

**Einfluss der Cisplatin-Konzentration auf die
Lungenfunktionsparameter im Rahmen der isolierten Lun-
genperfusion.**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von
Marc Albert
geboren am 20.7.1975 in Erlangen**

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-FU	2'-desoxy-5-fluorouridin
AaDO ₂	Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AOC	Absolute Oxigenierungskapazität
C _{dyn}	Dynamische Compliance [l/mbar]
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen [l/1s]
FiO ₂	Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft
FVC	Forcierte Vitalkapazität [l]
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon (gonadotropinfreisetzendes Hormon)
HI	Herzindex [l/min/m ²]
HLM	Herz- Lungen- Maschine
HZV	Herzzeitvolumen [l/min]
ICR	Interkostalraum
IE	Internationale Einheiten
ILP	Isolierte Lungenperfusion
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LAP	Linksatrialer Druck [mmHg]
LDH	Laktatdehydrogenase
mPAP	Pulmonalarterieller Mitteldruck [mmHg]
p	Wahrscheinlichkeit
PAP	Pulmonalarterieller Druck [mmHg]
PAWP	Pulmonalarteriellen Verschlussdruck [mmHg]
pO ₂	Partialdruck von Sauerstoff im Blut [mmHg]
pCO ₂	Partialdruck von Kohlendioxid im Blut [mmHg]
PIP	Inspiratorischer Beatmungsspitzenndruck [mbar]
PK	Korrelationskoeffizient nach Pearson
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand [dyn·s·cm ⁻⁵]
PVWI	Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex [dyn·s·cm ⁻⁵ ·m ⁻²]
ROC	Relative Oxigenierungskapazität [%]
sPAP	Systolischer pulmonalarterieller Druck [mmHg]
sO ₂	Sauerstoffsättigung im Blut [%]
VEGF	Endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

VG S	Sham- Versuchsgruppe
VG 0	Versuchsgruppe mit 0 mg Platinzusatz (Kontrollgruppe)
VG 150	Versuchsgruppe mit 150 mg Platinzusatz
VG 300	Versuchsgruppe mit 300 mg Platinzusatz
ZVD	Zentralvenöser Druck [mmHg]

2 INHALTSVERZEICHNIS

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
2	INHALTSVERZEICHNIS	IV
3	ZUSAMMENFASSUNG	1
4	EINLEITUNG	3
4.1	Problematik der Behandlung von Lungenmetastasen	3
4.1.1	Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Therapie	3
4.1.2	Die konservative Therapie von Lungenmetastasen	5
4.2	Die isolierte Organperfusion als neues Therapieverfahren	9
4.2.1	Die isolierte Extremitätenperfusion	10
4.2.2	Die isolierte Leberperfusion	11
4.2.3	Die isolierte Perfusion von Pleura- und Peritonealhöhle	12
4.3	Die isolierte Lungenperfusion	13
4.3.1	Tierexperimentelle Modelle der isolierten Lungenperfusion	14
4.3.2	Ergebnisse der ILP beim Menschen	18
5	ZIELE DER ARBEIT	22
6	MATERIAL UND METHODEN	23
6.1	Tierexperimentelles Modell	23
6.1.1	Versuchstiere	23
6.1.2	Versuchsgruppen	24
6.2	Versuchsdurchführung	25
6.2.1	Anästhesie	25
6.2.2	Versuchsablauf	26
6.2.2.1	Operation	26
6.2.2.2	Perfusion	28
6.2.2.3	Nachbeobachtung	29
6.3	Beschreibung des Perfusats	29
6.4	Perfusionstechnik	30
6.5	Monitoring	30
6.5.1	Messparameter	32
6.5.1.1	Hämodynamische Parameter	32

6.5.1.2	Ventilationsparameter	34
6.5.1.3	Gasaustauschparameter	35
6.5.1.4	Feucht-/Trockengewichtsquotient (w / d- ratio)	36
6.5.2	Ablauf der Messung	36
6.6	Statistische Auswertung	38
7	ERGEBNISSE	39
7.1	Perfusionsparameter	39
7.1.1	Perfusionsdauer	39
7.1.2	Verlauf der Platinkonzentration	40
7.1.3	Perfusionsdruck	45
7.1.4	Flussrate	46
7.2	Hämodynamische Parameter	46
7.2.1	Herzzeitvolumen und Herzindex	46
7.2.2	Mittlerer und systolischer pulmonalerarterieller Druck	49
7.2.3	Pulmonalvaskulärer Widerstand und Widerstandsindex	51
7.2.4	Hämodynamik unter Klemmung der unterschiedlichen Pulmonalarterien	53
7.3	Ventilatorische Parameter	56
7.3.1	Beatmungsspitzenndruck	56
7.3.2	Dynamische Compliance	57
7.4	Gasaustauschparameter	58
7.4.1	Absolute Oxigenierungskapazität	58
7.4.2	Relative Oxigenierungskapazität ROC	59
7.4.3	Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AADO ₂)	60
7.5	Feucht/Trockengewichtsquotient w/d- ratio	61
8	DISKUSSION	62
8.1	Diskussion der Versuchsparameter	62
8.1.1	Versuchsarchitektur	62
8.1.1.1	Versuchsaufbau und Durchführung	62
8.1.1.2	Perfusionsparameter	63
8.1.1.3	Cisplatin als Zytostatikum in der ILP	64
8.1.2	Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion	64
8.2	Diskussion der eigenen Ergebnisse	66
8.2.1	Diskussion der Perfusionsparameter	66
8.2.1.1	Perfusionsdauer	66
8.2.1.2	Cisplatinkonzentrationen	66
8.2.1.3	Perfusionsdruck	67
8.2.2	Diskussion der hämodynamischen Parameter	68
8.2.3	Diskussion der ventilatorischen Parameter	69
8.2.3.1	Beatmungsspitzenndruck	69
8.2.3.2	Dynamische Compliance C _{dyn}	69
8.2.4	Diskussion der Parameter des Gasaustauschs	69

8.2.4.1	Relative Oxigenierungskapazität ROC	69
8.2.4.2	Absolute Oxigenierungskapazität AOC	70
8.2.4.3	Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz AaDO ₂	70
8.2.5	Diskussion des Feucht-/Trockengewichtsquotienten wet/dry-ratio	70
8.3	Limitationen der Studie	71
9	ERGEBNIS DER STUDIE UND AUSBLICK	72
10	LITERATURVERZEICHNIS	73
11	LEBENS LAUF	88
12	DANKSAGUNG	90
13	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	92

3 ZUSAMMENFASSUNG

Die Lunge stellt den Hauptmanifestationsort für Metastasen vieler solider Tumoren dar. Häufig bestimmen diese Metastasen die Prognose des Patienten. Die Therapie der Wahl besteht in einer Metastasektomie. Auch bei Rezidiven sind sekundäre oder tertiäre Resektionen möglich. Jedoch stößt man bei der pulmonalen Metastasektomie an die Grenze der Operabilität, wenn eine multiple Metastasierung vorliegt oder wenn im Falle von Rezidiven die pulmonale Reserve eingeschränkt ist. Die alleinige systemische Chemotherapie weist eine Remissionsrate von maximal 20% bis 30% auf, ohne eine Heilung erzielen zu können. Ein Grund liegt in der Schwierigkeit, durch eine i.v. Applikation eine genügend hohe Zytostatikakonzentration in der Lunge zu erzielen. Die applizierbare Dosis wird dabei durch die systemische Toxizität der Zytostatika begrenzt, ohne dass eine antineoplastische Gewebekonzentration erreicht wird. Bei der isolierten Organperfusion wird ausschließlich das Zielorgan perfundiert, wobei kritische Systemkonzentrationen vermieden und gleichzeitig sehr hoher Zielorganspiegel erreicht werden. Die isolierte Organperfusion hat im Falle der Extremitäten eine etablierte klinische Anwendung gefunden. Die bisher durchgeführten Untersuchungen zur isolierten Lungenperfusion wurden hauptsächlich an Kleintier- und wenigen Großtiermodellen durchgeführt. Es fehlen systematische Untersuchungen zur Verträglichkeit des nativen Lungengewebes gegenüber den verwendeten Zytostatika, die einen fundierten und gezielten klinischen Einsatz ermöglichen würden. Ziel dieser Arbeit ist es, mittels eines neuen großtierexperimentellen Modells die Verträglichkeit des nativen Lungengewebes gegenüber supramaximalen Cisplatinkonzentrationen zu ermitteln.

Im verwendeten Schweinemodell wurden die Gefäße der linken Lunge abgeklemmt, selektiv kanüliert und mittels einer Herz-Lungen-Maschine über einen Zeitraum von 40 min mit 150 mg bzw. 300 mg Cisplatin isoliert perfundiert. Nach einer anschließenden fünfminütigen Auswaschphase wurde die rechte, nicht perfundierte Lunge von der Zirkulation und Ventilation ausgeschlossen, so dass das Schwein ausschließlich auf die linke, perfundierte Lunge angewiesen war. Die in der sechsstündigen Nachbeobachtungszeit untersuchten Parameter der Hämodynamik, des Gasaustauschs und der Ventilation waren somit ausschließlich das Resultat der zuvor behandelten Lunge. Ferner wurden der Feucht-/Trockengewichtsquotient und die

Platinkonzentration im Serum, Lungengewebe, Perfusat und Spülflüssigkeit bestimmt. Verglichen wurden eine Shamgruppe, bei der keine Perfusion erfolgte, eine Basisgruppe, welche ohne Cisplatinzusatz perfundiert wurde, sowie zwei Versuchsgruppen mit 150 mg, bzw. 300 mg Platinzusatz. Jede Versuchsgruppe bestand aus 5 Tieren.

Der Shuntverlust zwischen Perfusions- und systemischem Kreislauf war unkritisch. Obwohl im Perfusat supramaximale Cisplatinkonzentrationen erreicht wurden, blieb die Konzentration im Serum mit maximal 1,98 µg/ml unterhalb der nephrotoxischen Schwelle. Die verabreichte Cisplatinosis korrelierte signifikant mit den Konzentrationen im Lungengewebe und im Perfusat. Insgesamt wurden Konzentrationen von $209,52 \pm 167,94$ µg/g (300 mg Cisplatinzusatz), bzw. $73,48 \pm 45,67$ µg/g (150 mg Cisplatinzusatz) im Lungengewebe gemessen. Die Perfusion führte per se zu einer signifikanten Verschlechterung der meisten Parameter. In allen Gruppen sanken das HZV und der pulmonalarterielle Mitteldruck. Die beiden Cisplatingruppen erfuhren eine kontinuierliche, in manchen Funktionsparametern signifikante Verschlechterung der ROC, der AOC, des pCO₂ und des AaDO₂.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass dieses neue Großtiermodell der isolierten Lungenperfusion reproduzierbare Ergebnisse brachte. Die isolierte Lungenperfusion mit bis zu 9 mg/kg Cisplatin führt im frühen Nachbeobachtungsintervall nur zu einer geringen Lungenschädigung. Um die langfristigen Nebenwirkungen einer ILP mit Cisplatin beurteilen zu können, sind Langzeituntersuchungen notwendig.

4 EINLEITUNG

4.1 Problematik der Behandlung von Lungenmetastasen

Das Kapillarbett der Lunge stellt einen biologischen Filter dar, in dem die Tumorzellen aus dem Blut des Cava-Stromgebiets herausgewaschen werden können [Ratto et al., 1996; Hendriks et al., 1999]. Diese Kolonisierung führt über weitere onkologische Mechanismen zur Entwicklung von Metastasen, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 – 30% bei Karzinomen des Kolon, der Nieren, des Hoden, des Magens, der Schilddrüse, des Pankreas, der Prostata und der Brustdrüse auftreten [Ratto et al., 1993; Hendriks et al., 1999]. Des weiteren siedeln sich Tochtergeschwülste von Melanomen und Chorionkarzinomen bevorzugt in der Lunge ab [Hendriks et al., 1999]. Ratto et al. gehen von einem Anteil von 80% der Sarkome aus, die in die Lunge metastasieren [Ratto et al., 1996]. Das Auftreten von Lungenmetastasen charakterisiert immer ein fortgeschrittenes Tumorstadium. Nicht selten ist jedoch die Metastasierung bei diesen Patienten auf die Lunge beschränkt. Berücksichtigt man, dass häufig eine kurative Therapie des Primärtumors möglich ist und die Patienten infolge der Lungenmetastasierung versterben, wird die Dringlichkeit einer adäquaten Therapie der sekundären Lungentumore deutlich [Fourquier et al., 1997]. Abhängig vom histologischen Typ und vom Ausbreitungsmuster der Metastasen haben sich unterschiedliche Therapiekonzepte in der Klinik etabliert.

4.1.1 Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Therapie

Die pulmonale Metastasektomie stellt die Therapie der Wahl bei isolierten Lungenmetastasen dar [van Geel et al., 1996; Pastorino et al., 1997; Hendriks et al., 1999]. Lediglich die Metastasen von Keimzelltumoren und die des Mammakarzinoms werden primär chemo- oder strahlentherapeutisch behandelt. Im Jahr 1965 wurde zum ersten Mal eine chirurgische Intervention bei Lungenmetastasen befürwortet [Thomford et al., 1965]. Mit zunehmender Erfahrung und der Senkung der operationsbezogenen Mortalität und Morbidität konnte die Indikationsstellung für diese Operation kontinuierlich erweitert werden. Mountain et al. postulierten auch bei multipler und bilateraler Metastasierung die operative Resektion [Mountain et al., 1984]. Koong et al. beschreiben gute Ergebnisse nach Pneumektomie wegen ausgedehnter Metastasierung [Koong et al., 1999]. Regnard et al. nannten die Pneumektomie aufgrund ausgedehnter Neoplasmen eine zweite Chance zur Heilung der Patienten [Regnard

et al., 1999]. Dabei gelten eine präoperative $FVC \leq 2,13l$ sowie eine $FEV_1 \leq 1,65l$ als Risikofaktoren für ein intraoperatives Versterben während der Pneumektomie [Putnam et al., 1990]. Verglichen mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 6% ohne Operation liegen die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Metastasektomie bei 36% nach fünf Jahren, 26% nach zehn Jahren und 22% nach 15 Jahren [Groeger et al., 1997; Pastorino et al., 1997]. Bei inkompletter Resektion der Metastasen sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 13% nach fünf Jahren und 7% nach zehn Jahren [Pastorino et al., 1997]. Die prognostischen Faktoren, die das Überleben nach einer Metastasektomie beeinflussen sind die Anzahl der Tochterabsiedlungen, das krankheitsfreie Intervall und die Tumorverdopplungszeit. Widersprüchliche Ergebnisse wurden bezüglich des Einflusses der Anzahl der Tumorknoten auf die Prognose publiziert. Die Gruppen um Girard, Khan und Headrick fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Metastasen und der Überlebenswahrscheinlichkeit [Girard et al., 1997; Khan et al., 1998; Headrick et al. 2001]. Dem entgegen stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppen von Putnam, Kobayashi und Zink, die eine bessere Prognose im Falle kleinerer Metastasenanzahl feststellen konnten [Putnam et al., 1983; Kobayashi et al., 1999; Zink et al., 2001]. An den Daten von über 5000 Patienten des International Registry of Lung Metastases konnte auch eine signifikant schlechtere Prognose für die Patienten mit mehr als einer Lungenmetastase belegt werden [Pastorino et al., 1997]. Einig sind sich die Autoren verschiedener Studien jedoch in der Tatsache, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Länge der krankheitsfreien Zeit nach einer Operation ansteigt, da die Prognose der Patienten in den meisten Fällen durch erneute Tumorrezidive in der Lunge bestimmt wird [Putnam et al., 1984; Lanza et al., 1992; Pastorino et al., 1997; Zink et al., 2001; Putnam et al., 2002; Planchard et al., 2004]. Als ein weiterer prognostischer Faktor ist die Tumorverdopplungszeit identifiziert worden. Sie gibt die Zeit an, die ein Tumor benötigt, sein Volumen zu verdoppeln. Patienten mit einer Verdopplungszeit von unter 20 Tagen leben signifikant kürzer nach einer Metastasektomie in der Lunge (6 Monate) im Vergleich zu der Gruppe mit einer Verdopplungszeit über 20 Tagen. Diese Patienten haben ein mittleres Überleben von 22 Monaten nach der Thorakotomie [Putnam et al., 1984, 1990]. Die Grenzen der operativen Entfernung von Lungenmetastasen sind durch die Notwendigkeit, eine ausreichend hohe pulmonale Reservekapazität zu belassen, definiert [Groeger et al., 1997]. Aus diesem Grund stößt man sowohl bei ausgedehnter Resektion der Lunge wegen disseminier-

ter Metastasen als auch bei wiederholten Operationen aufgrund eines Tumorrezidivs an die Grenze des Machbaren. Zwar sind erneute Metastasektomien nach einem Rezidiv auch mehrmals erfolgreich durchführbar, jedoch wird mit jeder weiteren Operation die verbleibende pulmonale Reserve zunehmend verkleinert [Groeger et al., 1997; Fourquier et al., 1997; Pastorino et al., 1997; Hendriks et al., 1998; Koong et al., 1999; Jaklitsch et al., 2001]. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei unresektablen Metastasen, die entweder aufgrund ihrer Lokalisation, Verteilung oder Größe nicht operiert werden können [Huth et al., 1980; McAfee et al., 1992; Putnam et al., 1994]. Besonders Mikrometastasen entziehen sich jeglicher chirurgischen Therapie, da sie unterhalb der Nachweisgrenze liegen [Huth et al., 1980]. Jedoch geht gerade von diesen in vielen Fällen das Metastasenrezidiv aus. So fanden van Putte et al. bei bis zu 50% der Patienten nach Metastasektomie in der Lunge ausschließlich dort ein Rezidiv [van Putte et al., 2002]. Als eine mögliche Erklärung dieses Effekts haben Maniwa et al. in ihren Untersuchungen festgestellt, dass durch einen chirurgischen Eingriff an der Lunge eine Erhöhung des VEGF-Spiegels zu verzeichnen ist. Sie wiesen nach, dass durch diese Erhöhung ein Wachstum der Mikrometastasen induziert wird [Maniwa et al., 1998]. Daher empfehlen sie eine postoperative Applikation des Angiogeneseinhibitors AGM-1470, der diesen Kreislauf durchbrechen könnte.

4.1.2 Die konservative Therapie von Lungenmetastasen

Die konservative Therapie von Lungenmetastasen umfasst die Chemotherapie, die Strahlentherapie, die Immuntherapie und die Hormontherapie. Welcher Therapieansatz verwendet wird, richtet sich nach dem Primärtumor [Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002].

Bei der Strahlentherapie wird durch die Anwendung ionisierender Strahlen ein anti-neoplastischer Effekt erzielt. Die Anwendung erfolgt in der Regel nur als adjuvante Ergänzung einer Chemo- oder chirurgischen Therapie. Radiosensitive Tumore sind die Weichteilsarkome, das Mamma-, Harnblasen-, Pankreaskarzinom sowie Karzinome des ZNS. Als kurative Therapie hat die Strahlentherapie von Lungenmetastasen keine Bedeutung.

In der aktiven Immuntherapie wird das Immunsystem des Patienten dahingehend moduliert, dass die zytotoxischen Effektormechanismen sich gegen den eigenen Tumor richten. Da Tumorpatienten häufig unter einer Immunsuppression leiden, wer-

den bei der passiven Immuntherapie Antikörper oder spezifische Immunzellen transfundiert, um eine antineoplastische Wirkung hervorzurufen. Die Immuntherapie wird in klinischen Studien bei dem Nierenzellkarzinom, dem Kolonkarzinom und dem malignem Melanom erprobt. Insbesondere das Nierenzellkarzinom weist eine hohe Resistenz gegenüber den meisten Zytostatika auf, daher ist dieser Therapieansatz vielversprechend. Neben dem Einsatz von Interferon- α und Interferon- γ sowie dem GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) bei Nierenzellkarzinometastasen hat eine Reihe von Untersuchungen am Tiermodell vielversprechende Ergebnisse mit der Inhibierung von VEGF geliefert [Kawarada et al., 1997; Lummen et al., 1998; Sasaki et al., 1998]. Durch den lokalen Einsatz von Tuberkelbakterien des BCG-Stamms konnten eine lokale Entzündungsreaktion und dadurch eine Remission bei Melanomen und Hautmetastasen erreicht werden [Schlimok et al., 1999].

Die Hormontherapie beruht auf der Verhinderung des hormonabhängigen Wachstums durch Subtraktion körpereigener Hormone mittels Hemmung der zentralen Steuerung der Hormonfreisetzung durch GnRH-Analoga (ablativer Hormontherapie), bzw. Gabe von Antiöstrogenen oder Gestagenen (additive Hormontherapie). Hormonsensibel und dadurch für eine Hormontherapie geeignet reagieren Keimzelltumore, das Prostatakarzinom und Formen des Mamma- sowie Korpuskarzinoms.

Die Auswahl der Zytostatika in der Chemotherapie bei Lungenmetastasen richtet sich nach der Zytostatikasensibilität des Primärtumors. Es werden hauptsächlich angewandt [Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, 2002]:

5-Fluorouracil, ein Nukleosidanalogen, führt zu einer Basenschädigung nach dem Einbau in die DNA. Es steht in Kombination mit Folinsäure und Levamisol für die adjuvante Therapie der Metastasen kolorektaler Karzinome zur Verfügung. Auch bei Metastasen eines primären Leberzellkarzinoms sind einzelne Erfolge publiziert worden [Higashi et al., 1987]. Zu den Nebenwirkungen von 5-FU gehören Knochenmarktoxizität, Stomatitis und Alopezie.

Doxorubicin, ein Anthrazyklin, das die Zelle durch DNA-Interkalation, Topoisomerasebindung und Redoxprozesse schädigt. Es findet hauptsächlich Anwendung in der Therapie von Mamma-, Prostata-, Ovarial-, Schilddrüsen-, Leberzell-, Endometrium-,

Harnblasen- und Magenkarzinomen sowie bei Sarkomen und den Metastasen dieser Neoplasien [Sauer, 1999]. Bokemayer et al. erreichten in Kombination mit Ifosfamid und der Infusion von GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) in 4 Fällen eine komplette Remission und in 5 von 18 Fällen ein partielle Remission [Bokemayer et al., 1997]. Einen Zusammenhang zwischen der Dosis und der Remissionsrate publizierten Frustaci et al. mit einer ähnlichen Kombinationstherapie. Sie erreichten je nach Konzentration in 20% bis 100% eine Remission, allerdings wurde die höchste Doxorubicinkonzentration nur von der Hälfte der Patienten vertragen [Frustaci et al., 1997]. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Doxorubicin sind Myelosuppression und Kardiotoxizität.

Die Anwendung von Melphalan aus der Gruppe der Alkylanzien ist beim Plasmozytom, Mammakarzinom und Ovarialkarzinom indiziert. In der isolierten Extremitätenperfusion wird es gegen Melanome und deren Metastasen eingesetzt [Sauer, 1999]. Melphalan wird durch aktiven Transport in die Zelle aufgenommen. Seine Hauptnebenwirkungen sind Knochenmarkdepression, Leukopenie und Trombozytopenie.

Cisplatin hat ein breites Wirkungsspektrum gegen unterschiedliche Karzinome sowie deren Metastasen und ist meist entweder das Chemotherapeutikum der Wahl oder die erste Alternative [Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien, 2002]. Insbesondere gegen Weichteilsarkome ist es gut wirksam [Budd et al., 1993; Dirix et al., 1994]. Auch bei ausgedehnter Metastasierung aufgrund eines kolorektalen Karzinoms wird Cisplatin angewandt [Junginger et al., 1999]. Bei Metastasen eines hepatozellulären Karzinoms wurden ebenso Erfolge mit Cisplatin veröffentlicht [Komeda et al., 1992; Ishikawa et al., 2000]. Auch in der antineoplastischen Therapie bei Melanometastasen ist Cisplatin anwendbar. Cisplatin schädigt die Zelle durch DNA-DNA- und DNA-Protein-Crosslinks. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen die Neuro-, Nephro- und Ototoxizität sowie die Knochenmarkdepression.

Das Problem der Chemotherapie bei Lungenmetastasen besteht in einem ungenügenden Ansprechen der Metastasen auf die Zytostatika. Durch Kenntnis der Tumordoppelungszeit ist eine Aussage über das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie möglich [Huth et al., 1980]. So liegen die Ansprechraten von Metastasen der Weichteilsarkome auf Doxorubicin bei 20 – 30%, auf eine Kombinationstherapie

bei 20 – 50%, ohne jedoch die Überlebensprognose wesentlich zu verbessern [Greenall et al., 1986; Lanza et al., 1991; Mentzer et al., 1993; Wecksler et al., 1993; Dirix et al., 1994; Pass et al., 1996; Ratto et al., 1996; Hochster et al., 1999]. Der wesentliche Grund für die mangelnde Wirksamkeit der Zytostatika beruht auf dem Problem, eine ausreichend hohe Zytostatikadosis im Tumorgewebe zu erhalten, ohne zuvor die systemisch toxische Konzentrationsschwelle zu überschreiten. Lanza et al. fanden heraus, dass eine initiale Chemotherapie zur Verkleinerung der Metastasen durchgeführt werden kann, jedoch sind aus dem Ansprechen auf diese Therapie keine Rückschlüsse auf das Überleben möglich [Lanza et al., 1991]. Einer der Gründe für ein ungenügendes Ansprechen der Tumoren auf Zytostatika liegt in der verstärkten Expression des MDR 1 Gens nach Zytostatikaexposition [Abolhoda et al., 1999]. Dieses Gen codiert das P-Glykoprotein, welches einen Multidrug-Transporter darstellt, das auf diesem Wege einen erhöhten Auswärtstransport des Zytostatikums aus der Zelle bewirkt. Die Hauptmechanismen der Resistenz der Tumorzellen gegen Cisplatin liegen im wesentlichen an dem verminderten intrazellulären Transport des Cisplatins, einer erhöhten zytoplasmatischen Detoxifikation und einer vermehrten Entfernung bzw. Toleranz platininduzierter Addukte der DNA [Andrews et al., 1990].

Als einen Ausweg werden multimodale Konzepte bestehend aus einer aggressiven und – wenn nötig – wiederholten chirurgischen Sanierung kombiniert mit Radio- und Chemotherapie diskutiert. Allerdings versprechen diese wegen der geringen Remissionsraten bei alleiniger Radio- bzw. Chemotherapie nur wenig Hoffnung [McCormack et al., 1990; Groeger et al., 1997].

