorfreien Pankreasanteilen (TFPA) und in Pankreaskarzinomen (PACA) ist in Abb.10 dargestellt.

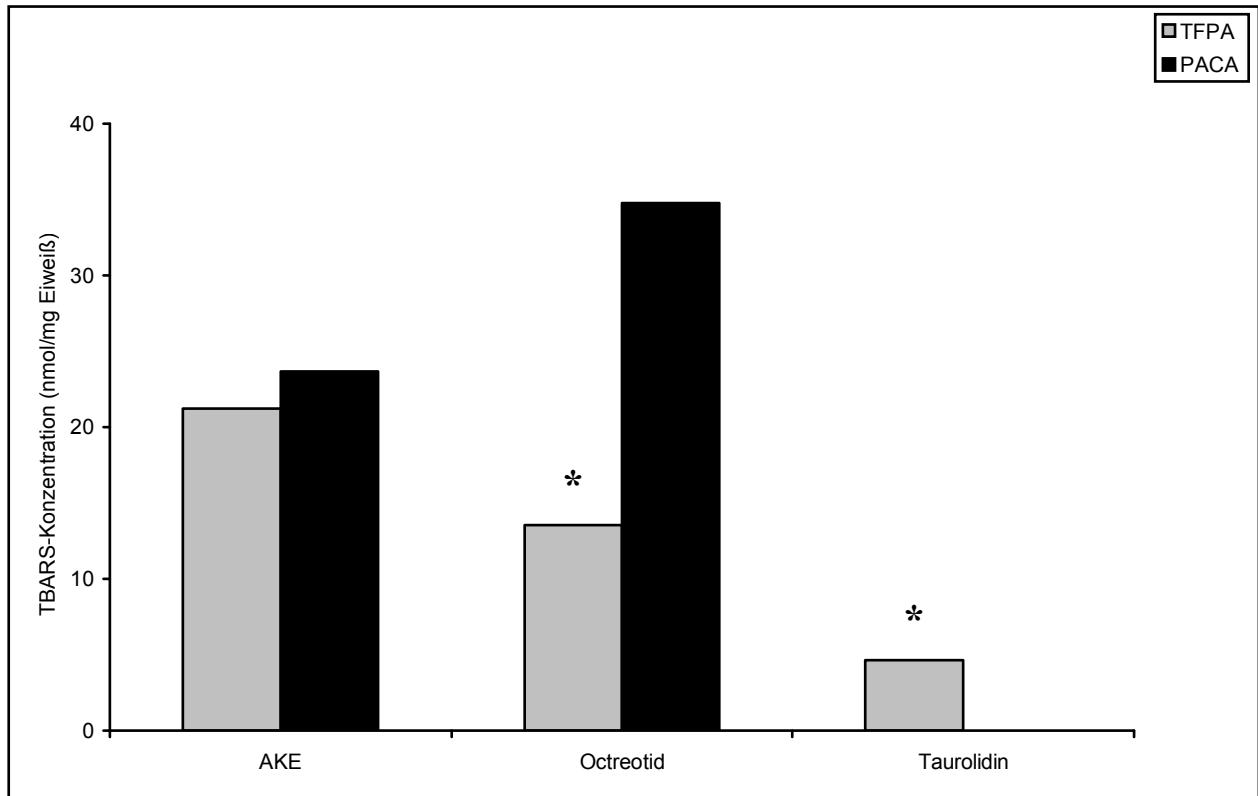


Abb.10: TBARS-Konzentration in TFPA und PACA (\*  $p < 0,05$  vs. übrige Gruppen)

Die höchste TBARS-Konzentration in TFPA wurde nach der AKE-Lavage gemessen (21,23 nmol/mg Eiweiß, Range 11,43-43,56) ( $p < 0,05$  vs übrige Gruppen). Die niedrigste TBARS-Konzentration war nach der Taurolidin-Lavage (4,65 nmol/mg Eiweiß, Range 1,45-16,54) ( $p < 0,05$  vs übrige Gruppen) zu beobachten. Die Werte der TBARS-Konzentration nach der Octreotid-Lavage befanden sich zwischen denjenigen nach einer AKE-Lavage und nach Taurolidin-Lavage (13,56 nmol/mg Eiweiß, Range 6,45-23,34) ( $p < 0,05$  vs allen Gruppen).

Die TBARS-Konzentration in den Pankreastumoren konnte nur in der AKE-Gruppe und der Octreotid-Gruppe gemessen werden, da in der Taurolidin-Gruppe lediglich ein makroskopisch sichtbares Pankreaskarzinom festgestellt wurde. Nach der Octreotid-Lavage (34,76 nmol/mg Eiweiß, Range 24,56-49,45) war diese in den

Pankreastumoren im Vergleich zu der Konzentration nach der AKE-Lavage (23,67 nmol/mg Eiweiß, Range 12,45-39,45,  $p < 0,05$ ) erhöht.