4.2 Die isolierte Organperfusion als neues Therapieverfahren

Eine wesentliche Limitation der antineoplastischen Therapie mit Zytostatika wird durch die systemische Reaktion des Körpers auf diese Behandlung verursacht. Die Effektivität der Chemotherapie könnte dementsprechend mit Methoden, die eine Erhöhung der wirksamen Konzentration des entsprechenden Zytostatikums im Tumorgewebe erreichen oder die Sensibilität des Tumors erhöhen, verbessert werden. Eine Möglichkeit, die wirksame Konzentration im Zielorgan zu erhöhen, bietet sich durch die Anwendung der isolierten Organperfusion. Bei diesem Verfahren wird ausschließlich das betroffene Zielorgan perfundiert. Da die spezifische Toxizitätsschwelle dieses Organs oft wesentlich höher liegt als die systemische, können weit höhere Zytostatikakonzentrationen im Tumorgewebe erreicht werden. Zudem wird eine systemisch-toxische Reaktion vermieden, da das Medikament nicht in den systemischen Kreislauf gelangt. Die Nachteile dieser Methode liegen in einer zeitlich begrenzten einmaligen Applikation des Zytostatikums und dem erheblichen operativen Aufwand. Das Perfusat selber kann in Zusammensetzung und Temperatur den Erfordernissen angepasst werden [Johnston et al., 1983]. Diese supramaximale Zytostatikaapplikation kann mit Hilfe der isolierten Organperfusion auch mit weiteren antineoplastischen Strategien wie der Hyperthermie oder der Anoxie erfolgreich kombiniert werden [Hegewisch-Becker et al., 2001]. Die Hyperthermiebehandlung beruht auf der Beobachtung, dass Tumorzellen eine wesentlich höhere Thermosensibilität besitzen als gesunde Zellen des Organsystems. Gesundes Gewebe besitzt im Vergleich zu Tumorgewebe Mechanismen, welche die bei Temperaturen oberhalb von 42°C verursachten Schäden reparieren können, wohingegen die Tumorzellen irreversibel geschädigt werden und absterben [Suit et al., 1974; Overgaard, 1977; Hegewisch-Becker et al., 2000]. Die Synergie zwischen Zytostatika- und Hyperthermiebehandlung beruht auf dieser Schädigung der Reparaturenzyme, die die Schäden durch die Zytostatika nicht mehr korrigieren können [Muckle et al., 1973]. Zudem kommt es durch die Hyperthermie zu einer signifikanten Zunahme der mittleren Tumordurchblutung und dadurch zu einer höheren Wirkstoffkonzentration im Tumor [Vaupel et al., 1980; Robins et al., 1997; Wessalowski et al., 1998]. Die Wirkungsverstärkung der Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie wird durch die Thermal-Enhancement-Ratio beschrieben. Diese ergibt sich aus dem Verhältnis der Zytotoxi-

zität einer Chemotherapie mit oder ohne einer supportiven Hyperthermie und ist zeit- und temperaturabhängig.

Prinzipiell eignen sich für die isolierte Perfusion Organe oder Körperabschnitte mit klar definierter und gut zugänglicher Gefäßversorgung wie die Lunge, Niere, Leber oder die Extremitäten, die für die Zeit der Perfusion vollständig von der systemischen Blutzirkulation getrennt werden können. So ist die isolierte Extremitätenperfusion inzwischen klinisch etabliert. Die isolierte Leber- und Lungenperfusion werden beim Menschen nur im Rahmen experimenteller Studien eingesetzt.

4.2.1 Die isolierte Extremitätenperfusion

Die isolierte Extremitätenperfusion ist ein Verfahren, welches insbesondere in der Therapie von Melanomen und Weichteilsarkomen Eingang in die klinische Routine gefunden hat [Lienard et al., 1992]. Im Falle der unteren Extremität werden die Iliakalgefäße kanüliert, bei der oberen Extremität die Axillargefäße. Durch das Vorhandensein venöser Kollateralgefäße muss die Extremität proximal der Kanülierungsstelle zusätzlich noch abgebunden werden, um eine sichere Trennung zwischen Perfusions- und systemischem Kreislauf zu gewährleisten.

Zur Zeit existieren zwei unterschiedliche Anwendungsziele der Extremitätenperfusion: Der therapeutische Einsatz bei Melanomen und Weichteilsarkomen und der prophylaktische Einsatz zusätzlich zur Melanomexzision [Hohenberger et al., 1998]. Dabei verlängert die isolierte Perfusion signifikant das rezidivfreie Intervall und vermindert im Falle eines Rezidivs signifikant die Anzahl der Tumorknoten [Noorda et al., 2004]. Die aktuellen Anwendungsprotokolle kombinieren die isolierte Zytostatikaspülung der Extremitäten mit einer milden bis moderaten Hyperthermie. Dadurch konnte die Fünf-Jahres-Überlebensrate auf Werte zwischen 29% und 52% gesteigert werden [Goss et al., 1977; Krementz et al., 1986+1992]. Inzwischen wurde der erfolgreiche Einsatz vieler verschiedener Zytostatika publiziert. Mit einem Zusatz von Cisplatin bei einer hyperthermen Perfusion erreichte die Arbeitsgruppe um Papa eine mittlere Überlebenszeit von 87,2 Monaten nach der Behandlung von Melanomen [Papa et al., 1996]. Sie fanden zusätzlich noch heraus, dass sich die Komplikationsrate senken lässt, wenn zwischen der Perfusion und der Lymphknotendissektion 6 – 8 Wochen vergehen. Die lokalen Nebenwirkungen von Cisplatin wie zum Beispiel Erytheme oder motorische und sensorische Neuropathien sind als kurzfristig und voll

reversibel beschrieben worden [Papa et al., 1996; van Ginkel et al., 1996]. Nakano et al. beschrieben bei 41,5°C und Cisplatin eine 84,9%-ige Remissionsrate bei Osteosarkomen [Nakano et al., 1999]. Auch der Einsatz von Tumor-Nekrosis-Faktor alpha (TNF- α) wurde in vielen Veröffentlichungen als vielversprechend beschrieben [Eggermont, 1998]. Insgesamt wird von einem vollständigen Ansprechen der Tumore auf TNF- α in 80% der Fälle berichtet [Lejeune et al., 1993; Eggermont et al., 1995; Eggermont, 1998]. Ebenso sind Kombinationen mit anderen Zytostatika mit gutem Ergebnis beschrieben worden [Fraker et al., 1997; van Ginkel et al., 1996; Olieman et al., 1997]. Fraker beschrieb das optimale Anwendungsprotokoll als eine Kombination aus Melphalan und milder Hyperthermie über 60 Minuten [Fraker, 2004]. In ihrer Studie über die optimale TNF- α Konzentration fanden Fraker et al. ein Optimum bei 4 mg TNF- α zusammen mit der Gabe von 0,2 mg Interferon- γ sowie 10 mg Melphalan [Fraker et al., 1996]. In der hyperthermen Extremitätenperfusion konnten Di Filippo et al. ein Behandlungsoptimum zwischen Tumorbekämpfung und dem Schonen des gesundem Gewebes bei 41,5 °C nachweisen [Di Filippo et al., 1998]. In Kombination mit Melphalan erzielten sie ein Ansprechen auf die Therapie bei 76% der Tumoren. Nakano et al. Beschrieben für die Cisplatinperfusion bei 41,5°C eine 84,9%-ige Remissionsrate bei Osteosarkomen [Nakano et al., 1999].

4.2.2 Die isolierte Leberperfusion

Die Leber kann sowohl über die Vena Portae als auch über die Leberarterie perfundiert werden [Oldhafer et al., 1998]. Während die Tumorzellen, besonders jene aus dem Gastrointestinaltrakt, oft durch die Portalvene in die Leber gelangen, beziehen sie ihre Blutversorgung meist durch die Leberarterie [Ackerman, 1974; Lin et al., 1984]. Daher wird auf diesem Perfusionsweg eine größere Tumorzellzahl erreicht. Die Leberperfusion eignet sich zur Behandlung der Metastasen kolorektaler Karzinome, des malignen Melanoms, des Mammakarzinoms, des Pankreaskarzinoms und dem primären Leberkarzinom [Aigner, et al, 1982; Shishido et al., 1998; Alexander et al., 2000; Ishikava et al., 2000; Suzuki et al., 2001]. Jedoch ist die Perfusion mit einem erheblichen operativen Aufwand verbunden, da Bypass-Verbindungen für den venösen Abfluss aus den Iliakalgefäßen, den Nieren und dem Gastrointestinaltrakt geschaffen werden müssen [Oldhafer et al., 1998]. Da die isolierte Leberperfusion bei einigen Tumoren jedoch mit Erfolg angewendet werden konnte, erscheint dieser Aufwand gerechtfertigt [Libutti et al., 2000; Bartlett et al., 2001]. So gelang es der Gruppe um Alexander, durch eine isolierte Leberperfusion die mittlere Überlebens-

zeit bei Lebermetastasen eines okulären Melanoms von 2 – 7 Monaten auf 8 – 12 Monate zu verlängern [Alexander et al., 2000; Alexander et al., 2003]. In ihren Versuchen verwendeten Alexander et al. eine hypertherme isolierte Leberperfusion mit 1,5 mg/kg Melphalan über 60 Minuten. Bei 52% der Patienten verkleinerten sich nach 4 Wochen radiologisch sichtbar alle Metastasen um über 50%, bei 10% der Patienten war der Nachweis von Metastasen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Aigner et al. in ihren Studien [Aigner et al., 1982; Aigner et al., 1983]. Sie erzielten nach isolierter Leberperfusion mit Mitomycin C bzw. 5-FU eine 67%-tige Remissionsrate. Die Patienten dieser Studien hatten Lebermetastasen von Kolonkarzinomen und Karzinoiden, ein Patient litt an primärem Hepatom. Sie ergänzten, dass durch eine intraarterielle Kurzinfusion der gleichen Medikamente im Anschluss an die isolierte Leberperfusion die Überlebenschancen nochmals verlängert werden konnte. Den positiven Effekt von Hyperthermie bei isolierter Leberperfusion untersuchten Skibba et al [Skibba et al., 1986]. Sie perfundierten insgesamt acht Patienten, davon hatten zwei Patienten Melanometastasen, ein Patient ein cholangiozelluläres Karzinom und fünf Patienten Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms. Für die Perfusion verwendeten sie Temperaturen zwischen 42°C - 42,5°C über vier Stunden. Insgesamt erreichte die Gruppe bei sieben der acht Patienten eine Remission, welche sich durch CT oder Leberbiopsie nachweisbare Tumornekrosen auszeichnete. Diese Nekrosen stellten sich zudem als unabhängig von Größe oder Anzahl der Tumoren heraus.

4.2.3 Die isolierte Perfusion von Pleura- und Peritonealhöhle

Der isolierten Organperfusion ähnlich sind die isolierten Perfusionen der Pleura- und der Peritonealhöhle. Bei der isolierten Perfusion der Pleura wegen eines Pleuramesothelioms berichten Ratto et al. von guten Ergebnissen. In ihrer Publikation beschrieben sie die besten Ergebnisse bei einer Kombination von Cisplatin (100 mg/m²), Hyperthermie (41,5°C) und einer postoperativen Bestrahlung [Ratto et al., 1999].

Die isolierte Perfusion der Peritonealhöhle eignet sich zur Behandlung eines Peritonealmesothelioms oder disseminierter Metastasen eines Magen- oder kolorektalen Karzinoms. Dabei sind insbesondere Erfolge mit der Kombination von Hyperthermie und Cisplatin gemeldet worden. Es gelang den beiden Gruppen um Ma und Cho, die Medikamentenkonzentration im Vergleich zur intravenösen Gabe um ein Vielfaches

zu steigern und bei einem bis zu 80%-tigen Anteil der Patienten Tumorfreiheit zu erreichen [Ma et al., 1997; Cho et al., 1999]. In der Therapie der Peritonealmetastasen beschreiben Yonemura et al. eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11% nach der hyperthermen Perfusion mit Zytostatika [Yonemura et al., 1996].

4.3 Die isolierte Lungenperfusion

Die erste isolierte Lungenperfusion führten Creech et al. im Jahre 1959 durch [Creech et al., 1959]. Dieser Einsatz war von Beginn an klinisch und wies keine tierexperimentellen Vorversuche auf. Sie verwendeten eine Doppellungenperfusion mit zwei Perfusionskreisläufen: einem pulmonalen und einem Körperkreislauf. Ein Jahr später entwickelten Pierpont et al. eine Methode zur Einzellungenperfusion [Pierpont et al., 1960]. In diesem Versuch konnten sie durch eine radioaktive Markierung der Erythrozyten eine vollständige Trennung des Perfusions- vom systemischen Kreislauf nachweisen. Seit dieser Zeit hat es immer wieder Versuche mit verschiedenen Modellen gegeben, die die Zielsetzung hatten, genügend Daten hinsichtlich der Indikationsstellung und der Durchführung der ILP für einen klinischen Einsatz zu sammeln.

In der seltenen klinisch-experimentellen Anwendung am Menschen wird bisher vor allem die Einzellungenperfusion mit unterschiedlichen Zytostatika in Normo- oder Hyperthermie nach vorhergegangener lateraler Thorakotomie durchgeführt. Nach den notwendigen Präparationen werden hierbei anschließend die Lungengefäße selektiv kanüliert und an eine Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen. Dadurch erfolgt für das durch die Gefäßversorgung definierte Gewebeareal die isolierte Perfusion. Ein positiver Nebeneffekt entsteht zudem dadurch, dass für diesen Eingriff mittels Herz-Lungen-Maschine Vollheparinisierung notwendig ist. Dieser wird eine zusätzliche antimetastatische Wirkung durch Erschwerung des Anheftens der Tumorzellen an die Gefäßwände nachgesagt [Miller et al., 1974]. Bei der simultanen bilateralen Lungenperfusion hingegen ist ein zweiter Perfusionskreislauf für die Sauerstoffversorgung des Körpers notwendig, welcher potentiell ein erhöhtes Risiko während der Operation mit sich bringen kann.

Die Medikamentengabe kann zirkulierend oder nur einmalig erfolgen. Bei der zirkulierenden Gabe wird das Perfusat kontinuierlich aus einem Reservoir entnommen und

nach Durchfluss durch die Lunge dorthin wieder zurückgeleitet (recirculating). Die andere Möglichkeit führt zu einem nur einmaligen Kontakt des Pharmakons mit dem Gewebe. Nach Durchfluss durch die Lunge wird das Perfusat gesammelt und verworfen (single-pass). Durch beide Modi der Medikamentengabe, single-pass bzw. recirculating, wurden hohe Spitzenkonzentrationen im Zielgewebe erreicht [Furrer et al., 1998; van Putte et al., 2002]. Die Einflussfaktoren, die letztlich die effektive Gewebekonzentration im Tumorgewebe bestimmen, sind noch nicht ausreichend untersucht.

4.3.1 Tierexperimentelle Modelle der isolierten Lungenperfusion

Da hohe Versuchszahlen bei Kleintiermodellen kostengünstiger sind, lassen sich größere und statistisch signifikantere Versuchsgruppen realisieren. Daher werden sie hauptsächlich für Toxizitäts- und Pharmakokinetikstudien sowie für Fragen der prinzipiellen Wirksamkeit und Durchführung verwendet. Jedoch lassen sich aufgrund der anatomischen und technischen Besonderheiten die Ergebnisse dieser Kleintierversuche nicht direkt auf den Menschen übertragen.

In der Erforschung der isolierten Lungenperfusion mit Kleintieren ist dabei immer das gleiche Rattenmodell von Weksler zur Anwendung gekommen [Weksler et al., 1995]. Mit diesem Modell konnten Weckler und Abolhoda durch ihre Versuche die maximalen Dosen von Doxorubicin und TNF- α bei Kleintieren bestimmen [Weckler et al., 1993 – 1995; Abolhoda et al., 1997, 1999]. Es gelang ihnen, bei einem Sarkommodell zu zeigen, dass bei einer 20-fach höheren Medikamentenkonzentration im Perfusat im Vergleich zur intravenösen Applikation eine eindeutige Tumorregression bei gleichzeitig guter Lungengewebstoleranz stattfand.

Ebenso wurde für 5-Fu und Melphalan am Kleintiermodell der Nachweis erbracht, dass diese gegen kolorektale Karzinome und Weichteilsarkome im Rahmen der ILP eingesetzt werden können [Ng et al., 1995; Nawata et al., 1996; Hendriks et al., 1998].

Den Nachweis der antineoplastischen Potenz des Cisplatins in der ILP erbrachten die Arbeitsgruppen um Li und Kaneda [Li et al., 1998; Kaneda et al., 2001]. In ihren Studien zur Pharmakokinetik und Toxizität wiesen sie nach, dass trotz geringerer Cisplatindosis bei der isolierten Lungenperfusion ein deutlich höherer Medikamen-

tenspiegel im Lungengewebe erreicht wird als bei einer i.v. Applikation höherer Dosen. In diesen Versuchen war sowohl der systemische Serummedikamentenspiegel als auch der Cisplatin Spiegel in der Niere deutlich niedriger als bei der i.v. Gabe. Die geringere Nierenkonzentration ist in sofern von Bedeutung, da die Nephrotoxizität des Cisplatins den limitierenden Faktor einer Dosissteigerung darstellt [Nagai et al., 1996]. In Kombination mit Digitonin, welches die Permeabilität der Zellmembran für Cisplatin erhöht, konnten bis zu 20% höhere Konzentrationen im Gewebe erreicht werden [Tanaka et al., 2001]. Durch eine Endothelinzugabe in die Perfusionslösung konnten sowohl das Überleben als auch der Perfusionsdruck in der Pulmonalarterie und damit auch die Cisplatinkonzentration im Tumorgewebe signifikant erhöht werden [Matsuoka et al., 2001].

Großtiere eignen sich auf Grund ihrer relativen morphologischen und physiologischen Nähe besser, Versuchsergebnisse zuverlässig auf den Menschen zu transferieren. Insbesondere das Schwein besitzt ähnliche anatomische, morphologische und physiologische Verhältnisse wie der Mensch. Da die Schweinelunge eine starke Ähnlichkeit mit der menschlichen Lunge aufweist, bietet sich in diesem Forschungsbereich der Einsatz von Schweinen als Versuchstiere an. Bis heute hat es viele Untersuchungen zur Ischämietoleranz im Rahmen der Lungentransplantationsforschung an der Schweinelunge gegeben, sogar ein möglicher Einsatz als xenogenes Spendertier für eine Transplantation wird aktuell von vielen Forschungsgruppen untersucht [Cozzi et al., 1997; Caplan et al., 1999; Grant et al., 2001; Schelzig et al., 2001].

Im Jahr 1991 untersuchten Rickaby et al. an Hunden den Einfluss von Hyperthermie auf die isoliert perfundierte Lunge [Rickaby et al., 1991]. Sie führten eine Einzellungenperfusion mit entweder Vollblut oder Kochsalzlösung durch. Verglichen wurde eine Kontrollgruppe bei 37°C mit zwei Hyperthermiegruppen bis 43°C und bis 45°C. Im Temperaturbereich unter 43°C konnten keine Veränderungen bei den Messwerten festgestellt werden. Über 43°C kam es gegen Ende der Perfusion zu einem Anstieg des Perfusionsdrucks, besonders in der Blutperfusionsgruppe. Rickaby vermutete, dass sich die Erythrozyten bei höheren Temperaturen verklumpen und Mikroembolien verursachen. Zudem kam es unabhängig von der Perfusionstemperatur zu Veränderungen bei dem Feucht-/Trockengewichtsquotienten, dem extravaskulären

Volumen, die beide anstiegen, sowie der Compliance, welche sank. Dies wurde durch zunehmende Mikroatelektasenbildung erklärt. Insgesamt stellten Rickaby et al. fest, dass die Lunge Temperaturen bis 44°C gut verträgt. Die Arbeitsgruppe um Cowen bewies später, dass diese Ergebnisse auf die Doppellungenperfusion übertragbar sind [Cowen et al., 1992]. Sie verwendeten einen zweiten, 26°C kalten systemischen Kreislauf für die Sauerstoffversorgung des Körpers. Wie schon bei Rickaby et al. konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass die Lunge Temperaturen bis 44°C toleriert, über diese Temperatur hinaus jedoch die Lunge irreversibel geschädigt wird.

Da die isolierte Lungenperfusion ein wirksames antineoplastisches Verfahren, jedoch mit einem erheblichen operativen Aufwand verbunden ist, wurden von einigen Gruppen alternative Applikationsformen der ILP untersucht [Ratto et al., 1993; Furrer et al., 1998]. Furrer et al. verglichen die Doxorubicinkonzentrationen im Plasma, Lungengewebe und Myokard nach ILP, „blood-flow-occlusion-perfusion“ (BFO), endovaskulärer BFO und i. v.-Gabe. Die BFO besaß den gleichen Versuchsaufbau wie die ILP, jedoch wurden die Lungenvenen nicht abgeklemmt, das Perfusat konnte nach Durchfluss durch die Lunge in den Körperkreislauf übertreten. Bei der endovaskulären BFO wurde die Pulmonalarterie durch einen durch die Femoralarterie eingeführten Ballon verschlossen, die Lungenvene blieb erneut unangetastet. Das Ergebnis dieser Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Doxorubicinkonzentration im Lungengewebe zwischen der ILP- und der BFO-Gruppe, jedoch bis zur zehnfachen Konzentration im Vergleich zur i.v. Applikation. Im Falle der ILP war kein Doxorubicin im Myokard oder Serum nachweisbar. Die entsprechenden Konzentrationen bei der BFO lagen bei einem Drittel derer nach i.v.-Gabe. Durch die Freigabe des Lungenkreislaufes nach BFO sank der Doxorubicinspiegel in der Lunge ab, wohingegen er in der i.v.-Gruppe stabil blieb. Dies lässt sich mit einem Auswascheffekt des Blutes bei Reperfusion erklären. Ratto et al. verglichen die Gewebekonzentrationen von Cisplatin nach Gabe durch verschiedene Applikationstechniken am Schweinmodell. Bei zwei Gruppen injizierten sie 2,5 mg/kg Cisplatin in die Pulmonalarterie, einmal mittels ausschließlicher Klemmung der Pulmonalarterie proximal der Injektionsstelle (stop-flow-Technik), in der anderen Gruppe, indem noch zusätzlich zu der zuvor beschriebenen Technik der venöse Abfluss durch Klemmung der Pulmonalvenen verhindert wurde (stop-flow/out-flow-occlusion-Technik). Zwei weite-

re Gruppen beinhalteten die isolierte Lungenperfusion mit 2,5 mg/kg und 5 mg/kg. Obwohl in der stop-flow-Gruppe der systemische Platinspiegel die höchsten Werte erreichte, wurde ein signifikanter Unterschied zu den anderen Gruppen verfehlt. Die höchsten Cisplatinkonzentrationen im Pulmonalisblut erzielten die ILP-Gruppen mit einem bis zu viermal höheren Wert. Das Gleiche gilt für die Medikamentenkonzentrationen im Lungengewebe. In allen Gruppen war der Gasaustausch durch die perfundierte Lunge signifikant beeinträchtigt, erholte sich jedoch eine Stunde nach abgeschlossener Perfusion wieder. Vier Stunden nach der Perfusion waren in allen Gruppen Gewebeschäden und ein Lungenödem mit dem Mikroskop sichtbar. Die Studiengruppe um Ratto stellte fest, dass die Lunge Cisplatin bis zu einer Konzentration von 5 mg/kg gut toleriert. Anders als in anderen Studien [Li et al., 1999] wurde hier kein Konzentrationsplateau in der Medikamentenkonzentration des Lungengewebes bei steigender Medikamentenkonzentration gefunden. Obwohl die stop-flow/out flow-occlusion Technik ähnlich hohe Lungenkonzentrationen lieferte, ist sie dennoch der ILP unterlegen. Dies gilt insbesondere bezüglich einer homogeneren Medikamentenverteilung in der Lunge, in geringeren Knochenmarksspiegeln sowie höheren Cisplatinkonzentrationen in den Hiluslymphknoten.

Die Lungentoxizitätsgrenze und Pharmakokinetik im Großtiermodell für Doxorubicin in der ILP sowie die dadurch hervorgerufenen biochemischen und morphologischen Veränderungen waren Ziel der Untersuchungen einiger Gruppen [Minchin et al., 1988; Baciewicz et al., 1991]. Dabei zeigte sich mit steigender Doxorubicinkonzentration auch ein signifikant steigender Gewebemedikamentenspiegel, der jedoch ab einer perfundierten Konzentration von ca. 4 µg/ml in ein Plateau überzugehen schien. Die maximale Doxorubicindosis gaben Baciewicz et al. mit 7 µg/ml an. Mit steigender Medikamentendosis entstand ein signifikanter Anstieg der LDH, der auf eine Schädigung des Lungengewebes hinweist. Ebenso war mit steigender Konzentration eine Zunahme der histologischen Schädigungen in der Lunge auszumachen, die von einem mäßigen periarteriellen und subpleuralen Ödem, interstitiellen und inflammatorischen Infiltrationen, milden Hämorrhagien und alveolaren Schädigungen bis zu Nekrosen des arteriellen Endothels sowie des Alveolarepithels in den Gruppen mit der höchsten Doxorubicingabe reichten. Diese Ergebnisse lassen auf eine dosisabhängige Schädigung des Lungengewebes bei Perfusion mit Doxorubicin schließen.

Pogrebniak et al. entschieden sich für das Schwein als Versuchstier für ihre Untersuchungen über den Einfluss verschiedener TNF- α Konzentrationen auf das Lungengewebe bei ILP [Pogrebniak et al., 1994]. Sie ermittelten die maximal tolerierte systemische TNF- α Dosis mit 40 mg/kg. Zusätzlich untersuchten sie noch eine Gruppe mit milder Hyperthermie und 40 mg/kg TNF- α . Unabhängig von der Perfusionstemperatur wurden Konzentrationen bis einschließlich 40 mg/kg mit leichten Schäden vertragen.

Die bisherigen Versuchstiermodelle waren so konzipiert, dass sie meist Akutversuche darstellten, die auf die Frage nach Langzeitschäden nicht eingingen. Bei diesen Versuchen wurden die Pharmakokinetik und Toxizität der Zytostatika erforscht und die Versuchstiere, meist Kleintiere, im Anschluss an den Versuch getötet. Dadurch konnten keine Aussagen über eventuelle Spätschäden der Lunge durch die ILP getroffen werden. Die Auswertung der chronischen Versuche stützte sich auf die histologische Beurteilung nach Ablauf der Beobachtungszeit und das Überleben der Versuchstiere nach ILP. Die Genese der histologischen Schäden ist jedoch multifaktoriell und nach Ablauf der Nachbeobachtungsperiode schwierig einem einzelnen Ereignis wie der ILP zuzuordnen, da die Nachbeobachtungsperiode je nach Gruppe zwischen zwei und acht Wochen dauerte. Eine mögliche Schädigung der Lunge mit dem Überleben der Versuchstiere zu verknüpfen ist nur eingeschränkt möglich. Oft wurde in einigem zeitlichen Abstand zur Perfusion den Tieren in einer zweiten Operation die kontralaterale Lunge entfernt, um eine Aussage über die Lungenfunktion der perfundierten Lunge treffen zu können. Diese Pneumektomie stellt jedoch ein erneutes Operationstrauma dar und ist nicht von einem Schaden durch die Perfusion abzugrenzen.

4.3.2 Ergebnisse der ILP beim Menschen

Bisher wurden von den einzelnen Forschungsgruppen folgende Zytostatika am Menschen eingesetzt:

Burt et al. perfundierten acht Patienten mit unresektablen Metastasen eines Sarkoms mit 40 mg/m² bzw. 80 mg/m² Doxorubicin [Burt et al., 2000]. Sie erzielten eine signifikant höhere Medikamentenkonzentration bei gleichzeitiger Abwesenheit eines Lecks im Pulmonalkreislauf. Jedoch sprachen die Tumoren bei 40 mg/m² kaum auf die The-

rapie an, und bei einer Konzentration von 80 mg/m^2 schien die toxische Schwelle schon überschritten worden zu sein, da in diesem Fall schwere Lungenschäden auftraten. Postoperativ betrug das mittlere Überleben 11 Monate.

Zwischen 1982 und 1991 führten Johnston et al. drei Single- und fünf Doppellungenperfusionen am Menschen durch [Johnston et al., 1995]. Die eine Hälfte der Patienten litt an Lungenmetastasen, die andere an primären Lungentumoren. Dabei wurde in sechs Fällen Doxorubicin mit Konzentrationen bis $10 \text{ } \mu\text{g/ml}$, bei zwei Anwendungen Cisplatin in einer Dosierung von $14 - 20 \text{ } \mu\text{g/ml}$, in einem Fall in Kombination mit 40°C Hyperthermie, verwendet. Die Perfusionszeit variierte zwischen 45 und 60 Minuten. In allen Fällen traten weder Komplikationen während der Operation noch Anhaltspunkte für eine toxische Schädigung der Lunge durch die verwendeten Zytostatikakonzentrationen auf. Ferner waren die Zytostatika nicht im systemischen Kreislauf nachweisbar. Die Überlebenszeit nach der Behandlung lag zwischen 23 und 151 Tagen. Eine Tumorantwort auf die Behandlung war bei keinem Patienten zu verzeichnen, jedoch merkte Johnston selbst an, dass eine Dosissteigerung bei jedem Patienten möglich gewesen wäre, da in keinem Fall die dosislimitierende Toxizitätsgrenze erreicht wurde.

An 20 Patienten mit Lungenmetastasen verschiedenster Genese führten Pass et al. eine isolierte Perfusion mit $\text{TNF-}\alpha$ und Interferon- γ durch [Pass et al., 1996]. Dabei erreichten sie in drei Fällen eine vorübergehende Regression der Metastasen auf der perfundierten Lungenseite und stellten eine gute Verträglichkeit der Therapie durch das Lungengewebe fest.

Ratto et al. untersuchten die Gesamtschädigung der Kombination von Metastasektomie und isolierter Lungenperfusion mit Cisplatin an sechs Patienten sowie die Verteilung von Cisplatin im Tumor- und Lungengewebe [Ratto et al., 1996]. Diese Gruppe orientierte sich in der Medikamentendosierung an den Ergebnissen ihrer Vorversuche mit Schweinen [Ratto et al., 1993]. Sie perfundierten die Patienten 60 Minuten lang normotherm mit 200 mg/m^2 Cisplatin, einer Flussrate von $200 - 280 \text{ ml/min}$, um den Pulmonaldruck unter 35 mmHg zu halten. Anschließend erfolgte die Metastasektomie. Es konnte kein Cisplatin im systemischen Kreislauf nachgewiesen werden. Intraoperativ traten keine Komplikationen auf, jedoch entwickelten sich postoperativ

bei zwei Patienten radiologische Zeichen eines interstitiellen und alveolären Ödems. Ein Patient verstarb 9 Monate nach der Perfusion an einem extra- und intrapulmonalen Tumorrezidiv, ein weiterer in den folgenden 11 Monaten an extrapulmonalen Metastasen. Die anderen vier Patienten waren zwischen 9 und 21 Monate (Mittel 13 Monate) tumorfrei. Die FVC und FEV₁ verschlechterten sich postoperativ signifikant im Vergleich zu ihren Ausgangswerten, innerhalb Jahresfrist stiegen sie jedoch bei zwei Patienten wieder auf die präoperativen Werte an. Da keine histologischen Schäden festzustellen waren, sind diese Auswirkungen am ehesten auf die Metastasektomie zurückzuführen. Für Ratto et al. stellte so auch die Metastasektomie das größere Trauma für den Patienten im Vergleich zur ILP dar.

Die Anwendung von ILP mit Cisplatin in Kombination mit Metastasektomie an vier Patienten mit Sarkometastasen dokumentierten Schröder et al. [Schröder et al., 2002]. Zuerst erfolgte die chirurgische Sanierung der Lunge. Danach folgte eine ILP mit 70 mg/m² Cisplatin über 20 – 40 Minuten bei 41°C. Der Fluss betrug zwischen 300 und 500 ml/min, wodurch sich ein Perfusionsdruck in der Pulmonalarterie unterhalb des Wertes vor der ILP ergab. Die Operationen verliefen problemlos, und es gab keine Hinweise auf systemische Toxizität durch Cisplatin oder ein Leck im Perfusionskreislauf. Jedoch entwickelten alle Patienten im postoperativen Verlauf ein transientes Lungenödem und ischämische Mukosaveränderungen, die sich innerhalb der folgenden 12 Wochen zurückbildeten. Nach 12 Monaten lebten drei der vier Patienten noch und waren krankheitsfrei, der Vierte starb vermutlich an zerebralen Metastasen. Die Ergebnisse dieser Studie aus einer Kombination von chirurgischer Intervention und ILP mit Cisplatin und Hyperthermie innerhalb einer Operation geben Anlass zur weiteren Forschung auf diesem Gebiet mit dem Ziel einer späteren routinemäßigen klinischen Anwendung. Allerdings weisen Schröder et al. auf die Tatsache hin, dass die Lunge sowohl durch ILP als auch durch die Metastasektomie in Mitleidenschaft gezogen wird, wodurch sich die toxischen Einflüsse auf die Lunge potenzieren können.

In den bisher publizierten Studien konnten die prinzipielle antineoplastische Wirkung der ILP mit verschiedenen Zytostatika sowie die technische Durchführbarkeit im Großtiermodell und am Menschen bewiesen werden. Einig waren sich alle Autoren in der Indikationsstellung für die isolierte Lungenperfusion, die sie mit Lungenmetasta-

sen, oft aufgrund multipler Rezidive von Sarkometastasen, angaben. Jedoch gibt es durch die geringe Anzahl und der Heterogenität der Großtierversuche kaum systematische Erkenntnisse, die eine standardisierte klinische Anwendung zulassen würden. Die Studienprotokolle der einzelnen Gruppen sowohl experimentell als auch klinisch unterschieden sich, es wurden verschiedene Modelle, verschiedene Medikamente mit großen Konzentrationsunterschieden zwischen den Forschungsgruppen angewendet. Die Perfusionsdauer der einzelnen Gruppen unterschied sich zum Teil beträchtlich und war meist empirisch gewonnen. Die Perfusatzusammensetzung war uneinheitlich zwischen den Forschungsgruppen, je nach Veröffentlichung wurden Blut, kristalline oder kolloidale Lösungen verwendet.

Auch die definierten Perfusionsbedingungen der isolierten Extremitätenperfusion auf die Lunge zu übertragen ist nicht möglich, da die vaskuläre Beschaffenheit des Niederdrucksystems der Lunge nicht mit jenem der Extremitäten verglichen werden kann.

5 ZIELE DER ARBEIT

Die ILP stellt ein Verfahren dar, welches potentiell die Überlebensprognose von Patienten mit Lungenmetastasen verbessern kann. Neben zahlreichen Kleintierversuchen, die die Wirksamkeit der ILP auf Lungenmetastasen nachweisen konnten, fehlen bisher systematische Großtierstudien, die eine humane Anwendung der ILP erlauben würden. Die publizierten Großtiermodelle lieferten zwar den Nachweis der technisch erfolgreichen Durchführbarkeit der ILP, Untersuchungen, die die verschiedenen Perfusionsbedingungen und ihre Auswirkungen auf die Funktion des normalen Lungengewebes untersucht hätten, fehlen weitgehend. Diese Kenntnisse sind jedoch für eine humane Anwendung unverzichtbar, da die Gefahr besteht, durch die ILP eine schwere Schädigung des gesunden Lungengewebes hervorzurufen.

Um dieses fehlende Wissen zu erhalten, wurde ein Großtiermodell konzipiert, in welchem die optimalen und kritischen Perfusionsbedingungen untersucht werden konnten. Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil dieses Projekts.

Cisplatin ist ein hochpotentes Therapeutikum zur zytostatischen Therapie einer Vielzahl von Tumorentitäten und eignet sich daher gut für die Behandlung von Lungenmetastasen. Jedoch ist der Einsatz dieses Zytostatikums in der systemischen Therapie durch die Nephrotoxizität und die Knochenmarkdepression stark limitiert. Es kann sofort in der Tumorzelle wirken, da es keine Giftung durch die Leber benötigt wie einige andere Zytostatika. Aus diesen Gründen eignet sich Cisplatin jedoch gut für die ILP.

Das konkrete Ziel dieser Arbeit war es, die Wirkung von Cisplatin im Rahmen der ILP in einer Dosis weit oberhalb des systemischen therapeutischen Bereichs auf das normale Lungengewebe zu untersuchen, mit dem Ziel, eine Maximaldosis für die humane Anwendung zu definieren.

6 MATERIAL UND METHODEN

6.1 Tierexperimentelles Modell

Aus den Ergebnissen der Lungentransplantationsforschung ist bekannt, dass die Schweinelunge der des Menschen sehr ähnlich ist und dass daher Ergebnisse sehr gut auf den Menschen übertragen werden können. Sie wird in vielen Arbeitsgruppen für Versuche zur Ischämietoleranz im Rahmen der Lungentransplantation genutzt. Deshalb wurde für das vorliegende in-situ Perfusionsmodell das Schwein als Versuchstiere gewählt. Der prinzipielle Versuchsablauf bestand in der normothermen unilateralen Perfusion der ausgeklemmten linken Lunge mittels einer Herz-Lungen-Maschine mit verschiedenen Perfusionslösungen für jeweils 40 Minuten und anschließendem Auswaschen des Perfusats über 5 Minuten. Anschließend wurden die rechten Pulmonalarterien und der rechte Hauptbronchus abgeklemmt, so dass das Versuchstier ausschließlich auf die zuvor perfundierte Lunge angewiesen war. Sämtliche Untersuchungsparameter der sechsständigen Reperfusionphase waren somit ausschließlich von der perfundierten Lunge abhängig.

6.1.1 Versuchstiere

Die Durchführung der Studie erfolgte an 20 Schweinen (Deutsche Landrasse) zwischen 24 – 40 kg Gewicht (Mittelwert $31,5 \pm 5,1$ kg). Die Tiere der Shamgruppe waren mit durchschnittlich $26,8 \pm 5,9$ kg am leichtesten, die der VG 300 am schwersten (siehe Abb. 1). Die Unterschiede im Körpergewicht waren nicht signifikant ($p = 0,109$). Die Tiere stammten aus der landwirtschaftlich kontrollierten Zuchtlinie der Charles River Laboratories in Sulzfeld, die nach den international anerkannten Empfehlungen der FELASA für Versuchstiere in der biomedizinischen Forschung geführt wird. Die Tierversuche wurden vom Thüringer Landesverwaltungsamt auf der Grundlage des Tierschutzgesetzes vom 25.05.1998 BGB, §8, Absatz 1, genehmigt.

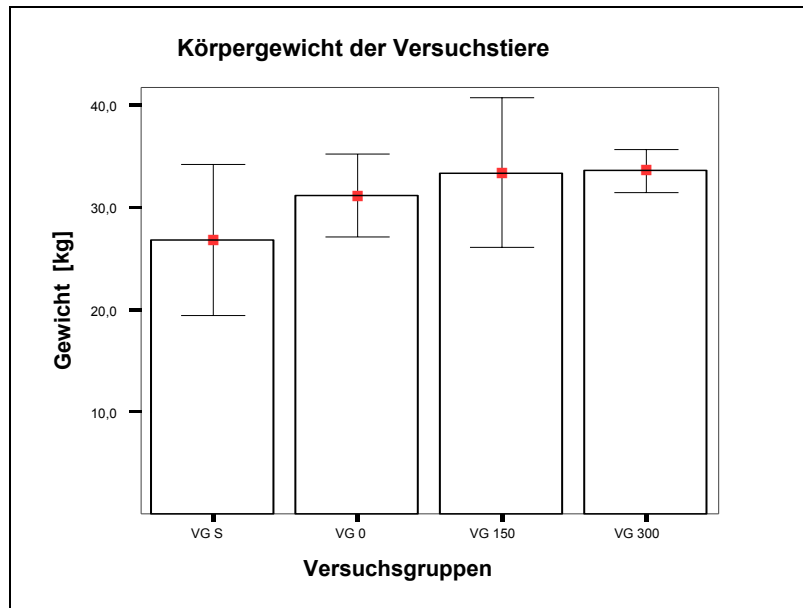


Abb. 1: Körpergewicht der Versuchstiere (M ± SD)

6.1.2 Versuchsgruppen

In drei Gruppen zu je 5 Tieren wurde eine isolierte Lungenperfusion durchgeführt. Die übrigen 5 Tiere bildeten die sogenannte „Sham“-Gruppe, bei der nach entsprechender Präparation der Hilusstrukturen auf eine Lungenperfusion verzichtet wurde. Dies bedeutet, dass in dieser Gruppe direkt nach der Präparation der Lungengefäße die Nachbeobachtung begann. Diese Gruppe diente als Kontrollgruppe.

Die Versuchsgruppe VG 0 wurde ausschließlich mit normothermem Basisperfusat gespült. Sie diente zur Bewertung des isolierten Einflusses der Perfusion selbst auf die Lungenfunktion und als Vergleichsgruppe zur Bewertung der Cisplatinwirkung.

Tab. 1: Versuchsgruppen

Gruppenname	Gruppenname	Cisplatinkonzentration
VG S	Sham- Gruppe	0 mg
VG 0	Perfusion- Kontrollgruppe	0 mg
VG 150	Perfusion- Cisplatin 150	150 mg
VG 300	Perfusion- Cisplatin 300	300 mg

6.2 Versuchsdurchführung

6.2.1 Anästhesie

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 20 mg/kg KG Ketamin [Ketamin 10%, Atarost, Dtl.] zusammen mit 150 IE Hyaluronidase [Hylase-Dessau, PharmDessau, Dtl.] und 0,04 mg/kg KG Atropin [Atropin-Sulfat, Braun 0,5 mg, B. Braun, Melsungen, Dtl.] intramuskulär. Um einen peripheren venösen Zugang für die Injektionsnarkotika zu schaffen, wurde die V. auricularis caudalis des linken Ohrs punktiert. Über diesen verabreichten wir je nach Bedarf 2 – 4 mg/kg KG Propofol [Disoprivan 2% Emulsion, AstraZeneca, Dtl.] intravenös als Kurzzeitnarkotikum während der Intubation. Am Ende der Prämedikation wurden den Tieren noch 15000 IE Heparin [Liquemin N25000, Roche, Dtl.] verabreicht. Zur orotrachealen Intubation der nun narkotisierten Tiere verwendeten wir je nach Bedarf einen Orotrachealtubus der Größe 7,5 oder 8,0. Am Beatmungsgerät (Evita 2 dura, Fa. Dräger, Lübeck) wurde eine druckkontrollierte Beatmung mit den aus Tabelle 2 ersichtlichen Basisparametern eingestellt.

Tab. 2: Basisparameter Beatmungsgerät

Atemfrequenz	14-18 pro min
Inspirationsdauer : Expirationsdauer	1 : 1,3
FiO ₂	50%
Spitzendruck	16-22 mbar
PEEP	5 mbar

Die Fortführung der Anästhesie erfolgte über einen peripheren Zugang mittels dreier Perfusoren (Braun Perfusor fm, B. Braun, Melsungen, Dtl.) mit Fentanyl, Midazolam und Pancuronium in den in Tab. 3 dargestellten Dosierungen.

Tab.3 Injektionsnarkotika

Wirkstoff	Rate	Präparat/ Hersteller
Fentanyl	0,2-0,4 mg/kg KG pro min	Fentanyl Janssen, Dtl.
Midazolam	16-20 mg/kg KG pro min	Midazolam, Ratiopharm 15mg pro 3ml, Dtl.
Pancuronium	6-10 mg/kg KG pro min	Pancuronium duplex, Curamed, Dtl.

6.2.2 Versuchsablauf

6.2.2.1 Operation

Um einen arteriellen und einen großvolumigen venösen Zugang sowohl für die online-Überwachung der hämodynamischen Parameter als auch für die Infusionstherapie zur Verfügung zu haben, erfolgte die Darstellung der arteriellen und venösen Halsgefäße auf der rechten Seite. Für diesen Zweck wurden bei dem Versuchstier die V. jugularis externa und die A. carotis communis dargestellt. Jedes Gefäß wurde anschließend in Seldinger- Technik punktiert und in die Vene eine venöse Schleuse (Edward Lifesciences, Irvine, Größe 8F, Guidewire 0.035") eingeführt. Über diese konnte nun der Pulmonalis-Katheter (CCO/VIP, Fa. Baxter, Unterschleißheim) bis in die A. pulmonalis vorgeschoben werden. Damit stand eine Möglichkeit zur Verfügung, den zentralvenösen Druck und den pulmonalarteriellen Druck zu messen. Der Pulmonalis-Katheter war über einen Druckabnehmer (Combitrans-Monitoring-Set, Fa. Braun, Melsungen) mit einem Monitorüberwachungssystem (Viridia 24CT, Fa. Hewlett Packard, Böblingen) und einem Überwachungsmonitor (Vigilance VG2, Fa. BAXTER, Unterschleißheim) verbunden. Auf dem letztgenannten konnten zusätzlich noch der pulmonalvaskuläre Widerstand und das Herzzeitvolumen bestimmt werden. Zudem wurden über den Pulmonalis-Katheter die Proben für die venöse Blutgasanalyse gewonnen. Zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Blutdrucks und zur Gewinnung der arteriellen Blutproben für die Blutgasanalyse legten wir einen Zugang in die A. carotis communis. Die Druckverlaufskurve wurde über einen arteriellen Mess-

katheter (leader cath 20g, Fa. Vygon, Ecoen Frankreich) gewonnen und ebenfalls auf dem oben genannten Monitorüberwachungssystem dargestellt.

In Rechtsseitenlage erfolgte die linkslaterale Thorakotomie im 4. ICR nach Durchtrennung des M. latissimus dorsi und des M. serratus anterior. Die 4. und 5. Rippe wurden mobilisiert und jeweils am Caput costae durchtrennt, um beim Aufsperrern des Thorax blutende Rippenfrakturen zu vermeiden. Die Präparation begann mit der Durchtrennung des Ligamentum pulmonale und der Darstellung der V. pulmonalis inf. sin. Es folgte die Freipräparation und Durchtrennung der V. hemiazygos sin. Darauf folgend konnten die Nodi lymphatici tracheobronchiales entfernt werden, die sich beim Schwein recht prominent und stark arterialisiert darstellen. Der Arcus aortae wurde vorsichtig von dem Truncus pulmonalis, zu dessen Präparation das Perikard eröffnet wurde, und den beiden Arteriae pulmonalis getrennt, wobei stets auch das Ligamentum arteriosum bzw. der persistierende Rest des Ductus Botalli durchtrennt wurden. Anschließend erfolgte die Darstellung der Bronchi principales sinistra et dextra und der Vv. pulmonales dextrae et sinistrae. Um eine Aussage über den linksatrialen Druck LAP zu bekommen, wurde der linke Vorhof mit einem Druckmesskatheter (AD = 3.6F, Fa. Jostra Medizintechnik, Hirrlingen) punktiert und mittels einer Tabaksbeutelnaht fixiert. Ebenso wie die oben erwähnten Drücke wurde auch der LAP über die genannten Druckabnehmer gemessen und auf dem Monitorüberwachungssystem dargestellt.

Um die Kanülen der HLM später in den Gefäßen abdichten und verankern zu können, wurden zuerst in die A. pulmonalis sin. und beide Vv. pulmonales sin. je eine Tabaksbeutelnaht (Prolene[®] 6/0) vorgelegt. Nun wurde die A. pulmonalis sin. mittels einer 160° Klemme ausgeklemmt und kanüliert. Anschließend folgte die Ausklemmung des linken Vorhofs und die separate Kanülierung der Vv. pulmonales sin.. Als letzter Schritt konnektierten wir ein mit dem entsprechenden Perfusat vorgefülltes Perfusionssystem unter Nutzung der Herz-Lungen-Maschine, eines Wärmetauschers und der entsprechenden Filter blasenfrei.

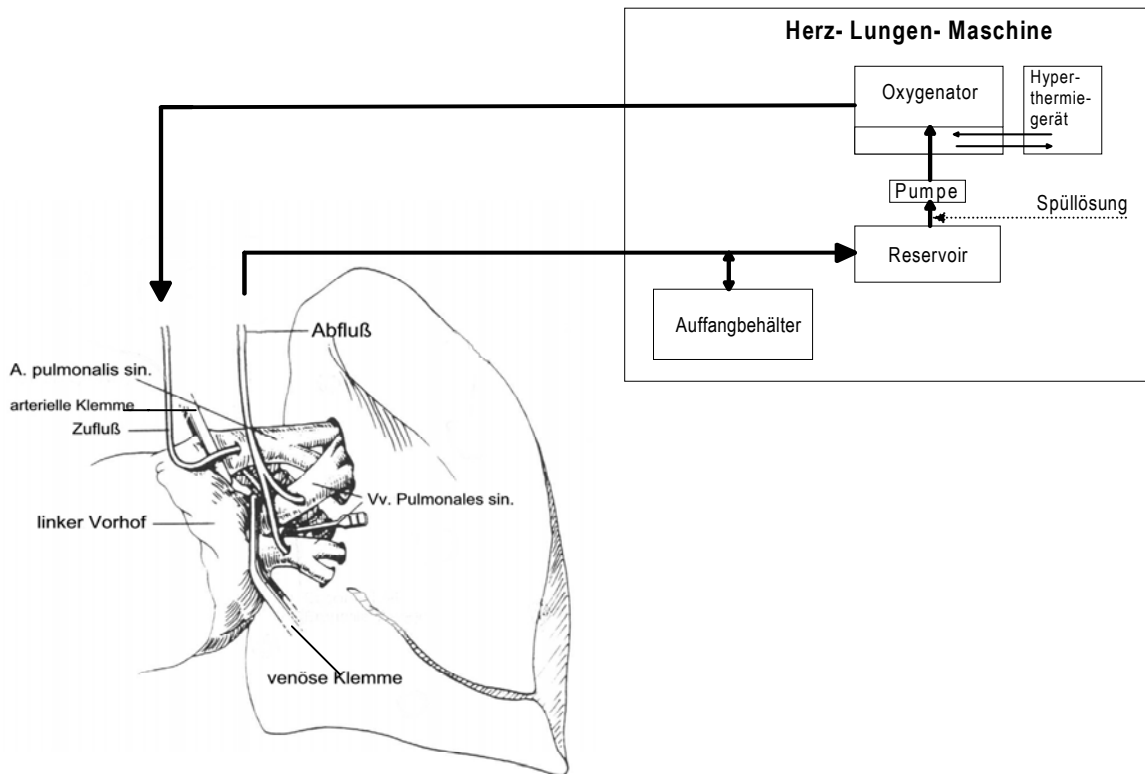


Abb. 2: schematischer Versuchsaufbau

6.2.2.2 Perfusion

Während der Perfusion wurde der PEEP auf 10 mmHg erhöht. Die nun folgende Perfusion wurde bei 38°C Perfusatemperatur ohne Zusatz von Cisplatin begonnen. Die Flussrate wurde schrittweise bis auf einen Zielwert von 1000 mL/min gesteigert. Bei den Perfusionsgruppen überprüften wir zuerst die Versuchsanordnung auf eine stabile Perfusion und auf Flüssigkeitslecks, um etwaige Medikamentenverluste in den Thorax oder den Körperkreislauf zu vermeiden. Anschließend wurde das Cisplatin dem Perfusat zugegeben.

Die Perfusion gliederte sich in die 40-minütige Applikationsphase, während der die Cisplatinperfusion erfolgte, und eine daran anschließende 5-minütige Auswaschphase, in der mittels einer Spüllösung das nicht gebundene Cisplatin ausgewaschen wurde. Im Anschluss an die Auswaschphase erfolgte die Entfernung der Kanülen aus den Lungengefäßen und der Verschluss dieser durch Knüpfen der Tabaksbeutelnähte. Als letzter Schritt folgte die Reperfusion durch Freigabe der Lungendurchblutung der linken Lunge.

6.2.2.3 Nachbeobachtung

Zu Beginn der Nachbeobachtungsphase wurde die rechte Lunge ausgeklemmt, d.h. die rechten Pulmonalarterien und der rechte Hauptbronchus wurden abgeklemmt. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass das Schwein ausschließlich auf die Funktion der linken, zuvor perfundierten Lunge angewiesen war. Die erhobenen Messwerte repräsentieren dementsprechend ausschließlich die Funktion der behandelten Lunge. Als Letztes entfernten wir den Thoraxspreizer, um der Lunge eine bessere Entfaltungsmöglichkeit und so eine verbesserte Ventilation zu geben und deckten das Operationsfeld mit feuchten Tüchern ab. In den nun folgenden sechs Stunden wurden die Schweine in vollständiger Narkose nachbeobachtet und umfangreich intensivmedizinisch betreut. Während dieser Zeit ermittelten wir in Übereinstimmung mit dem Ablaufprotokoll (siehe Abschnitt 6.5.2) in regelmäßigen Abständen die hämodynamischen und ventilatorischen Parameter und gewannen Blutproben für die Blutgasbestimmung und Messung der Cisplatin-Konzentration.

Am Ende der Nachbeobachtungszeit wurden nochmals Gewebeproben für die Bestimmung der Cisplatin-Konzentration sowie des Feucht-/Trockengewichts-Quotienten gewonnen.

Zuletzt wurde das sich noch in vollständiger Narkose befindende Schwein durch eine Gabe von 40 ml Magnesiumsulfat intrakardial getötet.

6.3 Beschreibung des Perfusats

Als Basisperfusat verwendeten wir 1000 ml HAES 6%, dem 5000 IE Heparin zugegeben wurden. Als Zielgröße des pH-Wertes wurde ein dem Körper entsprechendes Niveau zwischen 7,3 und 7,5 angestrebt und mit Natrium-Bikarbonat gepuffert.

Diesem Basisperfusat wurde nun die der Gruppe entsprechende Cisplatinosis (Cisplatin 50 Hexal PI, Hexal AG Holzkirchen, Dtl) zugegeben. Die am Ende der Perfusion stattfindende Auswaschphase wurde wiederum mit 1000 ml HAES 6% durchgeführt (siehe Tab. 4).