Nach der Octreotid-Lavage war die TBARS-Konzentration in Pankreaskarzinomen höher als in tumorfreien Pankreasanteilen ( $p < 0,05$ ), wobei nach der AKE-Lavage kein Unterschied in der TBARS-Konzentration in Pankreaskarzinomen und in tumorfreien Pankreasanteilen festzustellen war.

Die TBARS-Konzentrationen in Lebermetastasen (LEME) und in metastasenfremen Anteilen (MFLA) sind an Abb.11 dargestellt.

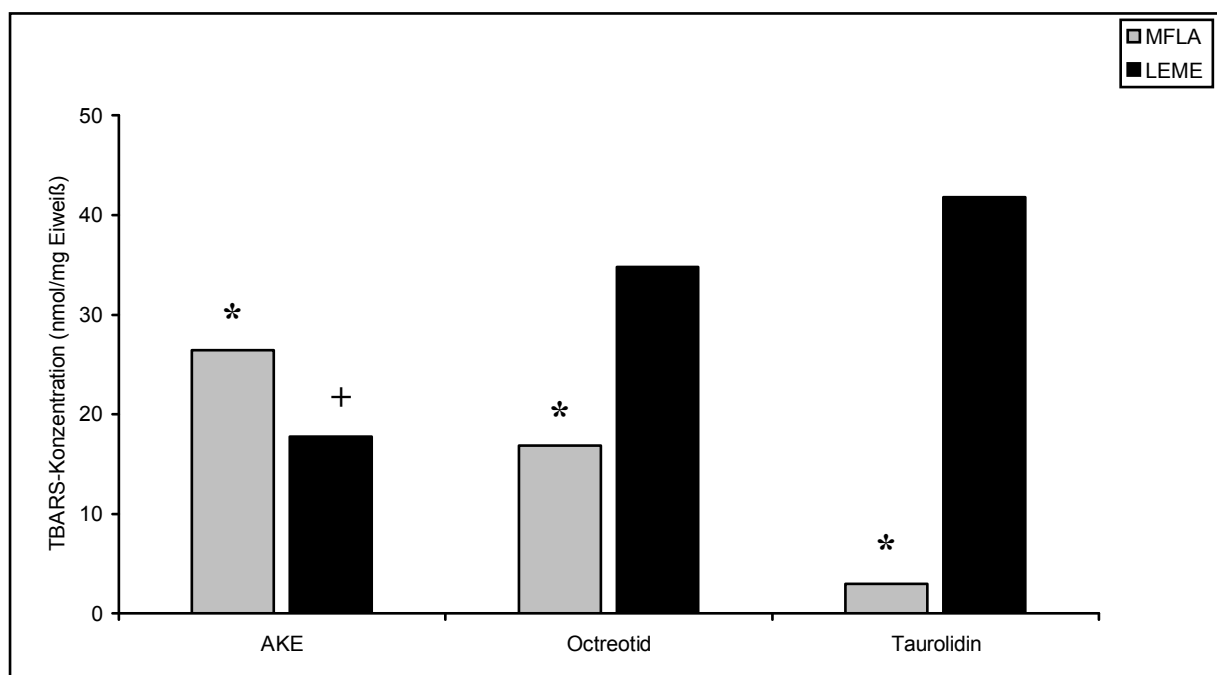


Abb.11: TBARS-Konzentration in MFLA und LEME (\*  $p < 0,05$  vs. übrige Gruppen, + < vs Gruppe 2,3)

Wie in tumorfreien Pankreasanteilen wurde auch in metastasenfremem Lebergewebe die höchste TBARS-Konzentration nach der AKE-Lavage gefunden (26,47 nmol/mg Eiweiß, Range 15,78-35,98) ( $p < 0,05$  vs Octreotid und Taurolidin). Die niedrigste Konzentration wurde hingegen nach der Taurolidin-Lavage gemessen (2,98 nmol/mg Eiweiß, Range 1,45-9,67) ( $p < 0,05$  vs Gruppen 1 und 2). Die TBARS-Konzentration in den MFLA der Octreotid-Gruppe lag zwischen den Konzentrationen der beiden anderen Gruppen (16,86 nmol/mg Eiweiß, Range 8,67-22,36) ( $p < 0,05$  vs Gruppen AKE und Octreotid).

In Lebermetastasen war die TBARS-Konzentration sowohl nach der Octreotid- (34,76 nmol/mg Eiweiß, Range 24,56-49,45) als auch nach der Taurolidin-Lavage (41,78 nmol/mg Eiweiß, Range 28,37-54,78) höher als nach der AKE-Lavage (17,73 nmol/mg Eiweiß, Range 9,75-31,58,  $p < 0,05$ ).

Im Vergleich war in Lebermetastasen nicht nur nach einer Taurolidin-Lavage sondern auch nach der Octreotid-Lavage die TBARS-Konzentration höher als in metastasenfremem Lebergewebe ( $p < 0,05$ ). Nach einer AKE-Lavage kam es jedoch zu einer signifikanten ( $p < 0,05$ ) Verminderung der TBARS-Konzentration.