Tab. 4 Perfusatzzusammensetzungen

Basisperfusat	1000 ml HAES 6%
VG 150	1000 ml HAES 6% + 150 mg Cisplatin
VG 300	1000 ml HAES 6% + 300 mg Cisplatin
Auswaschlösung	1000 ml HAES 6%

In der Gruppe mit der geringeren Cisplatin-Dosis von 150 mg wurde eine Platindosisierung von durchschnittlich $146,84 \pm 18,65 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche erreicht. In der Gruppe mit hoher Platindosis wurde mit $288,44 \pm 9,86 \text{ mg/m}^2$ KOF ein doppelt so hoher Werte erzielt (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Cisplatindosis pro kg Körpergewicht und pro m² KOF

Gruppe	absolute Menge Cisplatin [mg]	Cisplatindosis pro kg KG [mg/kg]	Cisplatindosis pro m ² KOF [mg/m ²]
VG 150	150	$4,62 \pm 0,89$	$146,84 \pm 18,65$
VG 300	300	$8,95 \pm 0,46$	$288,44 \pm 9,86$

6.4 Perfusionstechnik

Für die Perfusion stand eine CAPS Herz-Lungen-Maschine (Fa. Stöckert Instrumente GmbH, München, Dtl.) bestehend aus einer Rollerpumpe und einer Überwachungseinheit zur Verfügung. Daran angeschlossen war ein CAPS Hyperthermiegerät (Fa. Stöckert Instrumente GmbH, München, Dtl.), welches über den im Oxigenator (Cardiotomy Reservoir, Fa. Jostra, Hirrlingen, Dtl.) integrierten Wärmetauscher für eine gleichmäßige Perfusionstemperatur von $38,0^\circ\text{C}$ sorgte. Wir verwendeten $\frac{1}{4}$ " Schläuche und daran angeschlossen eine 12 FR arterielle Kanüle (Fa. Jostra, Hirrlingen, Dtl.) in der A. pulmonalis für die Perfusatzuleitung. Die Drainage zur Herz-Lungen-Maschine erfolgte durch 16 – 18 FR venöse Kanülen (Fa. Jostra, Hirrlingen, Dtl.).

6.5 Monitoring

Das Monitoring der Vitalparameter des Versuchstieres erfolgte zum einen durch einem EKG-Monitor (Viridia 24CT, Fa. Hewlett Packard, Böblingen), der zusätzlich noch eine Echtzeitüberwachung des systemischen und pulmonalen Blutdrucks sowie

des ZVD ermöglichte. Zudem stand uns noch ein HZV-Monitor (Vigilance VG2, Fa. Baxter, Unterschleißheim) zur Verfügung, auf dem ständig die Verlaufskurve des Herzzeitvolumens verfolgt und der systemische und pulmonale Gefäßwiderstand errechnet werden konnte.

Des Weiteren fand in regelmäßigen Abständen eine arterielle und venöse Blutgasanalyse (BGA) mittels eines BGA-Gerätes (ABL 700 Series, Fa. Radiometer Copenhagen, Willig) statt. Diese bestand aus der Untersuchung des pH-Werts (pH), der Partialdrücke für Sauerstoff (pO_2) und Kohlendioxid (pCO_2), des Hämoglobingehalts (Hb), der Sauerstoffsättigung (sO_2), des Hämatokritwertes (Hk), verschiedener Ionenkonzentrationen (K^+ , Na^+) sowie der Laktat- und Glucosekonzentration und der erweiterten Parameter des Säure-Base-Haushaltes (aktuelles Bikarbonat HCO_3^- und Pufferbasenkonzentration).

Auf dem Bildschirm des Beatmungsgerätes war eine kontinuierliche Beobachtung der Beatmungsdrücke und -volumina, Atemfrequenz, des PEEPs, sowie der Compliance möglich.

Während der Perfusion wurden die Perfusionsflussrate und die Perfusionsdrücke in der Pulmonalarterie und in dem Perfusionsschlauch vor der Kanüle gemessen. Die Blutgasanalyse des Perfusats bestand aus der Untersuchung des pH-Wertes, der Hämoglobinkonzentration, der Laktatkonzentration, der Sauerstoffsättigung sO_2 und des pO_2 . Die Flüssigkeitsmenge im Perfusatresevoir der Herz-Lungen-Maschine verglichen wir in regelmäßigen Abständen mit dem Anfangswert, um ein Leck im Perfusionskreislauf oder eine ungewollte Shuntverbindung zwischen Perfusions- und Lungenkreislauf auszuschließen. Um einen möglichen Schaden durch zu hohen Perfusionsdruck abzuwenden, wurde dieser in der Pulmonalarterie nach der Perfusionskanüle gemessen und gegebenenfalls über eine Reduktion der Flussrate gesenkt.

Zu den im Ablaufprotokoll vorbestimmten Zeiten wurden venöse Blutproben aus dem Swan-Ganz-(Pulmonalis-)Katheter mittels Serum-Monovetten (Fa. Sarstedt, Nürnberg) entnommen, um die Platinkonzentration im Serum zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden die Proben bei 4000 Umdrehungen pro Minute für 10 min

zentrifugiert (Megafuge 1.0 RS Heraeus) und danach dem Institut für klinische Chemie der Universität Jena zur weiteren Untersuchung übergeben. Bei den Proben des Perfusats und der Spülflüssigkeit nahmen wir jeweils ca. 10 ml aus dem Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine mit einer Einwegspritze ab. Diese wurden ohne Zentrifugation unsererseits zur weiteren Untersuchung gegeben. Das für die Bestimmung der Medikamentenkonzentration entnommene Lungengewebe gaben wir unfixiert in ein Röhrchen und übergaben dieses ungekühlt ebenfalls zur weiteren Untersuchung. Die Bestimmung aller Cisplatin-Konzentrationen führte Dr. med. Martin Roskos aus dem Institut für klinische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Deufel) mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie durch. Zuerst wurden die Gewebeproben portioniert und bei 105°C im Wärmeschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach Bestimmung des Trockengewichts erfolgte ein Nassaufschluss mit einem HCl/HNO₃/HClO₄-Gemisch. Im Anschluss wurde die Probe bei 260°C mineralisiert und der Rückstand in einmolarer HNO₃ aufgenommen. Aus dieser Lösung wurde nun mittels Atomabsorptionsspektrometrie der Platingehalt der Probe bezogen auf ihr Trockengewicht bestimmt [Winnefeld et al., 1983; Hopfer et al., 1989].

6.5.1 Messparameter

Die Lungenfunktion nach der Perfusion wurde anhand von hämodynamischen, ventilatorischen und Gasaustauschparametern beurteilt. Die Messparameter wurden gemäß dem Ablaufprotokoll zu regelmäßigen Zeitpunkten ermittelt und schriftlich fixiert.

6.5.1.1 Hämodynamische Parameter

Herzzeitvolumen (HZV) und Herzindex (HI)

Die für die Errechnung des Herzzeitvolumens erforderlichen Daten wurden durch den Swan-Ganz-Katheter mittels Thermodilutionstechnik gewonnen und das so erhaltene Herzzeitvolumen kontinuierlich auf dem HZV-Monitor (Vigilance VG2, Fa. Baxter, Unterschleißheim) dargestellt. Das Herzzeitvolumen ist definiert als die in einer Minute vom linken Ventrikel ausgeworfene Blutmenge.

Formel 1: Berechnung des Herzzeitvolumens

$$\text{HZV} = \text{SV} \times f \text{ [l/min]}$$

SV = Schlagvolumen
f = Herzfrequenz

Als Herzindex HI wird das Herzzeitvolumen bezogen auf die Körperoberfläche bezeichnet. Er wird berechnet als Quotient aus Herzzeitvolumen und Körperoberfläche:

Formel 2: Berechnung des Herzindex

$$HI = \frac{HZV}{KOF} \quad [l/min/m^2]$$

HZV = Herzzeitvolumen
KOF = Körperoberfläche

Mittlerer (mPAP) und systolischer pulmonalarterieller Druck (sPAP)

Die beiden pulmonalarteriellen Drücke mPAP und sPAP wurden ebenfalls mit Hilfe des Swan-Ganz-Katheters ermittelt, der dazu über einen Druckabnehmer (Combitrans-Monitoring-Set, Fa. Braun, Melsungen) mit dem Monitorüberwachungssystem (Viridia 24CT, Fa. Hewlett Packard, Böblingen) verbunden war. Auf diesem Monitor konnten beide Drücke in Echtzeit überwacht werden.

Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) und Widerstandsindex (PVWI)

Der pulmonalvaskuläre Widerstand PVR wurde nach Eingabe der Messwerte von mPAP und LAP auf dem HZV-Monitor (Vigilance VG2, Fa. Baxter, Unterschleißheim) dargestellt. Auch bei dieser Messung wurde der Monitor durch den Swan-Ganz-Katheter (CCO/VIP, Fa. Baxter, Unterschleißheim) mit Messwerten versorgt. Er errechnet sich wie folgt:

Formel 3: Berechnung des PVR

$$PVR = \frac{80 \cdot (MPAP - LAP)}{HZV} \quad [dyn \cdot s \cdot cm^{-5}]$$

MAP = pulmonalarterieller Mitteldruck
LAP = linksatrialer Druck
HZV = Herzzeitvolumen

Um erneut die pulmonalen Widerstände der unterschiedlich großen Versuchstiere exakt miteinander vergleichen zu können, verwendeten wir den pulmonalvaskulären Widerstandsindex PVWI zur weiteren Analyse.

Formel 4: Berechnung des PVWI

$$PVWI = \frac{PVR}{KOF} \text{ [(dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\text{)}\cdot\text{m}^{-2}]$$

PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand
KOF = Körperoberfläche

6.5.1.2 Ventilationsparameter

Beatmungsspitzenndruck (PIP)

Die Messung des Spitzenndrucks während der Inspiration erfolgte kontinuierlich durch den Monitor des Beatmungsgerätes (Evita 2 dura, Fa. Dräger, Lübeck) und konnte dort direkt abgelesen werden. Um die Lunge nicht unnötigerweise zu schädigen, versuchten wir den Druck so nah wie möglich an dem physiologischen Normalwert zu halten ohne dabei die Gasaustauschfunktion zu beeinträchtigen.

Dynamische Compliance

Ebenso wie der PIP wurde auch die Compliance von dem Beatmungsgerät kontinuierlich errechnet und dargestellt.

Formel 5: Berechnung der dynamischen Compliance

$$C_{\text{dyn}} = \frac{PIP - PEEP}{\Delta p} \text{ [l/mbar]}$$

PIP: Beatmungsspitzenndruck
p: Beatmungsdruck

6.5.1.3 Gasaustauschparameter

Absolute Oxigenierungskapazität (AOC)

Der Oxigenierungsindex AOC nach Horovitz berechnet sich:

Formel 6: Berechnung der absoluten Oxigenierungskapazität

$$\text{AOC} = \frac{p_{aO_2}}{F_{iO_2}}$$

p_{aO_2} : arterieller Sauerstoff- Partialdruck

F_{iO_2} : Sauerstoff- Anteil des Atemgases bei der Inspiration

Relative Oxigenierungskapazität (ROC)

Die relative Oxigenierungskapazität ROC wurde aus folgender Formel errechnet:

Formel 7: Berechnung der relativen Oxigenierungskapazität

$$\text{ROC} = \frac{p_{aO_2} - p_{vO_2}}{p_{vO_2}} \cdot 100 [\%]$$

p_{aO_2} : arterieller Sauerstoff- Partialdruck

p_{vO_2} : venöser Sauerstoff- Partialdruck

Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂)

Die AaDO₂ ist ein Maß für die Diffusionskapazität der Lunge. Sie gibt Hinweis auf eine Veränderung der Diffusionsstrecke für Sauerstoff. Sie kann durch ein interstitielles und intraalveoläres Ödem sowie eine Verdickung der Kapillarwand bzw. Alveolarwand vergrößert sein. Die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz wurde nach folgender Formel berechnet:

Formel 8: Berechnung der alveoloarteriellen Sauerstoffpartialdruckdifferenz

$$\text{AaDO}_2 = \frac{P_{iO_2} - P_{aCO_2}}{0,8 - P_{aO_2}} ; P_{iO_2} = (760-47) \cdot F_{iO_2}$$

P_{iO_2} : inspiratorischer Sauerstoffpartialdruck

P_{aCO_2} : arterieller Kohlendioxidpartialdruck

P_{aO_2} : arterieller Sauerstoffpartialdruck

F_{iO_2} : Sauerstoff- Anteil des Atemgases bei der Inspiration

6.5.1.4 Feucht-/Trockengewichtsquotient (w / d- ratio)

Aus dem Feucht-/Trockengewichtsquotient, auch wet-dry-ratio (w/d-ratio) genannt, lässt sich der Wassergehalt der Lunge verursacht durch ein Lungenödem abschätzen. Dazu wurde am Ende der Perfusion, nach der Auswaschphase, ein Gewebestück aus der Lunge entnommen und auf einer Präzisionswaage (Sartorius BP121S, Sartorius AG Göttingen, Dtl) gewogen. Anschließend wurde das Lungengewebe in einem Wärmeschrank (WTB Binder, Tuttlingen, Dtl) drei Tage bei 60°C getrocknet und danach erneut gewogen. Der Quotient der beiden Gewichte stellt den w/d-Wert dar.

6.5.2 Ablauf der Messung

Zu den in untenstehendem Ablaufprotokoll ausgewiesenen Zeitpunkten erfolgte jeweils die Aufnahme und schriftliche Fixierung der entsprechenden Messwerte. Der Zeitpunkt „PP“ entspricht exakt jenem direkt vor der Perfusion („prä Perfusion“), die weiteren benennen die Minuten seit Beginn der Perfusion.

Der Versuch selber lässt sich unterteilen in einen Operations-/Perfusionszeitraum einerseits (bis Zeitpunkt X-45 „Perfusionsende“), und andererseits in die sogenannte Nachbeobachtungszeit (Zeitpunkte X-75 bis X-420 „Versuchsende“).

Tab. 6: Messablauf

PP	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte, Medikamentenkonzentration im Serum
X+0 min Beginn Perfusion	Hämodynamikwerte, Ventilationswerte, Perfusionswerte
X+10 min	Hämodynamikwerte, Ventilationswerte, Perfusionswerte, Blutgase im Perfusat, Medikamentenkonzentration im Perfusat und Serum
X+20 min	Perfusionswerte
X+30 min	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte, Perfusionswerte
X+40 min	Hämodynamikwerte, Ventilationswerte, Perfusionswerte, Blutgase im Perfusat, Medikamentenkonzentration im Perfusat, Serum und Lungengewebe
X+45 Perfusionsende	Medikamentenkonzentration in Spüllösung
X+75 min, nach Klemmung der Gegenseite	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte
X+90 min	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte
X+120 min	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte, Medikamentenkonzentration im Serum
X+180 min	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte
X+240 min	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte Medikamentenkonzentration im Serum
X+300 min	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte
X+360 min	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte
X+420 min Versuchsende	Blutgase arteriell und gemischtvenös, Hämodynamikwerte, Ventilationswerte, Medikamentenkonzentration im Serum, Lungengewebe

6.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms SPSS[®] (Version 10.0, Software Incorporation, Toronto, Kanada). Für alle Messwerte wurden Mittelwerte (M) und Standardabweichung (SD) ermittelt: $M \pm SD$. Allgemein wurde ein $p < 0,05$ als signifikant angenommen.

Bei einfachen Variablen, die keine Veränderung über die Zeit aufwiesen, wurde eine univariate Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA) durchgeführt, da dieser Test weder eine Normalverteilung noch eine Varianzhomogenität voraussetzt, die für diese Parameter nicht sicher angenommen werden konnten. Bei Variablen mit einem Zeitverlauf wurde eine ANOVA mit Messwiederholungen und als post-hoc Test der Test nach Tamhane durchgeführt, um festzustellen, zwischen welchen Gruppen zu einem gegebenen Zeitpunkt signifikante Unterschiede der Mittelwerte bestanden. Die post-hoc Analyse mittels Tamhane-Test wurde verwendet, um das Signifikanzniveau zwischen den Gruppen zu bestimmen. Dieser Test ist allgemeiner anwendbar, da er nicht die Voraussetzung der Varianzhomogenität benötigt, welche für unsere ermittelten Daten nur selten gegeben war.

Um eine Korrelation zwischen einzelnen Messwerten zu ermitteln, verwendeten wir die Korrelationsanalyse nach Pearson.

Durch Dr. Vollandt vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. H. Witte) erfolgte die Beratung zur Verwendung der adäquaten statistischen Verfahren.

7 ERGEBNISSE

7.1 Perfusionsparameter

Eine Lungenperfusion wurde nur in den Versuchsgruppen VG 0, VG 150 und VG 300 durchgeführt (siehe Abschn. 6.1.2), so dass die Perfusionsparameter nur bei diesen Gruppen verglichen werden konnten.

7.1.1 Perfusionsdauer

Am längsten perfundiert wurde die Kontrollgruppe (VG 0) mit $41,00 \pm 3,46$ min. In den beiden Cisplatingruppen hingegen unterschied sich die Perfusionszeit kaum: In der Cisplatingruppe mit 150 mg (VG 150) waren es $39,00 \pm 1,41$ min, in der Cisplatingruppe mit 300 mg (VG 300) $38,2 \pm 1,79$ min.

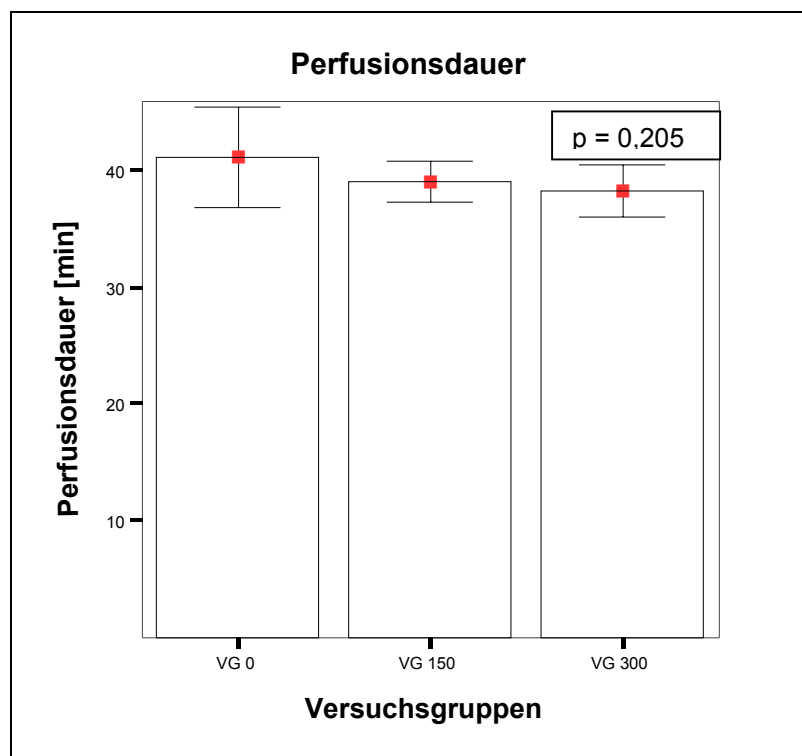


Abb. 3: Perfusionsdauer im Gruppenvergleich

Statistisch ließen sich mittels der ANOVA keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen ($p=0,205$).

7.1.2 Verlauf der Platinkonzentration

Die durchschnittliche Medikamentenkonzentration in der Gruppe mit der geringeren Cisplatindosis (VG 150) betrug im Perfusat $146,83 \pm 18,64 \text{ mg/m}^2$. Dies entspricht einem Wert von $4,62 \pm 0,88 \text{ mg/kg KG}$. In der Hochdosis-Gruppe (VG 300) konnte ein Wert von $288,44 \pm 9,86 \text{ mg/m}^2$, bzw. $8,95 \pm 0,46 \text{ mg/kg KG}$ erreicht werden.

Die Platinkonzentration im Perfusat fiel über die Perfusionszeit in beiden Gruppen leicht ab. Der Grund hierfür dürfte in einer geringen pulmonal-systemischen Shunt-Verbindung und in geringerem Maß in der zunehmenden Bindung des Medikaments an das Lungengewebe liegen. Die Konzentration in der VG 150 verlief nahezu konstant und fiel von $63,22 \pm 6,95 \text{ µg/ml}$ zehn Minuten nach Medikamentenzugabe auf einen Wert von $62,28 \pm 6,05 \text{ µg/ml}$ nach 40 Minuten. Deutlicher gestaltete sich der Konzentrationsabfall in der VG 300 mit einer Verringerung von $80,88 \pm 13,98 \text{ µg/ml}$ auf $74,14 \pm 17,07 \text{ µg/ml}$.

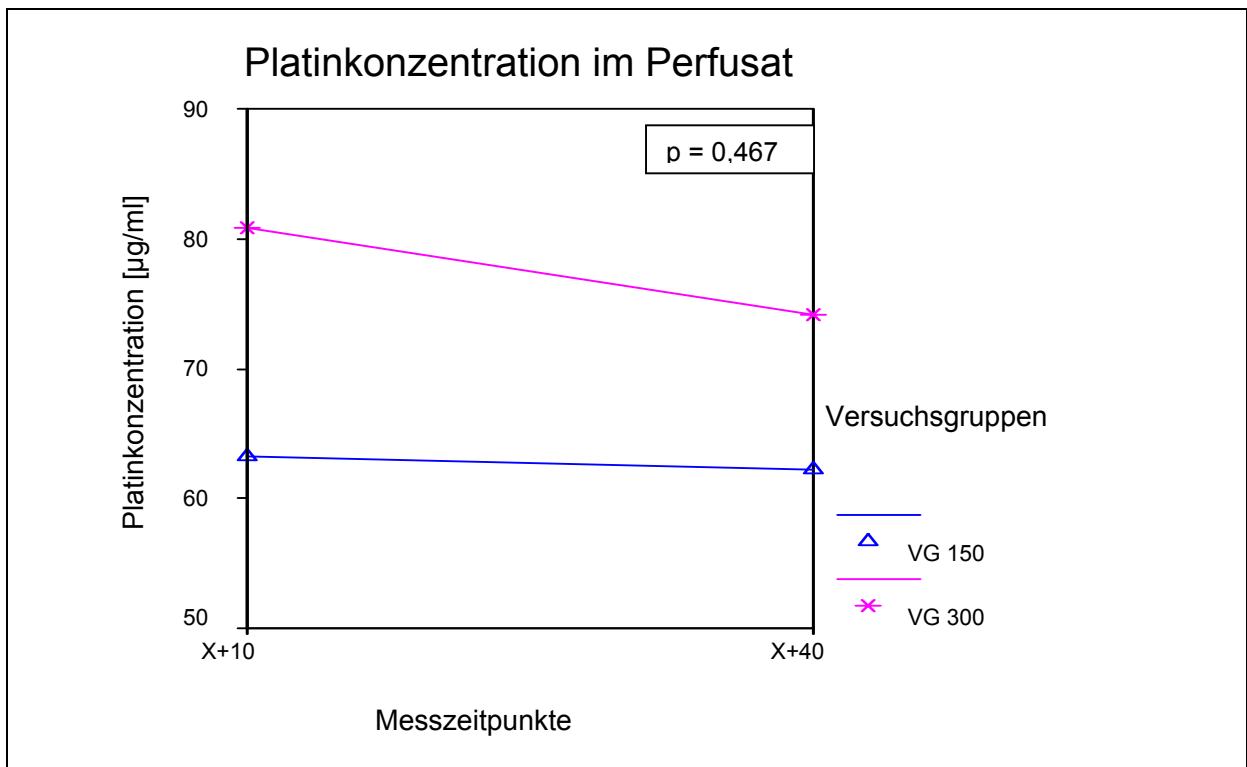


Abb. 4: Platinkonzentration im Perfusat

Es konnten keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,467$).

Die Platinkonzentration im Perfusat korrelierte mit der verabreichten Platindosis. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug 0,699 ($p=0,024$).

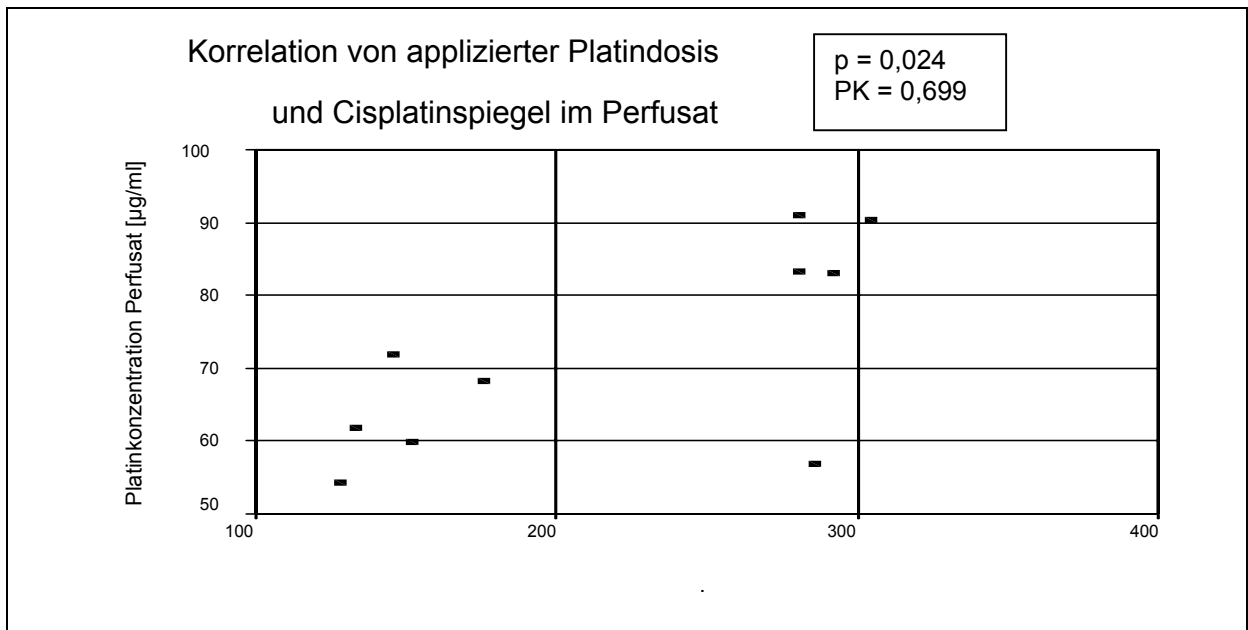


Abb. 5: Korrelation von applizierter Dosis mit der Platinkonzentration im Perfusat (X+10)

Die Platinkonzentration war zum Ende des Spülvorgangs im Effluat der beiden Gruppen fast gleich. Sie betrug in der VG 150 $9,43 \pm 12,07 \mu\text{g/ml}$ und in der VG 300 $9,35 \pm 3,23 \mu\text{g/ml}$ ($p = 0,989$).

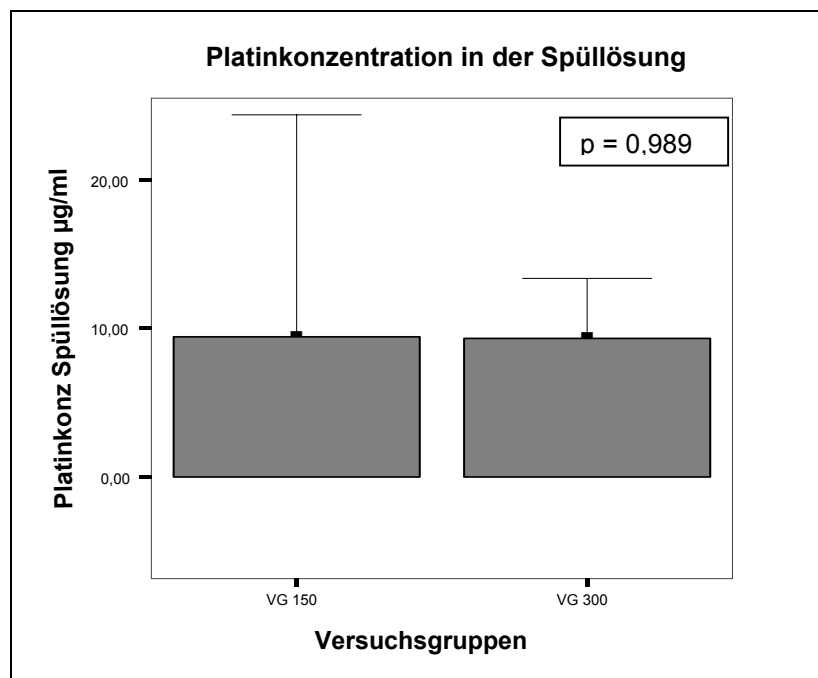


Abb. 6: Platinkonzentration in der Spüflösung der Versuchsgruppen

Die Platinspiegel im Serum der einzelnen Gruppen, die einen gewissen Shuntverlust des Perfusats in den Systemkreislauf aufzeigten, fielen beide über die gesamte Versuchszeit gesehen. So sank der Wert in der VG 150 von $0,78 \pm 1,04 \mu\text{g/ml}$ zehn Minuten nach Medikamentenzugabe in das Perfusat auf $0,23 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ zum Versuchsende. Deutlicher fiel die Konzentration in der VG 300. Dort konnte unmittelbar nach der Platinapplikation in das Perfusat ein starker Anstieg auf $1,98 \pm 1,49 \mu\text{g/ml}$ nachgewiesen werden, der aber bereits bis zum Ende der Perfusion deutlich abfiel und schließlich bei einem Wert von $0,52 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ endete.

Die Platinkonzentration im Serum korrelierte mit der verabreichten Platinmenge hochsignifikant ($p=0,000$). Es ließen sich Korrelationskoeffizienten von 0,933 (Messzeitpunkt nach 40 Minuten) und 0,722 (Messzeitpunkt nach 4 Stunden) ermitteln.

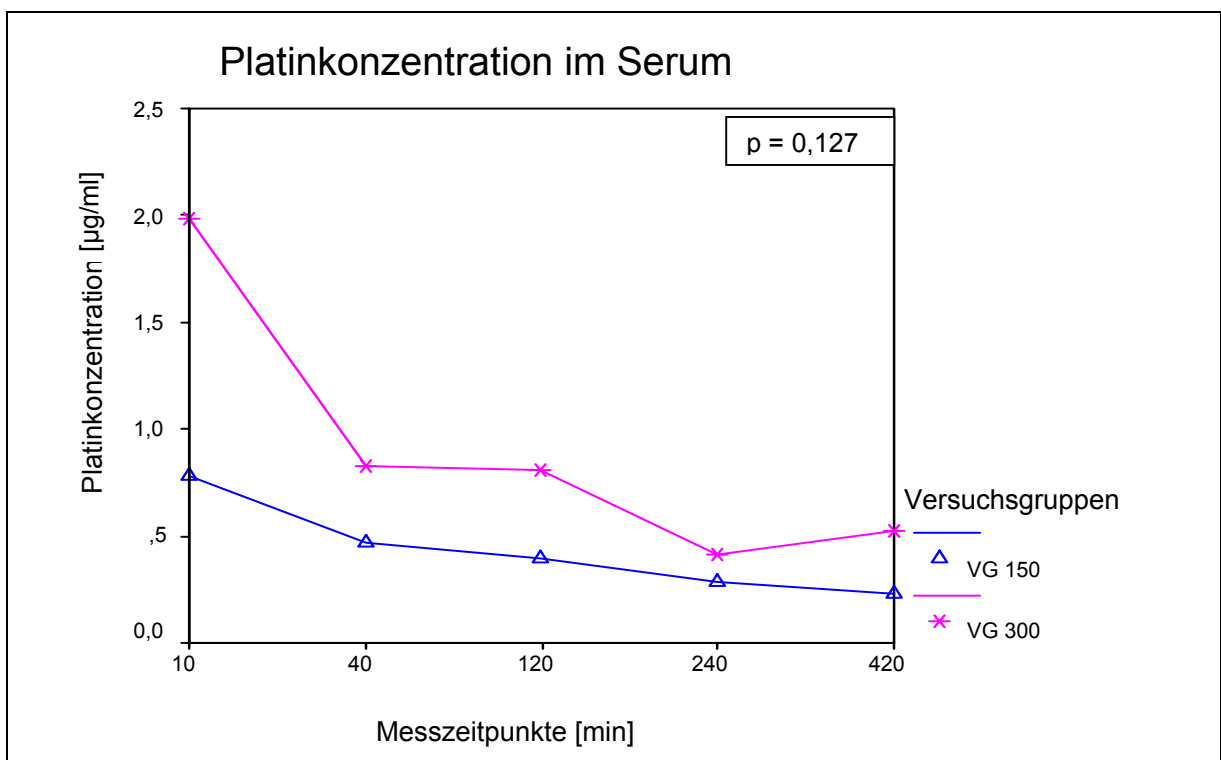


Abb. 7: Platinkonzentration im Serum der Versuchstiere über die Versuchsdauer

Es ließ sich weder ein signifikanter Einfluss der Zeit ($p = 0,125$) noch ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen ($p = 0,284$).

Auch die Platinkonzentration im Lungengewebe sank über die Versuchszeit. Während unmittelbar zum Ende der Perfusion der Platinegehalt im Lungengewebe $73,48 \pm 45,67 \mu\text{g/g}$ (VG 150) bzw. $209,52 \pm 167,94 \mu\text{g/g}$ (VG 300) betrug, kam es in der VG 150 zu einer Halbierung auf $30,56 \pm 17,59 \mu\text{g/g}$ und in der VG 300 zu einer Viertelung der Konzentration auf $45,65 \pm 17,54 \mu\text{g/g}$ bis zum Versuchsende sechs Stunden später.

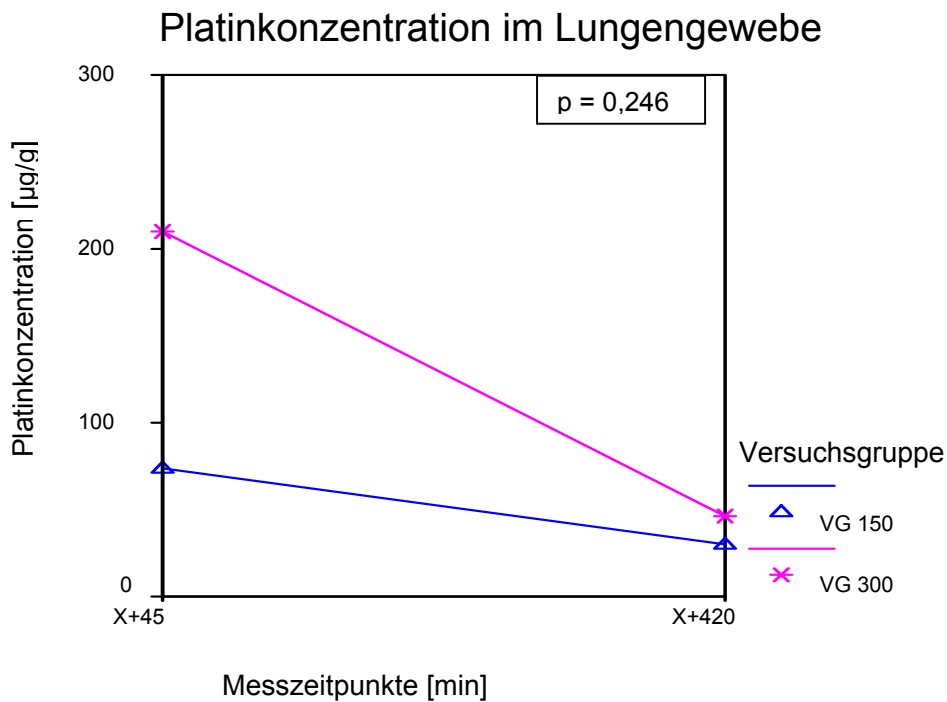
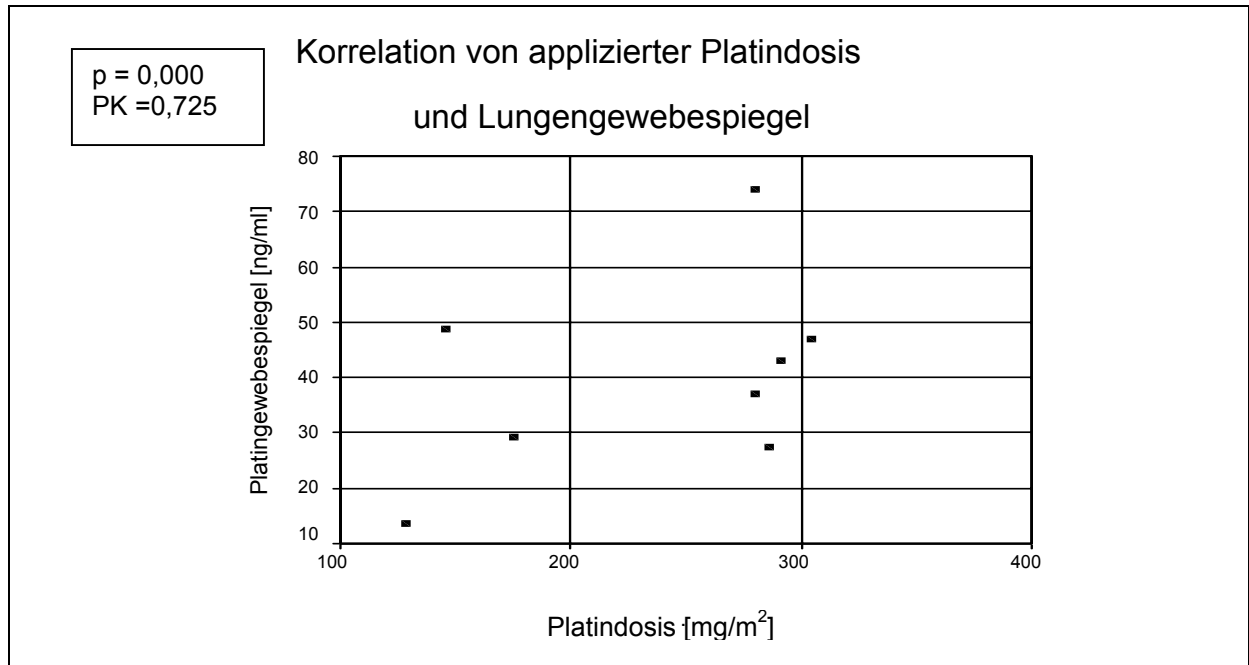


Abb. 8: Platinkonzentration im Lungengewebe über die Versuchsdauer

Der zeitliche Konzentrationsabfall erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,700$).

Die erreichte Platinkonzentration im Lungengewebe korrelierte mit der verabreichten Platinmenge. Der Korrelationskoeffizient von 0.725 nach Pearson wies dabei eine hohe Signifikanz auf ($p = 0,000$).



7.1.2f: Korrelation von applizierter Dosis mit der Platinkonzentration im Lungengewebe bei Versuchsende (X+420)

7.1.3 Perfusionsdruck

In der Kontrollgruppe VG 0 war ein kontinuierlicher Druckanstieg in der Pulmonalarterie von initial $21,75 \pm 7,93$ mmHg auf $35,00 \pm 16,79$ mmHg zu verzeichnen. Der Perfusionsdruck in den beiden Platingruppen blieb dagegen während der Perfusion jeweils konstant bei $18,00 \pm 2,94$ mmHg in VG 150, bzw. $19,80 \pm 7,12$ mmHg in VG 300.

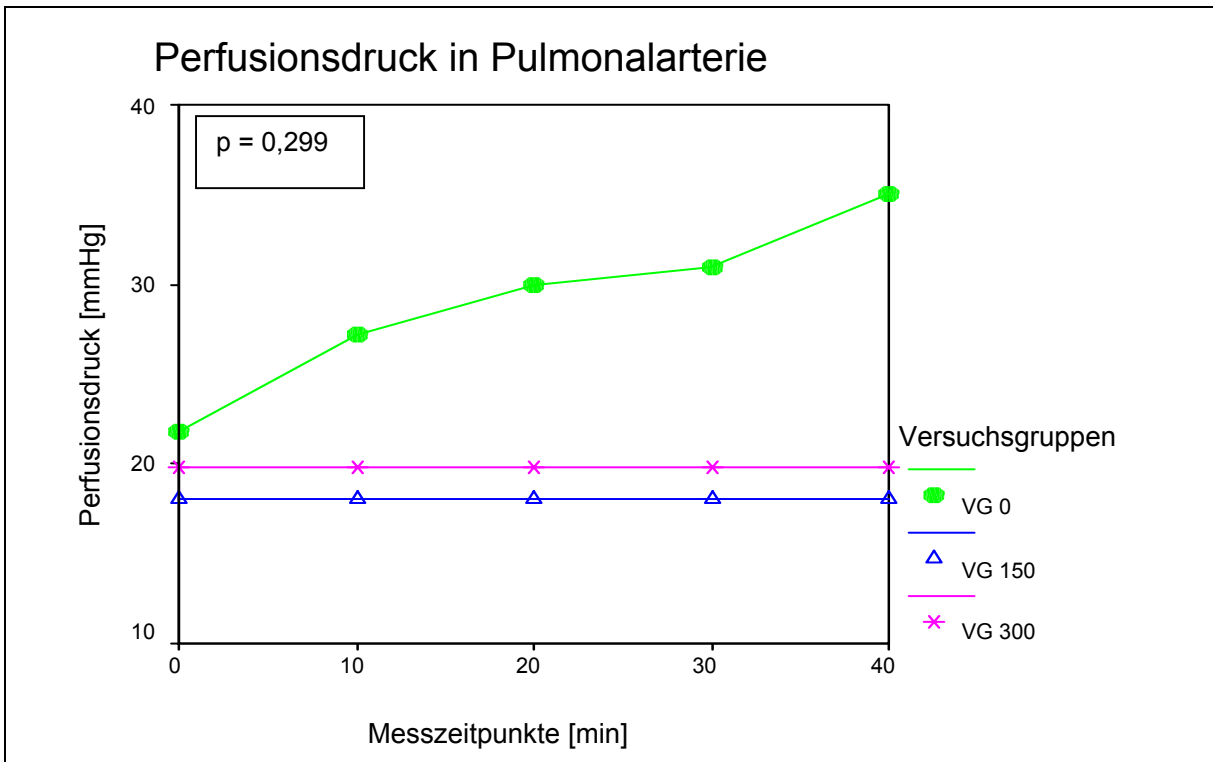


Abb. 9: Entwicklung des Perfusionsdrucks über die Perfusionszeit

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen weder in der ANOVA mit Messwertwiederholung noch im post-hoc-Test nach Tamhane.

7.1.4 Flussrate

Von Beginn der Perfusion an wurde die Flussrate langsam bis zu einem Plateauwert von 0,8 – 0,9 l/min nach 10 min gesteigert.

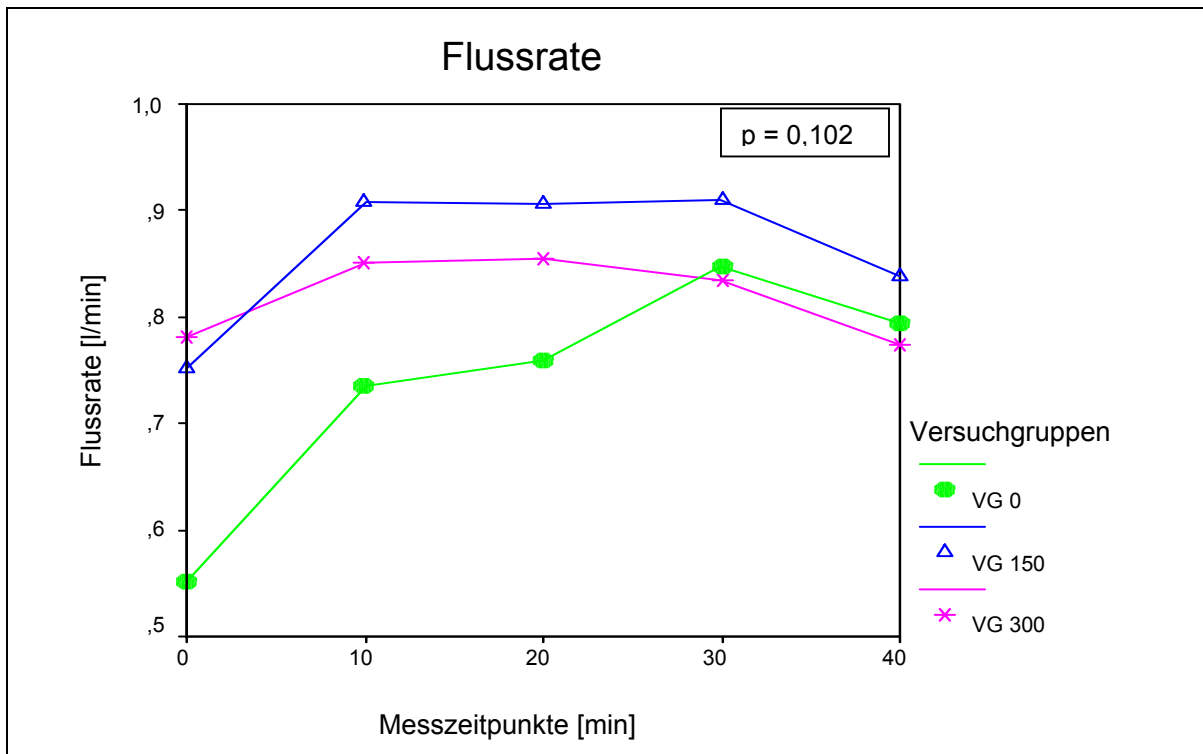


Abb. 10: Gruppenvergleich der Flussrate über die Perfusionszeit

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht festzustellen.

7.2 Hämodynamische Parameter

7.2.1 Herzzeitvolumen und Herzindex

In der Shamgruppe (VG S) stieg das HZV von ursprünglich $3,32 \pm 1,23$ l/min nach 75 min auf einen Wert von $3,5 \pm 1,2$ l/min nach 120 min und fiel dann kontinuierlich auf den Endwert von $2,9 \pm 0,8$ l/min ab. Das HZV war in der Perfusions-Kontrollgruppe (VG 0) unmittelbar nach der Perfusion im Gruppenvergleich am geringsten: nach 75 min lag der Wert bei $3,10 \pm 1,33$ l/min. Im weiteren postoperativen Verlauf kam es zu einem stetigen Abfall bis auf $2,18 \pm 0,48$ l/min. Die höchsten Herzzeitvolumina waren während des gesamten Versuchs in den Cisplatingruppen zu beobachten. In der Gruppe mit der niedrigen Cisplatinkonzentration (VG 150) begann das HZV von $3,94 \pm 0,51$ l/min in der 75. Minute auf einen Maximalwert von $4,10 \pm 0,78$ l/min zum Zeitpunkt X+120 zu steigen, ehe es im Laufe der Messungen auf $3,44$

$\pm 0,99$ l/min abfiel. Ebenso entwickelte sich der Verlauf des HZV in der Gruppe mit der hohen Cisplatinkonzentration (VG 300): Von ursprünglich $3,76 \pm 1,45$ l/min stieg es auf ein Maximum nach 240 min von $3,94 \pm 0,65$ l/min an und fiel ebenso wie in den anderen Gruppen auf $3,10 \pm 0,79$ l/min nach 420 Minuten ab.

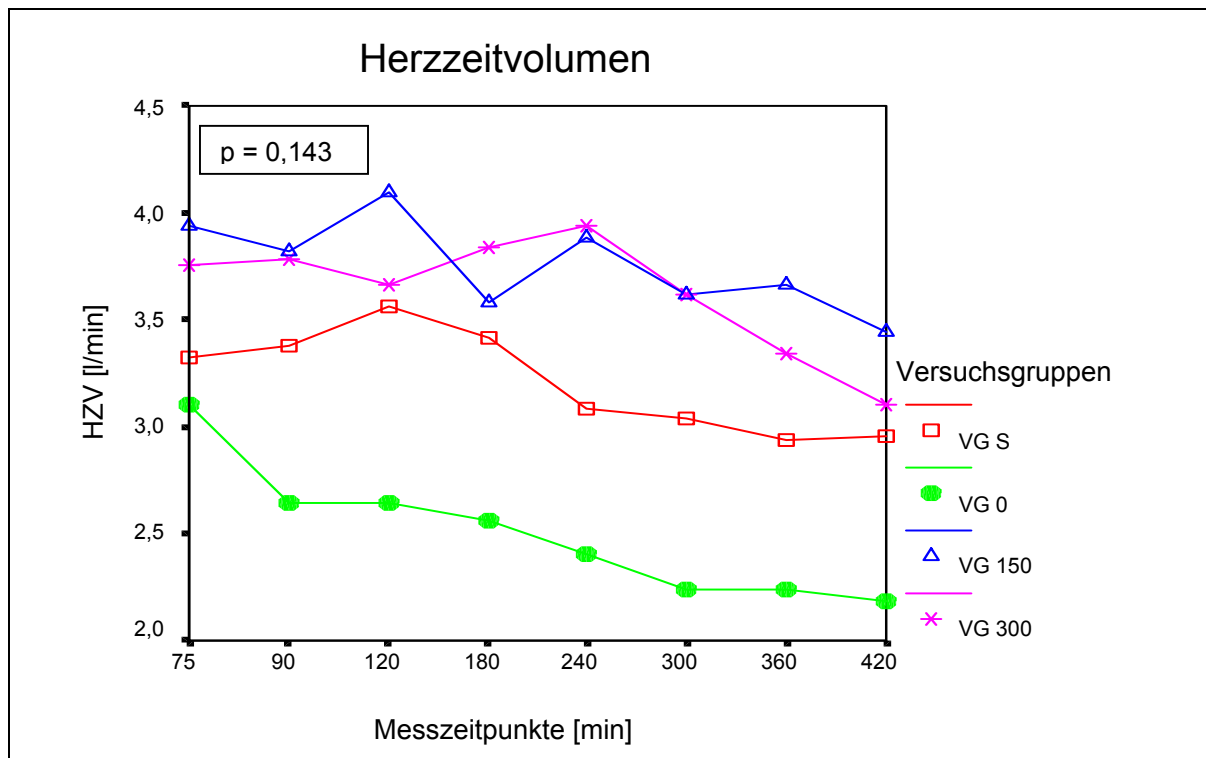


Abb. 11: Entwicklung des Herzzeitvolumens in der Reperfusionphase

In der post-hoc-Analyse bestand ein signifikanter Unterschied ($p = 0,041$) zwischen der VG 0 (Perfusions-Kontrollgruppe) und der VG 150 (niedrige Platinperfusionsgruppe). Zwischen den anderen Gruppen war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Erwartungsgemäß unterschied sich der Verlauf des Herzindexes (HI) kaum von dem des Herzzeitvolumens. Als allgemeine Tendenz kann auch hier ein Absinken des HI über die Nachbeobachtungszeit festgestellt werden.

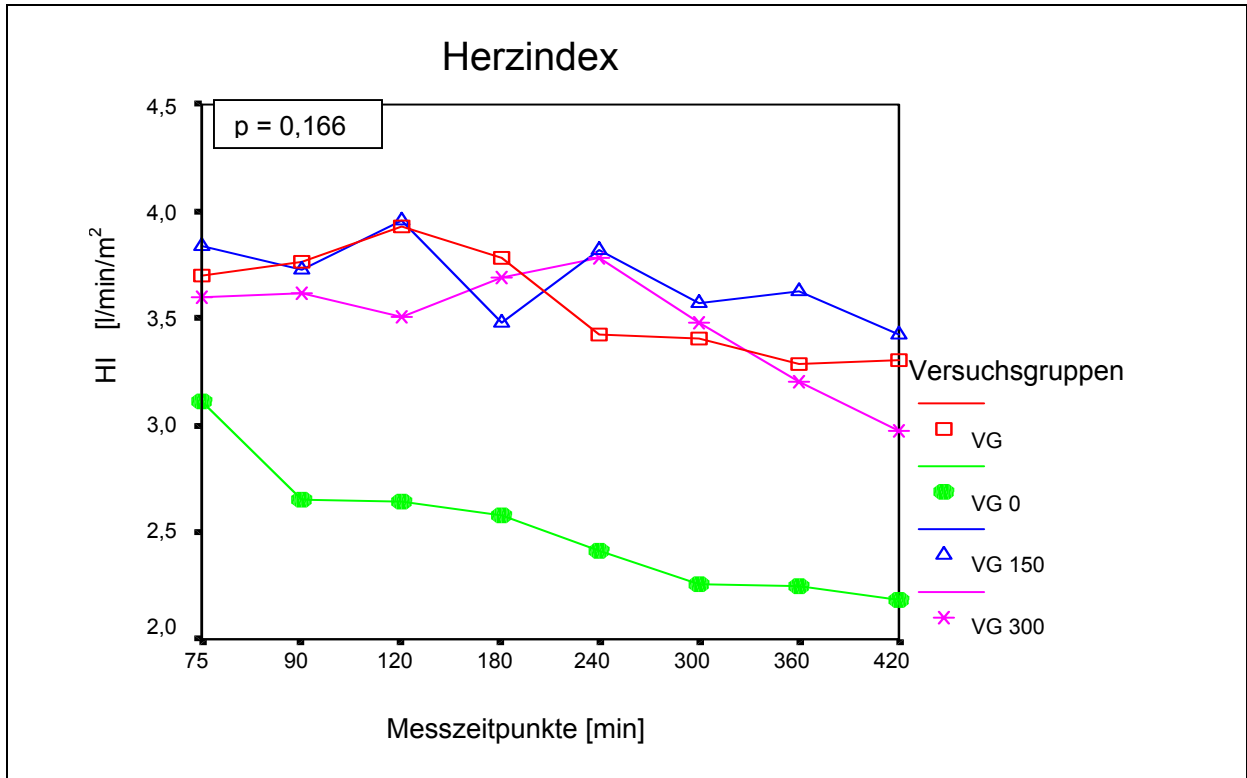


Abb. 12: Entwicklung des Herzindexes in der Reperfusionphase

Im Gegensatz zu dem Herzzeitvolumen war bei dem Herzindex kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mittels post-hoc-Test nachweisbar. Ebenso ließ sich kein statistischer Unterschied mittels ANOVA mit Messwertwiederholung finden.

7.2.2 Mittlerer und systolischer pulmonalarterieller Druck

Der mPAP der Shamgruppe (VG S) sank stetig von einem Ausgangswert von $32,40 \pm 4,16$ mmHg nach 75 min auf einen Tiefpunkt nach 300 min mit $24,20 \pm 6,72$ mmHg, stieg jedoch danach auf einen Abschlusswert von $25,80 \pm 7,26$ mmHg wieder leicht an. Die Druckverläufe der drei Perfusionsgruppen verhielten sich ähnlich, wobei die Kontrollgruppe (VG 0) insgesamt über die Zeit betrachtet die höchsten Werte lieferte. Sie begann bei einem Wert von $45,60 \pm 7,13$ direkt nach Klemmung (X+75min) und fiel leicht im Laufe der Nachbeobachtungszeit auf einen Wert von $40,00 \pm 7,26$ mmHg. Die Drücke in den beiden Cisplatingruppen fielen ebenfalls von $46,60 \pm 9,58$ mmHg in der VG 150, bzw. $48,80 \pm 7,98$ mmHg in VG 300 auf ihre Endwerte $37,40 \pm 4,04$ mmHg, bzw. $37,00 \pm 4,64$ mmHg.

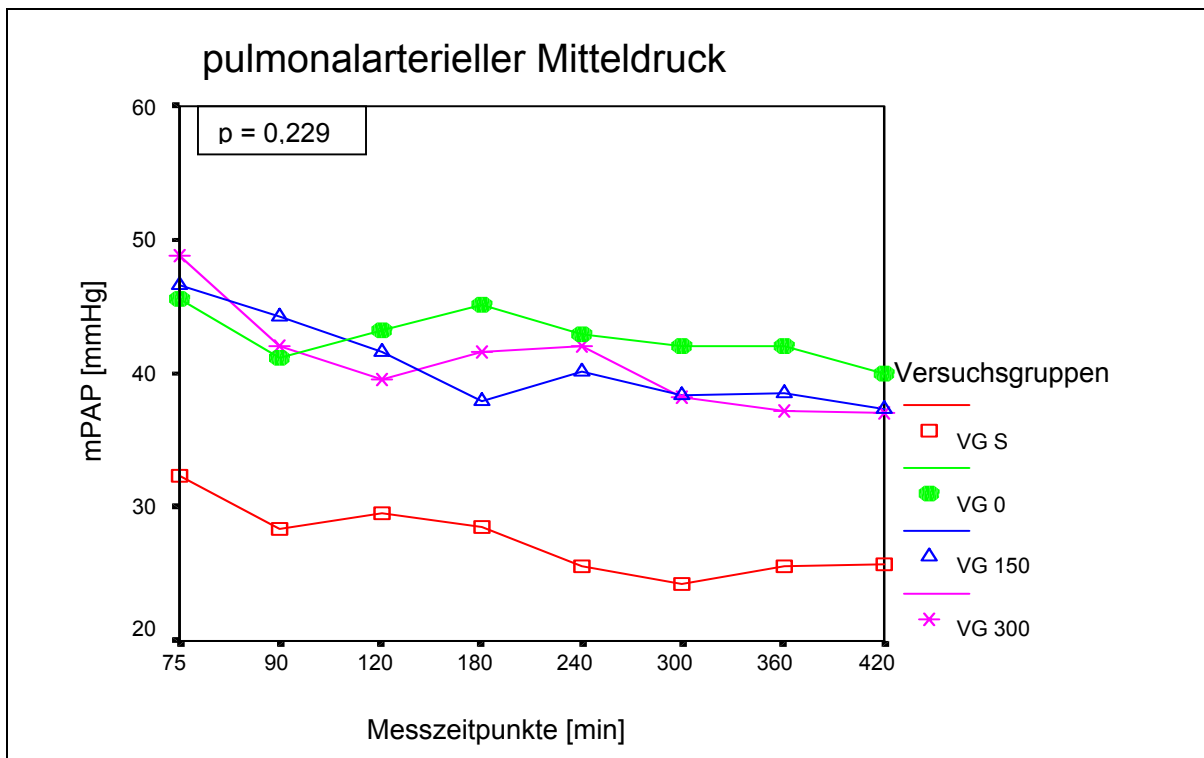


Abb. 13: Entwicklung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks in der Reperfusionphase

VG S vs. VG 0 $p = 0,027$
VG S vs. VG 150 $p = 0,019$
VG S vs. VG 300 $p = 0,004$

Die einzelnen Versuchsgruppen verhielten sich über die Zeit betrachtet ähnlich ($p = 0,229$).

Dagegen ließ sich ein Einfluss der Zeit auf die einzelnen Versuchsgruppen nachweisen ($p = 0,001$), da ein Absinken des PAP in allen Gruppen zu beobachten war. Wie schon aus der Grafik ersichtlich, bestand im direkten Gruppenvergleich nach Tamhane zudem ein signifikanter Unterschied zwischen der Shamgruppe und den drei Perfusionsgruppen.

Ebenso wie bei dem mPAP war auch bei dem sPAP ein Abwärtstrend über die Nachbeobachtungszeit zu erkennen. Wiederum war der Druck der Sham-Versuchsgruppe (VG S) der Niedrigste mit einem Anfangswert von $46,00 \pm 9,27$ mmHg und Abschlusswert von $34,40 \pm 13,37$ mmHg. Die systolischen Drücke in den anderen drei Gruppen sanken, wie auch schon die pulmonalarteriellen Mitteldrücke, im Laufe der Zeit leicht ab.

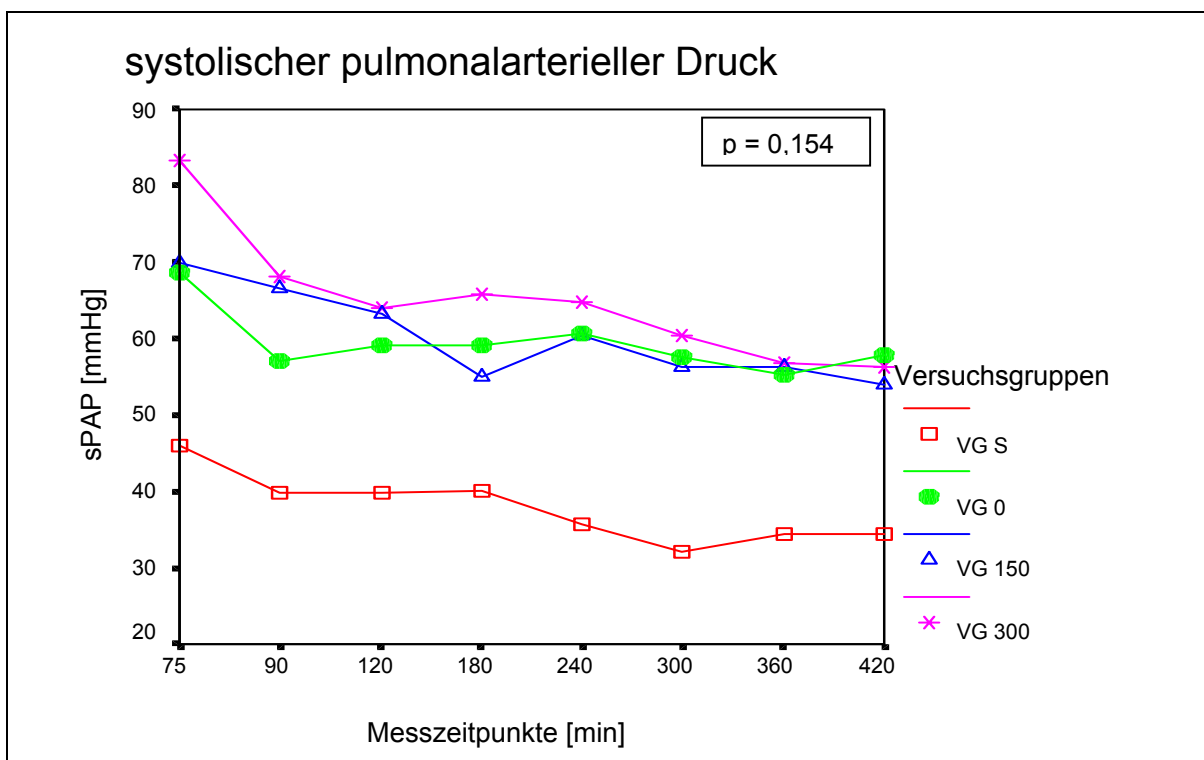


Abb. 14: Entwicklung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks in der Reperfusionphase

VG S vs. VG 0	$p = 0,006$
VG S vs. VG 150	$p = 0,007$
VG S vs. VG 300	$p = 0,002$

Eine signifikante Änderung über die Zeit war bei allen Gruppen zu verzeichnen ($p = 0,047$), wobei sie sich untereinander sehr ähnlich verhielten ($p = 0,154$).

Wie schon zuvor im Falle des mPAP bestand auch bei dem sPAP ein signifikanter Unterschied zwischen der VG S und den übrigen Gruppen im direkten Vergleich.

7.2.3 Pulmonalvaskulärer Widerstand und Widerstandsindex

Der geringste PVR trat während der gesamten Nachbeobachtungszeit in der Shamgruppe (VG S) auf. Nach einem anfänglichen Wert von $698,41 \pm 376,33 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ fiel der Widerstand im Laufe der Reperfusionzeit auf einen Wert von $595,18 \pm 395,76 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ am Ende des Versuchs. Die größte Widerstandssteigerung war in der Kontrollgruppe (VG 0) zu beobachten. Nach einem Anfangswert von $885,00 \pm 347,32 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ folgte ein kontinuierlicher Anstieg bis auf $1271,20 \pm 478,05 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. Die Widerstände in den Platingruppen verhielten sich synchron zu denen in der VG S, allerdings auf höherem Niveau: in der VG 150 fiel der Widerstand von initial $806,00 \pm 98,60 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ auf $747,14 \pm 296,22 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, bzw. in VG 300 von $944,94 \pm 361,16 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ direkt nach Klemmung auf einen Abschlusswert von $777,99 \pm 277,70 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$.

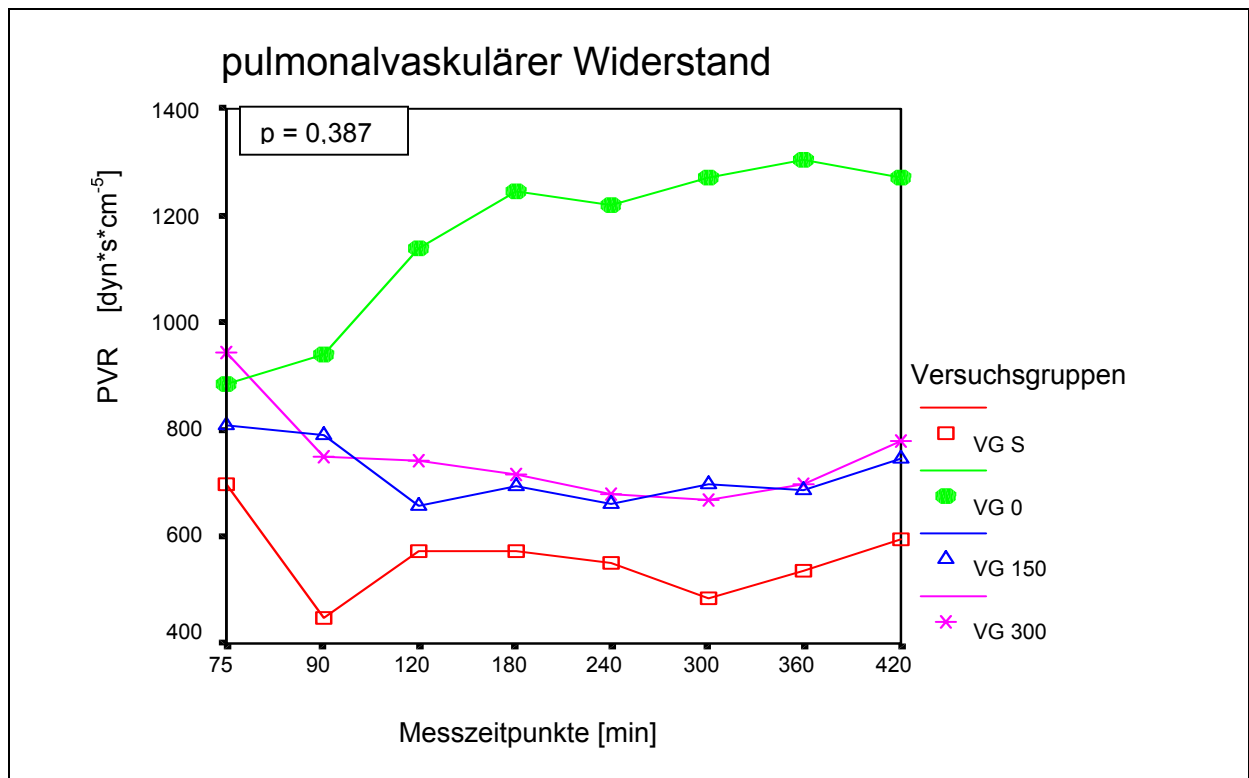


Abb. 15: Entwicklung des pulmonalvaskulären Widerstands in der Reperfusionphase

Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Der Verlauf des pulmonalvaskulären Widerstandsindex war erwartungsgemäß dem des PVR ähnlich. Wieder wies der PVWI der Shamgruppe die geringsten Werte auf. Der größte Anstieg war erneut in der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Ebenso verhielten sich die Verläufe der Platingruppen wieder konform zueinander.

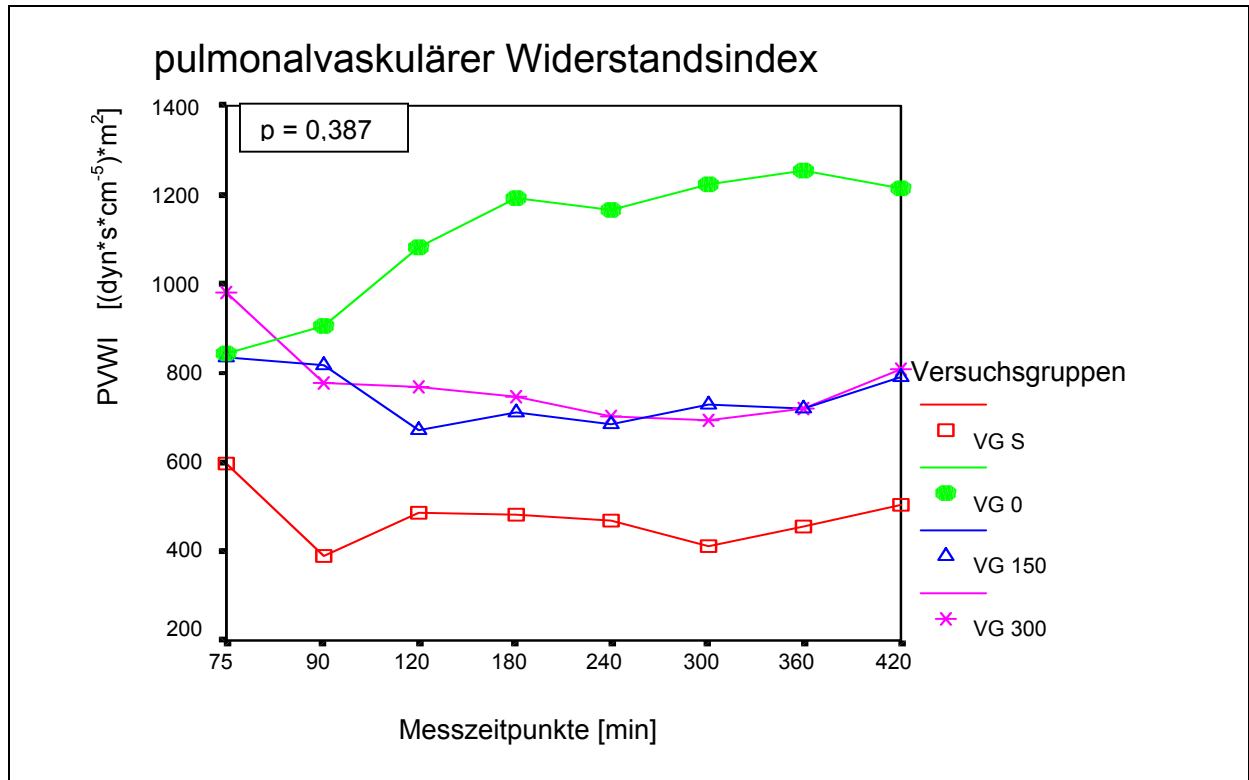


Abb. 16: Entwicklung des pulmonalvaskulären Widerstandsindex in der Reperfusionphase

VG S vs. VG 0 $p = 0,035$

Mittels der ANOVA mit Messwertwiederholung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen finden. Im direkten Gruppenvergleich nach Tamhane fand sich eine Signifikanz zwischen der VG S und VG 0 ($p = 0,035$).

7.2.4 Hämodynamik unter Klemmung der unterschiedlichen Pulmonalarterien

Wie im Versuchsablauf vorgesehen, wurde bei jedem Versuchstier nach Abschluss der Perfusion die rechte Lungenarterie abgeklemmt. Dabei kam es in den perfundierten Versuchsgruppen zu einer nahezu Verdreifachung des PVWI durch die Reduktion des pulmonalen Stromgebiets. Der PVWI der VG S verdoppelte sich und hatte während der gesamten Ausklemmzeit die geringsten Werte ($p = 0,000$). Zwischen den Gruppen selber bestand aber kein signifikanter Unterschied ($p = 0,404$).

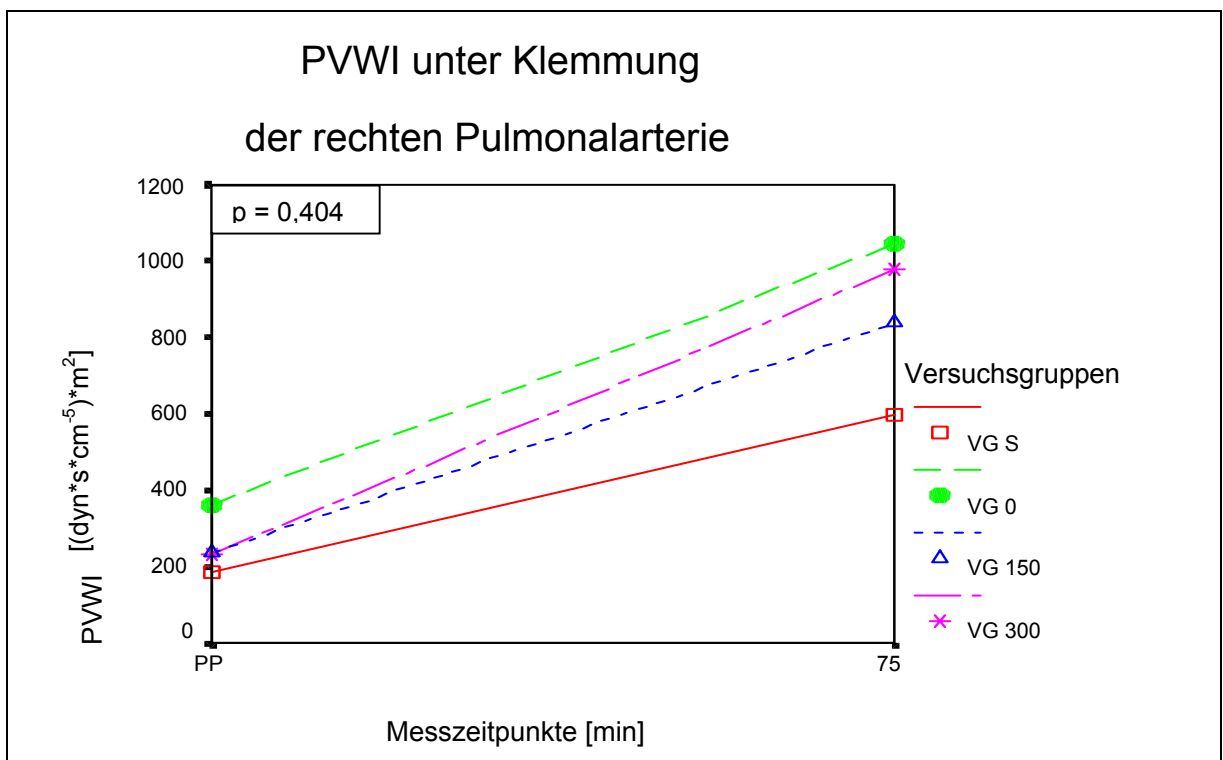


Abb. 17: Entwicklung des pulmonalvaskulären Widerstandsindex vor und nach Klemmung der rechten Pulmonalarterie

Verursacht durch den Anstieg des PVWI kam es in den Perfusionsgruppen zu einem Abfall des Herzindex ($p = 0,025$). Dieser entstand durch die akute Rechtsherzbelastung, welche aus dem Abklemmen der rechten Lungenarterie resultierte, zustande und wurde mittels einer prophylaktischen Adrenalinsubstitution behandelt.

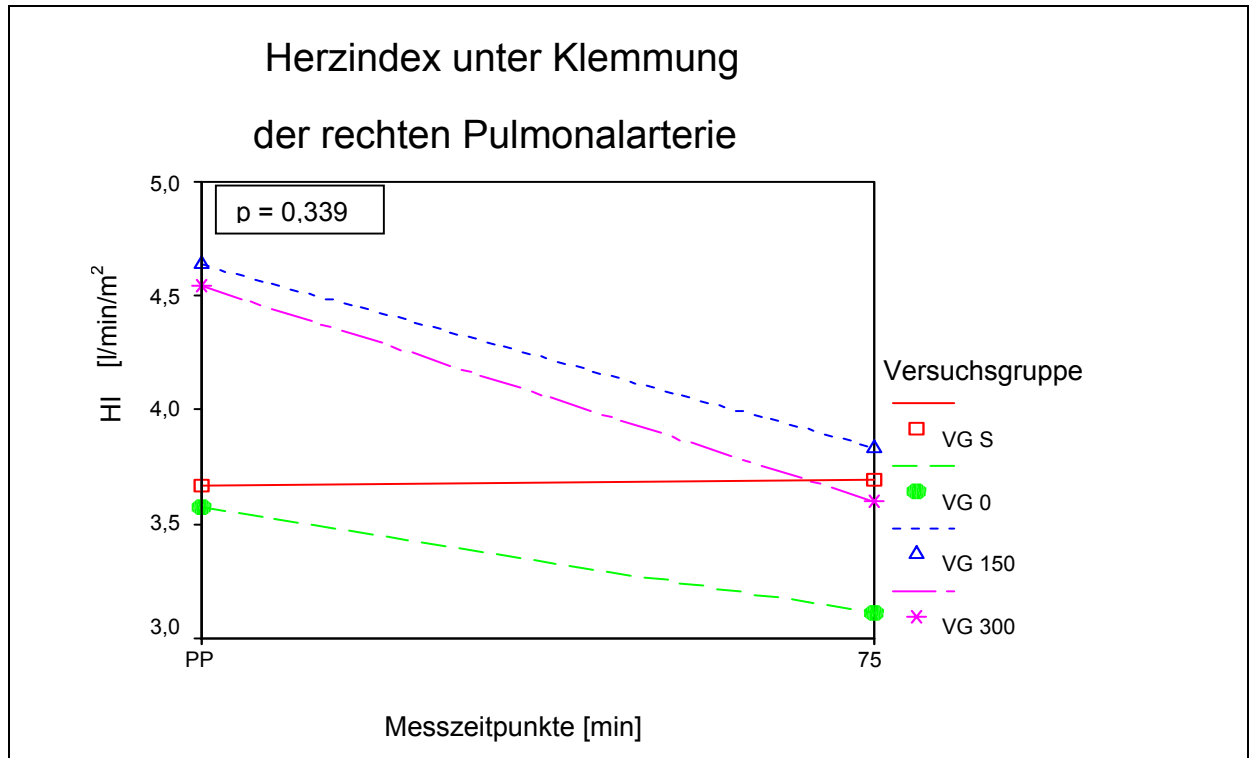


Abb. 18: Herzindex vor und nach Klemmung der rechten Pulmonalarterie

Im Verlauf des Versuchs gab es zwei Perioden, in denen entweder nur die linke oder die rechte Lunge perfundiert wurden. Während der Perfusionsphase war die linke Lunge vom übrigen Kreislauf getrennt, wohingegen im gesamten Verlauf der Nachbeobachtungsphase die rechte Lunge abgeklemmt war. Daher ergibt sich die Möglichkeit, die Funktion der beiden Lungenhälften direkt miteinander zu vergleichen und so eine Abschätzung über den kurzfristigen Einfluss der Perfusion auf die linke Lunge zu treffen. Für diese Abschätzung wird davon ausgegangen, dass sich vor der Perfusion die beiden Lungenflügel nicht unterschieden. Zum Zeitpunkt X+30 war ausschließlich die rechte Lunge seit 30 Minuten perfundiert, der Zeitpunkt X+90 charakterisiert die einseitige Lungenperfusion der linken Lunge seit 30 Minuten. Da die Sham-Versuchsgruppe VG S nicht perfundiert wurde, finden sich bei diesem Seitenvergleich keine Werte dieser Gruppe.

Es zeigt sich, dass die Perfusion per se eine Widerstandserhöhung bewirkte, was durch eine potentielle Kompromittierung der Lunge verursacht sein sollte ($p = 0,001$).

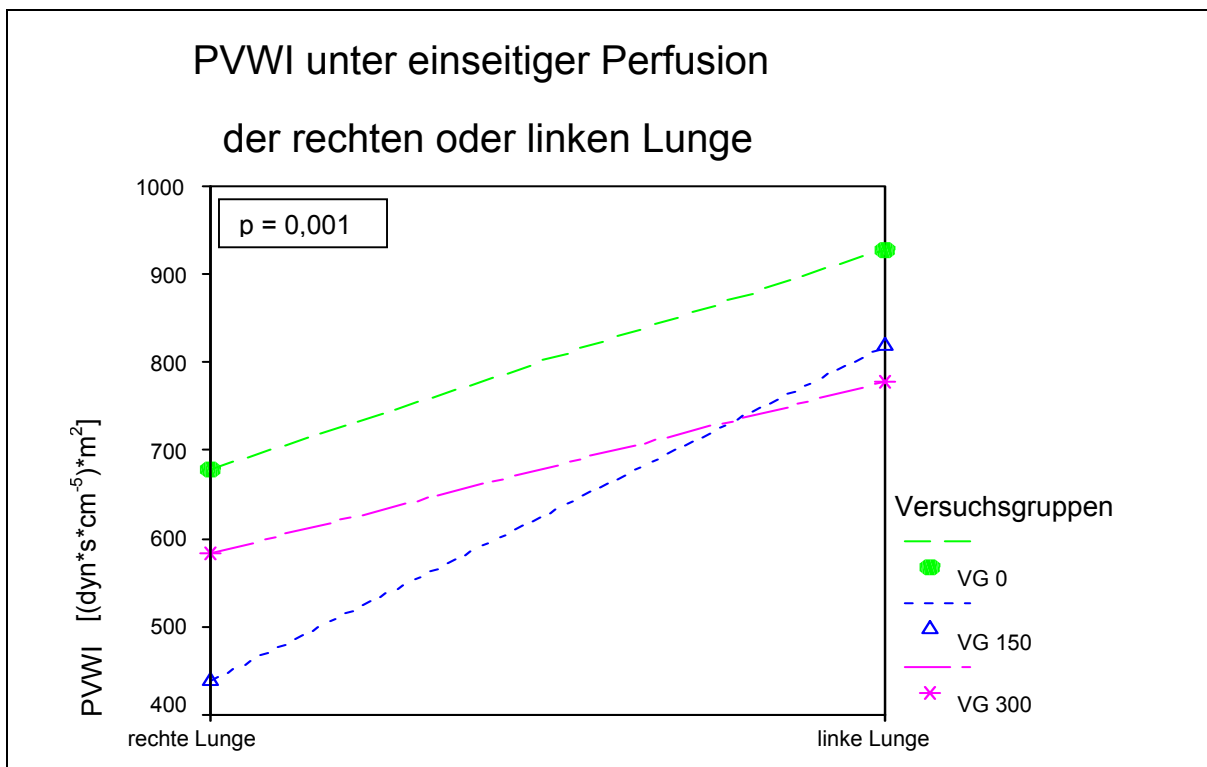


Abb. 19: Widerstandsvergleich von nativer rechter und perfundierter linker Lunge

7.3 Ventilatorische Parameter

7.3.1 Beatmungsspitzendruck

Der Spitzendruck zeigte während der Nachbeobachtung ein uneinheitliches Bild in den einzelnen Gruppen. Während er in den beiden Kontrollgruppen (VG S und VG 0) in etwa sein Niveau hielt, bzw. sogar leicht sank, stieg er in den beiden Cisplatingruppen teilweise sogar stark an. In der Shamgruppe sank er von ursprünglich $28,80 \pm 0,84$ mbar auf $27,20 \pm 2,39$ mbar nach 420 min. In der Kontrollgruppe VG 0 fiel er von $31,18 \pm 1,73$ mbar auf $30,70 \pm 2,37$ mbar mit einem Zwischenhoch bei 240 min von $32,40 \pm 4,56$ mbar. Von einem Ausgangswert direkt nach Klemmung von $26,06 \pm 4,64$ mbar sank der PIP in der VG 150 zuerst auf ein Minimum von $25,14 \pm 4,20$ nach 90 min ab, um danach kontinuierlich auf einen maximalen Endwert von $32,52 \pm 3,17$ mbar zu steigen. Ein ähnlicher Verlauf ließ sich auch in der VG 300 beobachten. Dort stieg der PIP von ursprünglich $31,58 \pm 5,36$ mbar konstant an bis auf einen Maximalwert von $36,96 \pm 6,13$ mbar nach 420 min.

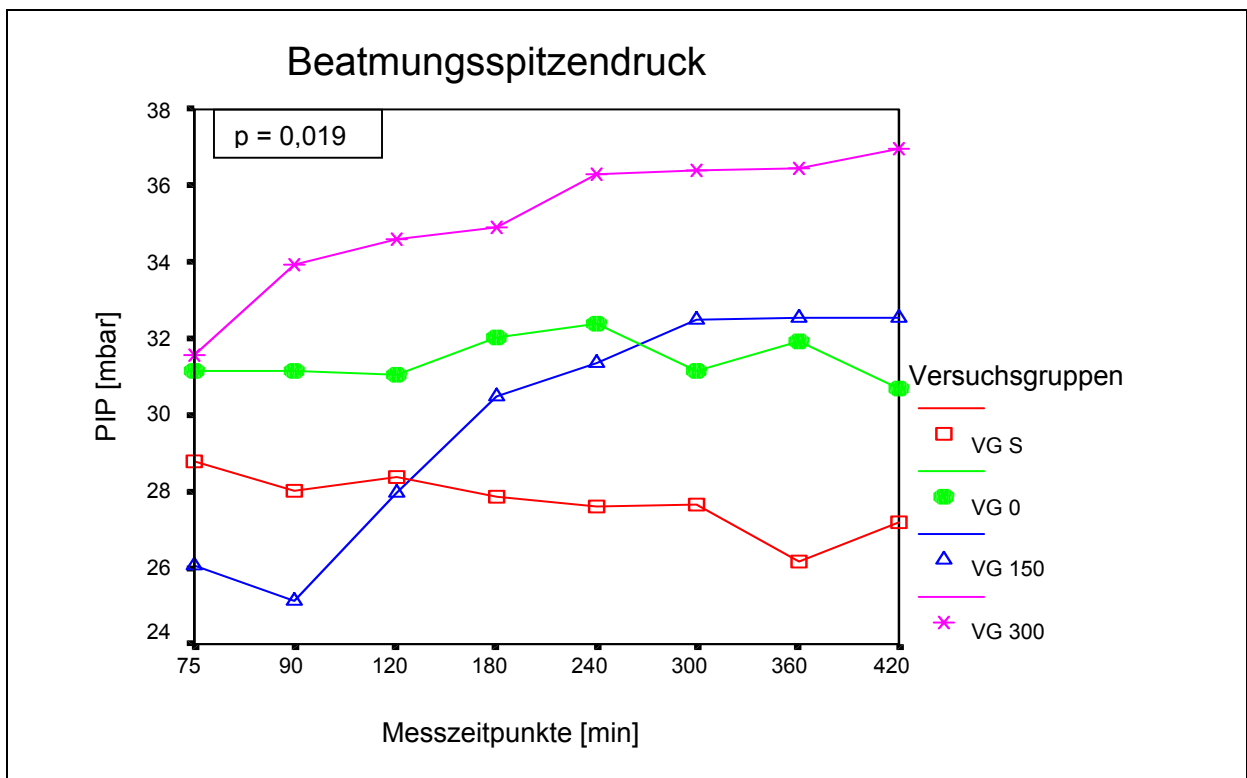


Abb. 20: Entwicklung des Spitzenbeatmungsdrucks in der Reperusionsphase

Die ANOVA mit Messwertwiederholung bestätigte mit einem p-Wert von 0,019 die deutlichen Gruppenunterschiede. Im post-hoc-Test fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen VG S und VG 300 ($p = 0,096$).

7.3.2 Dynamische Compliance

Der Verlauf der Compliance in der VG S begann bei $12,83 \pm 4,71$ l/mbar und fiel auf einen Minimalwert von $10,97 \pm 0,54$ l/mbar nach 90 min. Im Anschluss folgte ein kontinuierlicher Anstieg auf den Endwert $14,56 \pm 7,29$ l/mbar. Die dynamische Compliance in der Kontrollgruppe (VG 0) stieg durchgehend an, beginnend mit einem Wert von $10,35 \pm 4,03$ l/mbar direkt nach Klemmung bis zu einem Maximalwert von $13,49 \pm 2,85$ l/mbar als Siebenstundenwert. In der VG 150 war über die Zeit gesehen ein leichter Abfall zu verzeichnen. Die Compliance zeigte einen Wert von $17,03 \pm 6,65$ l/mbar zu Beginn der Nachbeobachtungsphase, danach folgte ein Höchstwert von $18,64 \pm 7,54$ l/mbar zum Zeitpunkt X+90, bevor sie sich auf einem Plateauwert von $15,59 \pm 3,00$ l/mbar stabilisierte. Die Compliance der VG 300 blieb im Laufe der Zeit nahezu konstant bei Werten von $13,57 \pm 4,55$ l/mbar zu Beginn und $13,60 \pm 4,32$ l/mbar zum Ende des Beobachtungszeitraums.

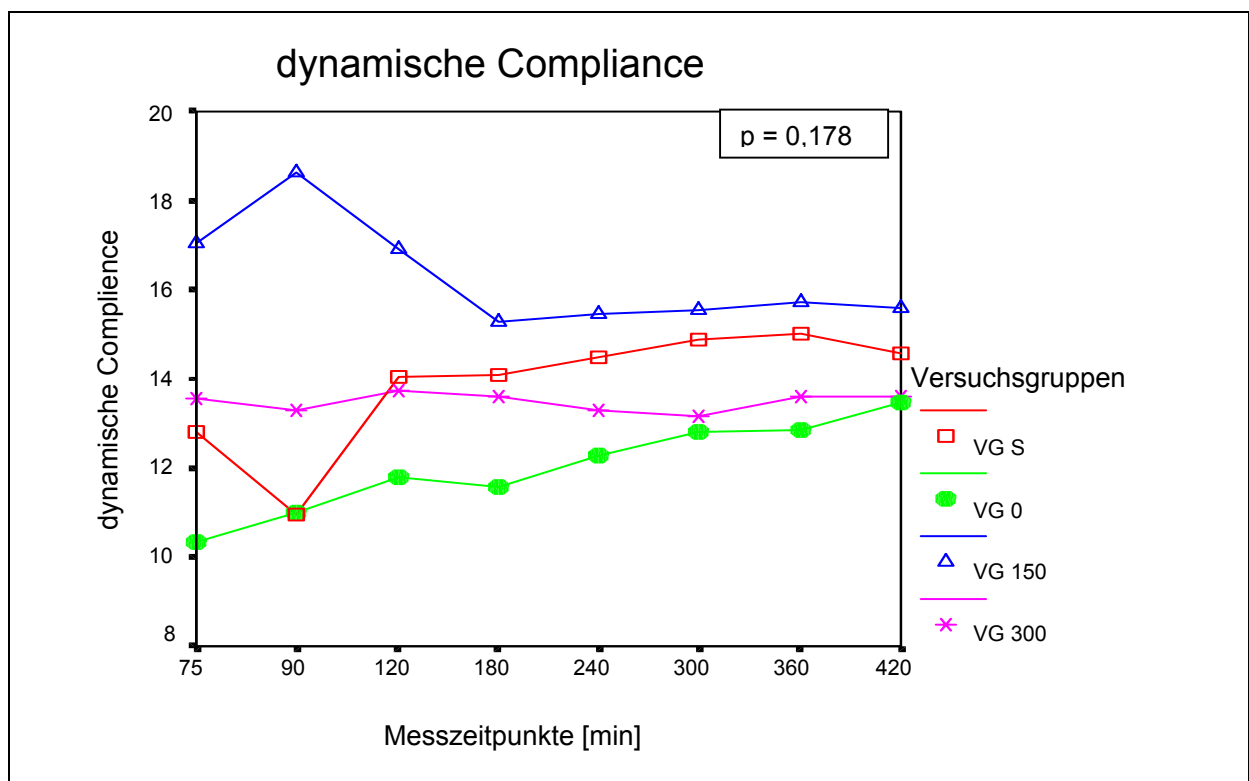


Abb. 21: Entwicklung der dynamischen Compliance in der Reperfusionphase

Es konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen gefunden werden.

7.4 Gasaustauschparameter

7.4.1 Absolute Oxigenierungskapazität

Im Überblick über alle Gruppen ließ sich feststellen, dass während der Nachbeobachtungszeit in jeder Gruppe die absolute Oxigenierungskapazität abnahm. Die AOC der Shamgruppe verringerte sich von $512,73 \pm 48,40$ nach Klemmung auf $404,56 \pm 58,60$ nach 420 min, die der VG 0 von $376,92 \pm 55,36$ auf $311,73 \pm 145,03$. Besonders deutlich wurde der Rückgang der AOC in der VG 150, in der sich der Wert von $544,45 \pm 110,90$ nach 75 min auf $327,06 \pm 157,84$ bei 420 min reduzierte. Einen ähnlichen, wenngleich auch nicht so deutlichen Abfall ließ sich in VG 300 verzeichnen. Dort ging die AOC von ursprünglich $357,26 \pm 188,63$ auf einen Endwert von $206,83 \pm 74,40$ zurück.

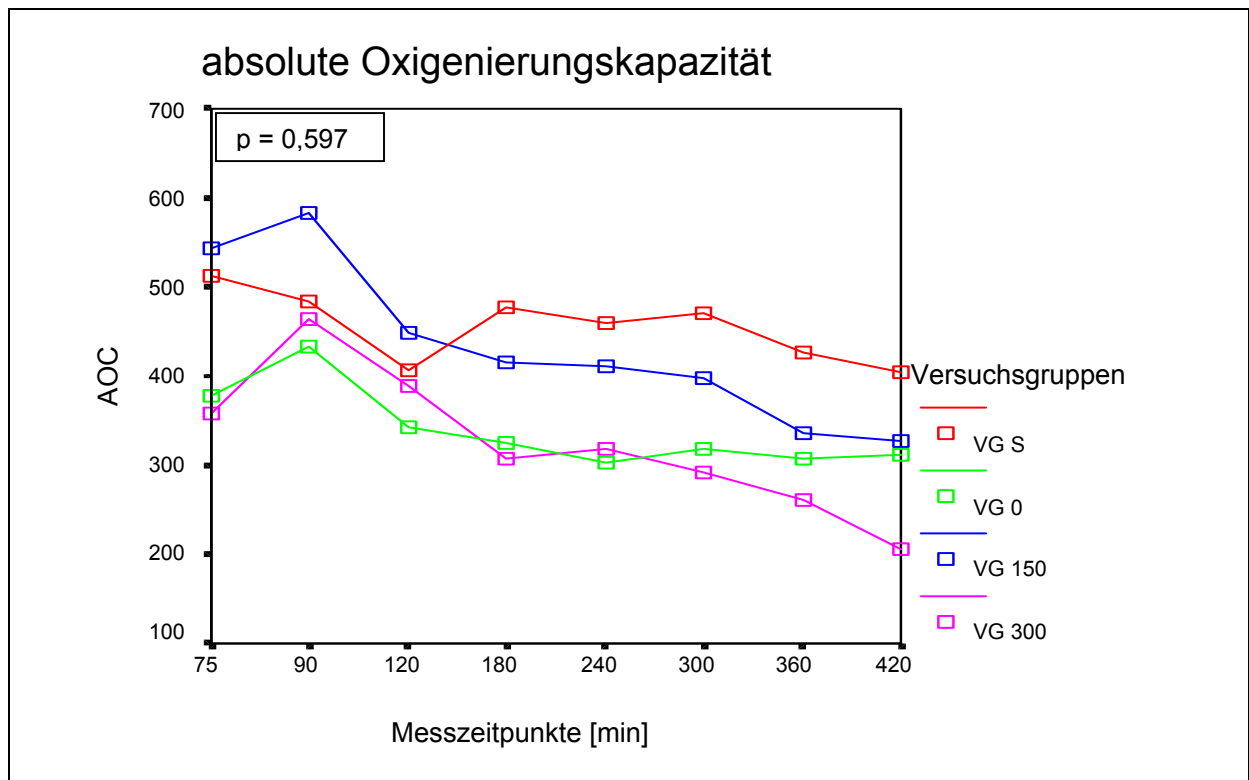


Abb. 22: Entwicklung der absoluten Oxigenierungskapazität in der Reperusionsphase

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen weder in der ANOVA mit Messwertwiederholung noch im post-hoc-Test nach Tamhane.

7.4.2 Relative Oxigenierungskapazität ROC

In allen Gruppen lässt sich ein Abfall der ROC verzeichnen. Den steilsten Abfall wies zu Beginn die Shamgruppe auf. Sie fiel von $892,68 \pm 149,20$ auf $386,83 \pm 72,44$ zum Zeitpunkt X+120. Danach stabilisierte sie sich annähernd auf einem Plateau bei zuletzt $395,00 \pm 124,64$. In der VG 0 sank die ROC während der Nachbeobachtungsperiode von $565,75 \pm 104,64$ auf einen Abschlusswert von $468,22 \pm 499,77$ leicht ab. Nach einem ebenfalls steilen Abfall von $900,97 \pm 191,07$ auf $448,31 \pm 175,79$ zum Zeitpunkt X+180 sank die VG 150 insgesamt betrachtet auf einen Endwert von $302,74 \pm 293,23$ ab. Ebenso sank die VG 300 von $581,85 \pm 294,81$ über ein Zwischenhoch von $749,42 \pm 181,38$ nach 90 min auf einen Endstand von $217,01 \pm 291,97$.

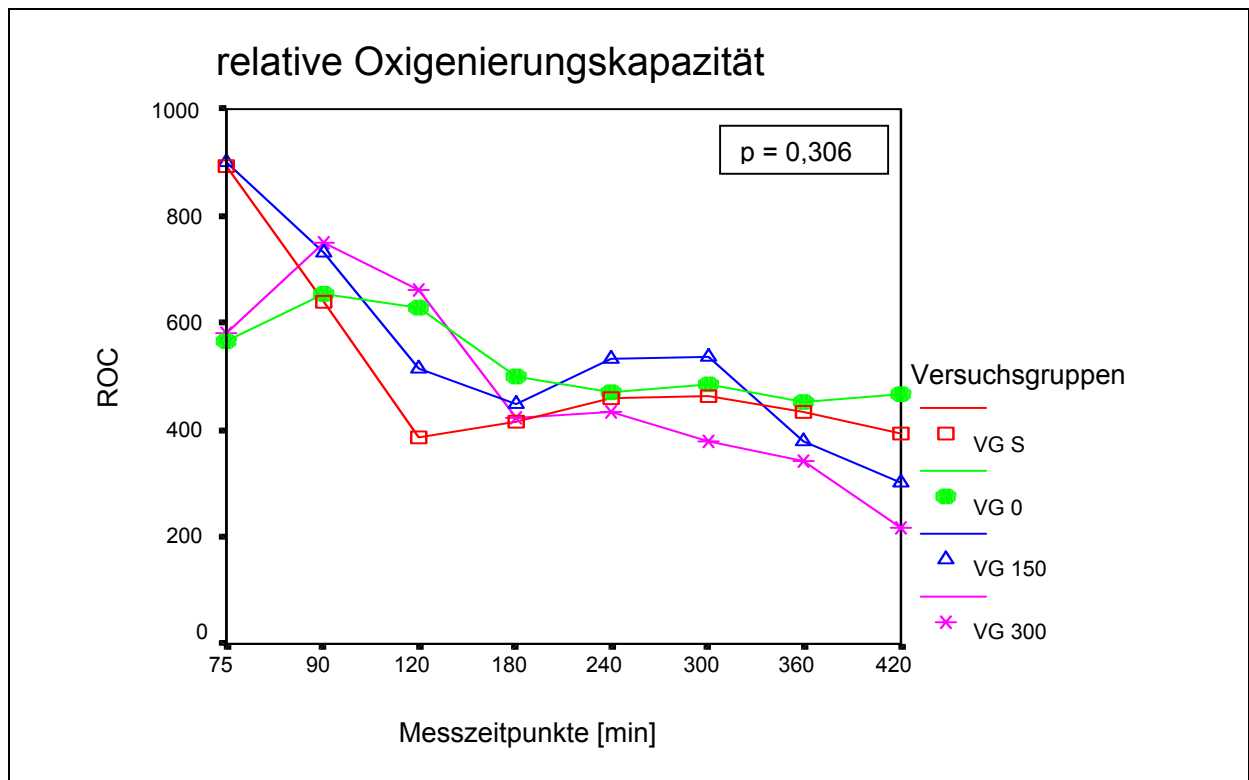


Abb. 23: Entwicklung der relativen Oxigenierungskapazität in der Reperfusionphase

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Gruppen war nicht feststellbar. Durch den gleichsinnigen Abfall der ROC in allen Gruppen am Anfang der Beobachtungszeit ließ sich ein Einfluss der Zeit statistisch belegen ($p = 0,001$).

7.4.3 Alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz (AaDO₂)

Die günstigste, d.h. niedrigste AaDO₂ wurde im Verlauf der Messungen in der VG S gefunden. Sie sank in dieser Gruppe über die Zeit betrachtet von $163,58 \pm 46,51$ auf $108,09 \pm 30,14$ ab. Zwar fällt die AaDO₂ in der VG 0 leicht von $278,07 \pm 104,98$ auf $250,59 \pm 191,93$, trotzdem besitzt sie in dieser Gruppe die ungünstigsten Werte im gesamten Gruppenvergleich. Einen geringen Zuwachs konnte die AaDO₂ in der Gruppe VG 150 verzeichnen: Sie stieg leicht von $158,68 \pm 43,59$ auf $171,72 \pm 79,66$ nach sieben Stunden. Nach einem kurzen Abfall von $294,36 \pm 181,98$ zu Beginn der Überwachung auf einen Minimalwert von $212,80 \pm 107,98$ bei 90 min stieg die AaDO₂ in der VG 300 wieder auf einen Endwert von $276,75 \pm 85,69$.

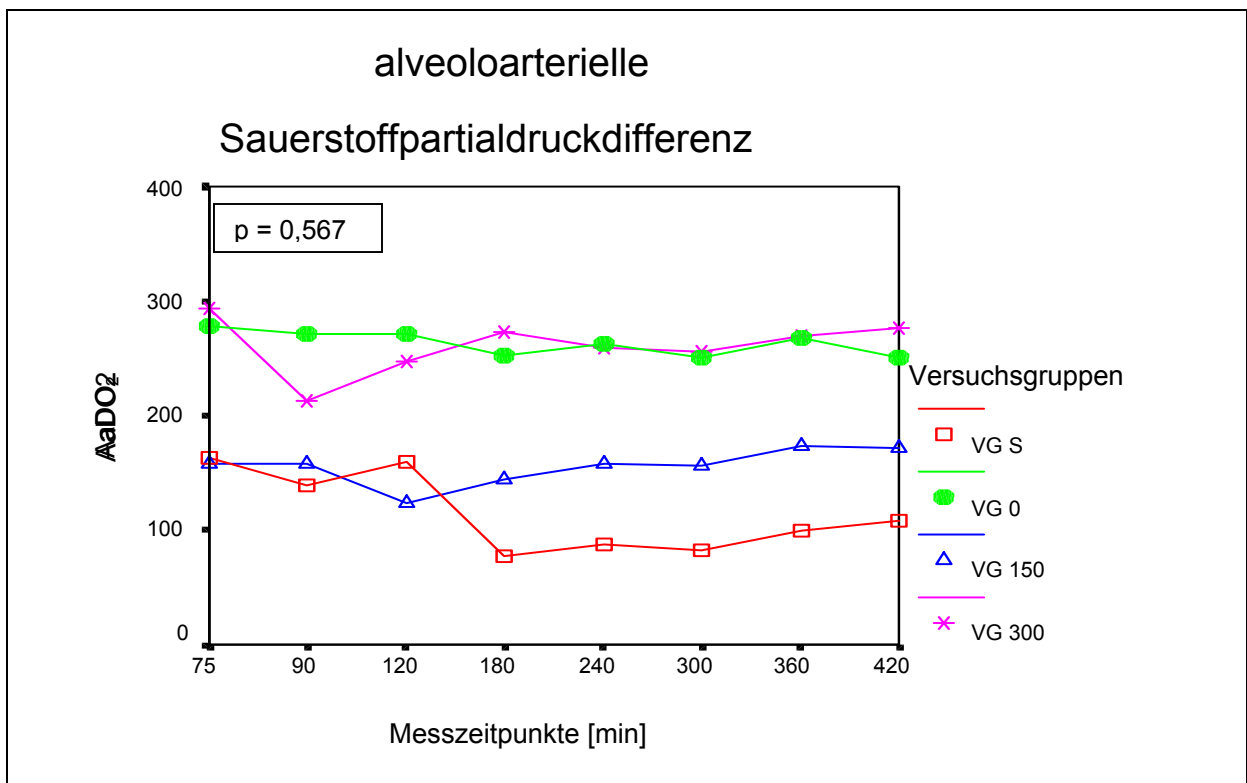


Abb. 24: Entwicklung der alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz in der Reperusionsphase

Durch den post-hoc-Test nach Tamhane ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen. Ebenso konnten mittels der ANOVA mit Messwertwiederholung weder ein Einfluss der Zeit ($p = 0,057$), noch ein unterschiedliches Verhalten der Gruppen über die Zeit ($p = 0,567$) festgestellt werden.

7.5 Feucht/Trockengewichtsquotient w/d- ratio

Die Quotienten des Feucht- zum Trockengewicht der VG S und VG 0 unterschieden sich kaum: Bei VG S lautete er $6,39 \pm 0,20$, sowie bei VG 0 $6,52 \pm 0,71$. Mit steigender Cisplatin-Konzentration stieg auch der Quotient an: Bei der VG 150 wurde ein Wert von $7,66 \pm 1,80$ und bei VG 300 schließlich ein Wert von $8,12 \pm 2,79$ ermittelt.

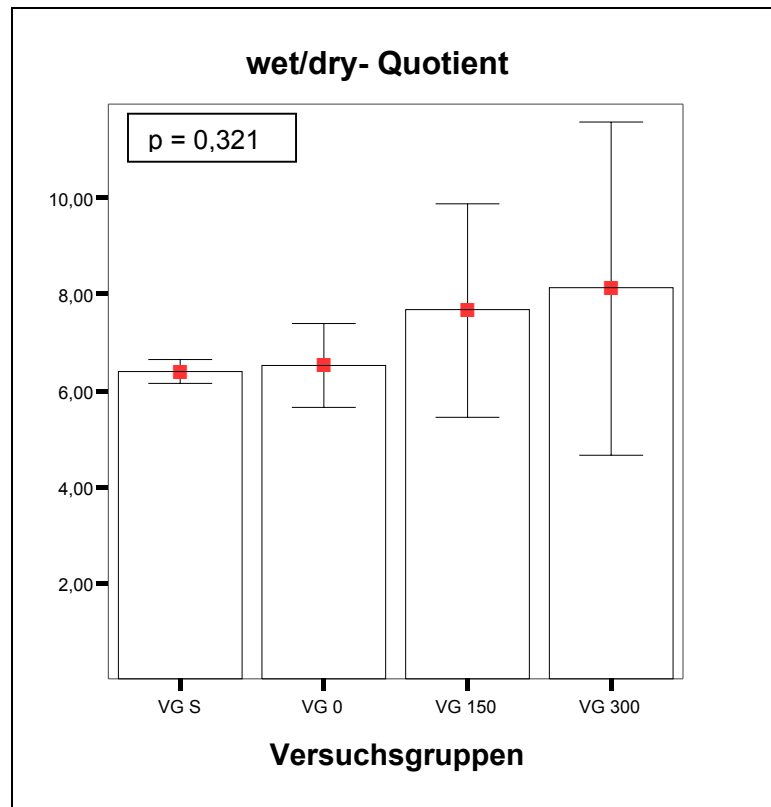


Abb. 25: Durchschnittlicher Feucht-/Trockengewichtsquotient der Versuchsgruppen

Auch bei dem Feucht-/Trockengewichtsquotienten trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen auf ($p = 0,321$).

8 DISKUSSION

8.1 Diskussion der Versuchsparameter

8.1.1 Versuchsarchitektur

8.1.1.1 Versuchsaufbau und Durchführung

Das Ziel der hier vorgestellten Studie lag in der Bestimmung der für die Lunge maximal tolerablen Cisplatindosis bei der isolierten Lungenperfusion. Im Gegensatz zu anderen Autoren variierten wir nur einen Versuchsparameter, die Cisplatinkonzentration, um eine repräsentative Aussage über die dadurch hervorgerufenen Veränderungen in der Lunge geben zu können. Um diese Aussage nicht unnötigerweise zu verfälschen, wurde auf einen möglichst einfachen Versuchsaufbau Wert gelegt. Daher entschieden wir uns für eine single-lung-Perfusion nach dem Vorbild von Pierpont et al. [Pierpont et al., 1960]. Durch die Entscheidung für eine single-lung-Perfusion waren wir in der Lage, einen linkslateralen Zugang zwischen der vierten und fünften Rippe anstatt eines frontalen Zugangs mittels einer medianen Sternotomie zu wählen. Im letzteren Fall sind die Hilusstrukturen während der Operation im Vergleich zu einem lateralen Zugang schwieriger zu erreichen, und es muss mit dem Auftreten größerer Operationstraumen gerechnet werden. Johnson beschrieb ein Auftreten in solchen Fällen als „Kontusionssyndrom“, welches aus alveolärem und interstitiellem Lungenödem bestand [Johnston, 1983].

Um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen zu gewährleisten, haben wir uns für das Schwein als Versuchstier entschieden, da aus vielen Untersuchungen bekannt ist, dass die Schweinelunge auf ischämische und toxische Einflüsse ähnlich wie die des Menschen reagiert. Daher wird sie im Rahmen der Transplantationsforschung für Versuche zur Ischämietoleranz in vielen Gruppen verwendet, und das Schwein als mögliches xenogenes Spendertier diskutiert [Cozzi et al., 1996; Cozzi et al., 1997; Caplan, 1998; Levy et al., 2001].

Grundsätzlich sind beide Perfusionsrichtungen, antegrad (durch die Pulmonalgefäße) und retrograd (durch die Pulmonal- und Bronchialgefäße), operationstechnisch möglich. Autopsie-Studien und experimentelle Arbeiten haben gezeigt, dass die Blutversorgung der Lungenmetastasen hauptsächlich aus der Pulmonalarterie erfolgt [Wood

et al., 1938; Chudkowitz et al., 1951; Miller et al., 1967; Milne et al., 1969]. Nur zu 16% besteht die Blutversorgung allein durch die Bronchialgefäße und in 36% aus Pulmonal- und Bronchialgefäßen gemeinsam. Daher haben wir uns für eine ILP unter Verwendung der Pulmonalgefäße entschieden. Die ebenfalls mögliche Einbeziehung der Bronchialgefäße bietet sich für zukünftige Untersuchungen an..

Um eine genaue Aussage über die Schädigung der Lunge treffen zu können, wurde die Lunge normotherm perfundiert. Hypertherme Perfusion mit Cisplatin stellt eine weitere Therapieoption dar [van Ginkel et al., 1996; Schröder et al., 2002], ist jedoch eventuell mit Lungenschäden behaftet [Cowen, et al., 1992; Vaupel et al., 1998]. Um dies auszuschließen, wurde in dieser Arbeit auf die Anwendung von Hyperthermie verzichtet. Ebenso wurden die Temperatur sowie der pH-Wert in der Reperfusion- und Nachbeobachtungsphase konstant gehalten, um eine Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins zu vermeiden.

Da durch die Begutachtung der Vitalparameter in der frühen Reperusionsphase eine Aussage über die Lungenschäden getroffen werden kann, sind so Rückschlüsse auf die Regeneration nach einer potentiellen Schädigung durch die Perfusion möglich. Der Verlauf in dieser Nachbeobachtungsphase lässt nach klinischen und experimentellen Erfahrungen eine hinreichend genaue Beurteilung des Reperfusionsschadens zu [Dowing et al., 1984; Hachida et al., 1989; Bonser et al., 1990].

8.1.1.2 Perfusionsparameter

Aus einer Studie von Weksler et al. geht hervor, dass sich 6%-ige gepufferte Hydroxyethylstärke (HAES 6%) als Perfusionslösung am besten eignet [Weksler et al., 1995]. In diesem Fall war bei ihren Versuchen das geringste Lungenödem im Vergleich zu anderen Perfusionslösungen wie 5%-ige Albuminlösung, Kochsalzlösungen oder ungepuffertes HAES festgestellt worden. Zudem lassen sich die Zusammensetzung und die Eigenschaften (pH-Wert, Ionenkonzentrationen, etc.) dieser Perfusionslösung schnell ändern und eine Elimination des freien Cisplatin durch Bindung an Blutproteine fällt ebenfalls weg, da HAES eine kristalline Lösung ohne diese Proteine darstellt.

8.1.1.3 Cisplatin als Zytostatikum in der ILP

Da Cisplatin keine enzymatische Giftingsreaktion benötigt, eignet es sich besonders für einen Einsatz in der isolierten Lungenperfusion. Anders als die meisten Zytostatika einschließlich Doxorubicin, Melphalan und 5-FU, die eine Giftung in der Leber benötigen, erfolgt die Freisetzung des antineoplastischen Effekts bei Cisplatin durch eine hydrolytische Abspaltung von Chloratomen direkt in der Tumorzelle. Zudem wird die Hauptnebenwirkung des Cisplatins, die Nephrotoxizität, durch einen Einsatz in der ILP vermieden, da das Medikament nur in geringer Menge in den systemischen Kreislauf übertritt. Cisplatin ist gegen eine große Anzahl unterschiedlicher Tumorarten, insbesondere aber gegen Weichteilsarkome und deren Metastasen, wirksam [Belt et al., 1979; Stewart et al., 1983; Budd et al., 1993; Dirix et al., 1994; Ratto et al., 1996; Li et al., 1998 + 1999; Shishido et al., 1998; Saeki et al., 2000]. Im Jahr 1998 gelang es der Arbeitsgruppe um Li in einem Rattenmodell den Nachweis der antineoplastischen Wirkung Cisplatins in der ILP zu erbringen [Li et al., 1998]. Im Rahmen ihrer Forschungsarbeit fanden sie eine signifikante Gewichtsabnahme der Tumoren sowie in 20% der Fälle eine komplette Remission nach der Behandlung mit Cisplatin. Wile et al. stellten in ihren Versuchen fest, dass sich Cisplatin bevorzugt in Tumorgewebe im Gegensatz zu Lungengewebe anreichert [Wile et al., 1987]. Als Grund für diesen Effekt werden die Tumorgefäße diskutiert, die nur eine dünne Endothelschicht aufweisen, welche für das Cisplatin leichter permeabel ist.

Die im ersten Abschnitt dieser Studie verwendete Platinkonzentration orientierte sich an den Konzentrationen, welche auch die Arbeitsgruppe um Ratto in ihrem Schweinemodell verwendete. Bei 5 mg/kg KG Cisplatin stellte die Arbeitsgruppe keine erhöhte Lungenschädigung fest [Ratto et al., 1993]. Da jedoch die überwachten Lungenfunktionsparameter bei dieser Konzentration keinen Anhalt für eine Schädigung gaben, entschieden wir uns in einem zweiten Versuchsabschnitt die Konzentration zu verdoppeln.

8.1.2 Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion

Aus der Kombination von makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen lässt sich eine detaillierte Aussage über das Ausmaß der Lungenschädigung treffen. Bei einer Manipulation an der Lunge wie z. B. einer isolierten Lungenperfusion mit Cisplatin sind die das Überleben limitierenden Faktoren der Gasaustausch und die Hämodynamik der Lunge [Cowen et al., 1992; Progrebniak et al., 1994]. Die in die-

sem Kontext aussagekräftigsten Parameter sind [Haverich et al., 1985; Kirk et al., 1993]:

- die absolute und relative Oxigenierungskapazität AOC, bzw. ROC,
- der Spitzenbeatmungsdruck PIP,
- der pulmonalarterielle Widerstand PVR, bzw. Widerstandsindex PVWI,
- der pulmonalarterielle Druck PAP,
- der Feucht-/Trockengewichtsquotient (w/d-ratio) als Ausdruck des Wassers im Gewebe und damit eines eventuell vorhandenen Ödems.

In der hier vorgelegten Studie wurde die Aussage über die postoperative Lungenfunktion ebenfalls auf diese Parameter gestützt. Eine hohe Sensitivität besitzt in den Publikationen von Toledo-Pereyara und Kirk dabei die relative Oxigenierungskapazität ROC [Toledo-Pereyara et al., 1978; Kirk et al., 1993]. Dagegen sind PAP, PIP, PVR bzw. PVWI, HZV bzw. HI weniger spezifisch, da sie oft nur einen Anhaltspunkt für eine allgemeine Schädigung liefern. Gleiches gilt für die w/d-ratio, welche nicht immer mit dem Schädigungsbild korreliert und eine gewisse zeitliche Verzögerung aufweist [Haverich et al., 1985; Locke et al., 1988; Keshavjee et al., 1989; Wang et al., 1989; Novick et al., 1991; Fehrenbach et al., 2001].

8.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

8.2.1 Diskussion der Perfusionsparameter

8.2.1.1 Perfusionsdauer

Die Perfusionszeit von 40 Minuten wurde aus den Erfahrungen der vorliegenden Studien gewählt [Johnson et al., 1995; Ratto et al., 1996; Li et al., 1999]. Li et al. hatten nachgewiesen, dass sich oberhalb einer Perfusionszeit von 40 Minuten die Cisplatinkonzentration nicht mehr signifikant ändert. Des Weiteren stellten Abolhoda et al. nach einer mehr als 60-minütigen Perfusion fest, dass verglichen mit kürzeren Perfusionszeiten die Konzentrationen von Entzündungsmediatoren im Lungengewebe nach Reperfusion signifikant höher lagen [Abolhoda et al., 1998]. Auch sie empfahlen daher eine kürzere Perfusionsdauer. Die Perfusionsdauer war in der vorliegenden Arbeit in allen drei Gruppen ähnlich und unterschied sich nicht signifikant. Die kürzeste Perfusionsdauer besaßen die beiden Cisplatingruppen, da mit der Zugabe des Cisplatins gewartet wurde, bis stabile Perfusionsverhältnisse bestanden und kein Leck im Perfusionskreislauf nachgewiesen werden konnte, um einen unnötigen Medikamentenverlust in den Thorax oder den Körperkreislauf zu vermeiden.

8.2.1.2 Cisplatinkonzentrationen

In dieser Studie verwendeten wir zu Beginn der Perfusion je nach Versuchsgruppe eine Cisplatindosis von 150 mg (VG 150) bzw. 300 mg (VG 300). Nach 10-minütiger Perfusion wurden im Perfusat noch $63,22 \pm 6,95 \mu\text{g/ml}$ (VG 150) bzw. $80,88 \pm 13,98 \mu\text{g/ml}$ gemessen. Dieser Abfall ist am wahrscheinlichsten durch eine Verdünnung des Perfusats durch unterschiedliche Blutvolumina in der Lunge vor der Perfusion sowie Shuntverbindungen in den systemischen Kreislauf entstanden. Nur zu einem geringen Anteil ist dieser Effekt durch die Aufnahme des Medikaments in das Gewebe zu erklären, da wir eine zirkulierende Perfusion angewendet haben, in welcher das Lungengewebe kontinuierlich mit dem gleichen Perfusat durchströmt wurde [Furrer et al., 1998; van Putte et al., 2002]. Direkt nach der Perfusion war im Lungengewebe ein Platingehalt von $73,48 \pm 45,67 \mu\text{g/g}$ (VG 150) bzw. $209,52 \pm 167,94 \mu\text{g/g}$ (VG 300) nachweisbar. Diese Konzentrationen sind mit jenen, welche die Arbeitsgruppe um Ratto in ihrem Schweinemodell verwendete, vergleichbar [Ratto et al., 1993]. In ihren Versuchen perfundierte diese Gruppe Schweine mit ca. $180 \mu\text{g/ml}$ Cisplatin im Perfusat. Nach der Perfusion war ein Platingehalt von ca. $120 \mu\text{g/g}$ im

Lungengewebe nachweisbar und liegt ebenfalls im bei uns gemessenen Konzentrationsbereich. Ratto et al. perfundierten die Lunge über einen Zeitraum von vier Stunden.

Vergleicht man die Platinkonzentrationen dieser Studie mit den Ergebnissen, die Johnston et al. in ihren Versuchen am Menschen publiziert haben, so fällt auf, dass diese Arbeitsgruppe in ihren Versuchen Platindosen im Perfusat wählte, die nur bei einem Fünfzehntel bis ein Dreißigstel derjenigen Konzentrationen unserer Studie lagen [Johnston et al., 1995]. Jedoch merkten sie in der gleichen Veröffentlichung an, dass sie zwar die toxische Konzentrationsgrenze noch nicht erreicht hatten, jedoch auch keinerlei Tumorantwort auf die Behandlung verzeichnen konnten, so dass die beiden mit Cisplatin behandelten Patienten kurz nach der Perfusion an ihren Lungenmetastasen verstarben. In einer weiteren Versuchsreihe am Menschen erzielten Ratto et al. erneut mit unserer Studie vergleichbare Ergebnisse [Ratto et al., 1996]. Sie perfundierten sechs Patienten mit Sarkometastasen in der Lunge mit einer Cisplatinosis von 200 mg/m^2 . Gegen Ende der Perfusion ermittelten sie die Platinkonzentration im normalen Lungengewebe mit ca. $73 \text{ } \mu\text{g/g}$. In unseren Versuchen maßen wir die Platinkonzentration am Perfusionsende in der VG 150 (Platinkonzentration $146,83 \pm 18,64 \text{ mg/m}^2$) ebenfalls mit $73,48 \pm 45,67 \text{ } \mu\text{g/g}$. Diese Zahlen legen nahe, dass es in der Tat eine ähnliche Pharmakokinetik bei Mensch und Schwein gibt, und daher die in dieser Studie gewonnenen Daten auf den Menschen übertragbar sind. Die systemische Platinkonzentration blieb unterhalb der Hälfte der toxischen Nierenosis von ca. $2 \text{ } \mu\text{g/ml}$, welche die stärkste Limitation für einen systemischen Cisplatininsatz mit hohen Dosen darstellt [Schröder et al., 2002].

8.2.1.3 Perfusionsdruck

Van Os et al. hatten festgestellt, dass ein hoher Perfusionsdruck mit schweren Gewebeschäden sowie einer erhöhten Gefahr eines Lecks und somit Medikamentenübertritt in den systemischen Blutkreislauf einhergeht [Van Os et al., 1989]. Diese Gewebeschäden sind eine Folge der durch den Druck in den interstitiellen Raum und die Alveolen gepressten Flüssigkeit, welche zu einem Lungenödem führt und schließlich in verminderter Organfunktion gipfelt. Da sich der Perfusionsdruck aus dem arteriellen Pulmonalfluss und dem Gefäßwiderstand der Lunge ergibt, verwendeten wir einerseits einen 100%-igen Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft ($F_{\text{I}}\text{O}_2$), um eine reflektorische ischämische Vasokonstriktion zu verhindern und steuerten

andererseits den Perfusionsdruck über eine Variation der Flussrate so, dass die physiologischen Werte in der Arterie möglichst nicht überschritten wurden. In der Literatur werden übereinstimmend Perfusionsdrücke um 20 mmHg angegeben [Johnston et al., 1983; Baciewicz et al., 1991]. So gelang es uns in den beiden Platinperfusionsgruppen, den Druck in der Pulmonalarterie während der Perfusion unterhalb des Wertes direkt vor der Perfusion zu halten. Aus diesem Grund sollten etwaige Schäden an der Lunge nicht auf einen erhöhten Perfusionsdruck zurückzuführen sein.

Der Perfusionsfluss wurde kontinuierlich durch die Rollerpumpe der Herz-Lungenmaschine erzeugt. Ein Ergebnis dieses kontinuierlichen, nicht pulsierenden Flusses ist eine reaktive Vasokonstriktion, welche ein zusätzliches Ödem zur Folge haben kann [Hausen et al., 1996]. Dieses kann jedoch durch eine schrittweise Steigerung der Perfusionsrate teilweise gemindert werden und wurde aus diesem Grund auch in dieser Studie angewandt [Bhabra et al., 1996; Jahr et al., 1997].

8.2.2 Diskussion der hämodynamischen Parameter

Betrachtet man die überwachten hämodynamischen Parameter, so fällt auf, dass die VG 0 generell die schlechtesten Werte liefert. Im direkten Gruppenvergleich besitzt sie das geringste HZV, aber auch den niedrigsten CI, welcher von dem Gewicht der Versuchstiere unabhängig ist. Ebenso überragen die Werte des pulmonalarteriellen Mitteldrucks jene der anderen Gruppen. Besonders deutlich wird die Diskrepanz zwischen der VG 0 und den anderen Versuchsgruppen bei dem PVR bzw. PVWI: Dort werden in der VG 0 gegen Ende des Nachbeobachtungszeitraums bis zu 1,5-fach erhöhte Werte gemessen. Die Ursache dieses Phänomens bleibt bislang unklar.

Anhand der Platinperfusionsgruppen VG 150 und VG 300 wird deutlich, dass die Medikamentenperfusion keinen negativen Einfluss auf die Hämodynamik zu haben scheint. Die überwachten Parameter dieser beiden Gruppen stellen sich in jedem Fall deutlich positiver dar als jene der VG 0, welche nur mit HAES perfundiert wurde. Für die Beurteilung der Funktion und somit einer eventuellen Schädigung des pulmonalen Gefäßsystems, welches unmittelbar in Kontakt mit dem Medikament war, kann leicht der PVR herangezogen werden. Dieser zeigt in den Platingruppen gerade gegen Ende des Versuchs eine deutliche Nähe zu den Ergebnissen der VG S, wodurch auf ein geringes Schädigungsmuster geschlossen werden kann. Auch im direkten Vergleich der Hämodynamik vor und nach Perfusion sind zwischen den Pla-

tingruppen und den Kontrollgruppen keine signifikanten Unterschiede auszumachen. In allen Gruppen stieg der PVWI nach Abklemmung der rechten Lungenarterie an. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist die Halbierung des pulmonalen Stromgebietes. Ein stärkerer Anstieg des PVR bzw. PVWI in den Perfusionsgruppen (VG 0, VG 150, VG 300) im Vergleich zu der VG S, wie er in diesem Versuch zu beobachten war, ist als Folge der stattgefundenen Perfusion mittels HLM zu werten [Jahr et al., 1997].

8.2.3 Diskussion der ventilatorischen Parameter

8.2.3.1 Beatmungsspitzenndruck

Der PIP verhält sich umgekehrt proportional zur Compliance und korreliert mit dem Ödemgrad der Lunge. Daher traten die höchsten Werte bei der VG 300 auf. Im Vergleich der einzelnen Gruppen entspricht dies dem stärksten Ödem. Der geringste PIP und damit das geringste Ödem bestand in der Sham-Gruppe.

8.2.3.2 Dynamische Compliance C_{dyn}

Die Compliance stellt einen Indikator für eine mögliche Schädigung der Lunge dar, da als Reaktion auf einen Perfusionsschaden mit einer Abnahme ihres Wertes zu rechnen ist. Den besten Wert bei der Betrachtung der Compliance und damit den geringsten Anhalt für einen Schaden fand sich in VG 150. Die Compliance-Kurve der VG 300 verlief während der Nachbeobachtungszeit nahezu identisch zu derjenigen der VG S. Die Complianceverläufe der beiden Platinperfusionsgruppen verliefen über die Nachbeobachtungszeit gesehen leicht fallend. Dieser Trend wurde auch schon von Rickaby et al beobachtet, welche diese leichte Abnahme auf die Perfusion zurückführten [Rickaby et al., 1991]. Da bei beiden Cisplatingruppen ähnliche oder sogar bessere Werte der Compliance als die der VG S erzielt wurden, lässt sich erneut feststellen, dass die Medikamentenperfusion zu keinem nennenswerten Schaden geführt hat.

8.2.4 Diskussion der Parameter des Gasaustauschs

8.2.4.1 Relative Oxigenierungskapazität ROC

Betrachtet man die relative Oxigenierungskapazität ROC hinsichtlich einer Lungenschädigung als den aussagekräftigsten und sensitivsten Parameter, so lässt sich feststellen, dass insgesamt der Perfusionsschaden der Lunge gering einzuschätzen ist, da in keiner Gruppe signifikante Abweichungen zur Shamgruppe auftraten [Have-

rich et al., 1985]. Der Kurvenverlauf der ROC der VG 150 verlief ständig in unmittelbarer Nähe zu jener der Sham-Gruppe. Dies bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Schadens durch das Medikament gering ist. Die Kurvenverläufe aller Versuchsgruppen verlaufen über die Nachbeobachtungszeit gesehen rückläufig. Dieser Trend ist auch in anderen Studien aufgetreten und beschrieben worden [Pass et al., 1996; Ratto et al., 1996].

8.2.4.2 Absolute Oxigenierungskapazität AOC

Da sich auch bei der AOC die einzelnen Werte eng an diejenigen der Shamgruppe orientierten, erscheint auch aus diesem Grunde ein schwerer Perfusionsschaden als nicht wahrscheinlich. Jedoch nahm zu Versuchsende die Differenz zwischen der VG S und VG 300 stetig zu. Dies könnte eventuell auf eine Störung der Oxigenierung, hervorgerufen durch die Cisplatinperfusion, hindeuten, jedoch ist diese Hypothese mit Hilfe der anderen Versuchsparameter nicht zu stützen.

8.2.4.3 Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz AaDO₂

Die AaDO₂ liefert Hinweise auf ein interstitielles Ödem. Dieses könnte durch eine Schädigung durch Cisplatin entstehen. Der beste, d.h. geringste Wert fand sich in der VG S, in der kein Schaden durch die Perfusion entstanden sein konnte. Zu Beginn der Nachbeobachtungsperiode besaß die VG 150 fast den gleichen Wert der AaDO₂ wie die VG S und blieb ungefähr auf diesem Niveau. Daraus lässt sich schließen, dass eine Schädigung durch die Perfusion in der VG 150 nicht stattgefunden hat. Die VG 0 und VG 300 wiesen die gesamte Nachbeobachtungszeit über ähnliche Werte auf. Sollte durch 300 mg Cisplatin (VG 300) ein Schaden in der Lunge entstanden sein, so bewegt dieser sich auf dem Niveau, welches eine Perfusion ausschließlich mit HAES verursacht hat.

8.2.5 Diskussion des Feucht-/Trockengewichtsquotienten wet/dry-ratio

Der Feucht-/Trockengewichtsquotient ist abhängig von der Flüssigkeitsmenge im Gewebe. Im Falle eines Perfusionsschadens ist mit einem Ödem zu rechnen, das sich in einer Erhöhung des w/d-Quotienten ausdrückt. Wie schon erwähnt, handelt es sich hierbei um keinen sehr sensitiven Parameter, da die Schwere eines Schadens nicht immer mit dem Ödemausmaß korreliert. Es ließ sich feststellen, dass mit steigender Cisplatinkonzentration auch der w/d-Quotient zunahm, jedoch trat in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied zu der Shamgruppe auf.

8.3 Limitationen der Studie

Eine Limitation erfährt die hier vorgestellte Studie durch die Frage nach einer sicheren Übertragbarkeit ihrer Ergebnisse auf Langzeitstudien. Zwar ist in vorangegangenen Publikationen beschrieben worden, dass sich die Lunge nach initialer Schädigung wieder erholen kann und dass nach einer sechsständigen Nachbeobachtungsphase durch klinische und experimentelle Erfahrungen eine hinreichend genaue Beurteilung des Reperfusionsschadens möglich ist [Dowing et al., 1984; Hachida et al., 1989; Bonser et al., 1990; Ratto et al., 1993]. Jedoch ist durch verzögerte metabolische Effekte des im Lungengewebe verbleibenden Cisplatins eine spätere toxische Wirkung möglich. Dieser Frage muss in Langzeitstudien nachgegangen werden.

Eine detaillierte Aussage über das Ausmaß der Lungenschädigung ist auch über die kombinierte Betrachtung von makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen möglich [Haverich et al., 1985; Kirk et al., 1993]. Diese morphologischen und strukturellen Untersuchungen wurden im Rahmen des Projekts zwar durchgeführt, jedoch stellen sie keinen Bestandteil der vorliegenden Promotion dar, wodurch diese Arbeit an ihre Grenzen stößt.

Die Versuchstieranzahl in den einzelnen Versuchsgruppen stellt das absolute Minimum für eine fundierte statistische Aussage dar. Größere Versuchsgruppen würden eine verbesserte statistische Aussage ermöglichen, ließen sich jedoch aus finanziellen und Gründen des Tierschutzes nicht realisieren.

9 ERGEBNIS DER STUDIE UND AUSBLICK

1. Die Perfusion verschlechtert per se einige Lungenfunktionsparameter und stellt so eine mögliche Kompromittierung der Lunge dar. Jedoch sind diese Veränderungen mit Ausnahme des Beatmungsspitzenendrucks nicht signifikant.
2. Die Lunge toleriert sowohl 150 mg als auch 300 mg Cisplatin zumindest im kurzfristigen postoperativen Verlauf sehr gut.
3. Es wurde ein neues größtierexperimentelles Modell der isolierten Lungenperfusion entwickelt, das bei hoher Sicherheit und geringer Komplikationsrate reproduzierbare Ergebnisse liefert. Die Untersuchungen mit diesem Modell stellen eine sehr gute Basis für die Implementierung der ILP in die klinische Praxis dar.
4. In weiteren Studien sollten sowohl eine Maximalkonzentration von Cisplatin in Langzeitstudien als auch der Einfluss einer synergistischen Cisplatintherapie mit Hyperthermie auf die Lunge untersucht werden.

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002; 3. Aufl. Edition Germering, W. Zuckerschwendt Verlag, 2002
2. Abolhoda A, Brooks A, Nawata S, Kaneda Y, Cheng H and Burt ME
Isolated Lung Perfusion with Doxorubicin Prolongs Survival in a Rodent Model of Pulmonary Metastases
Ann Thorac Surg. 1997; 64: 181 - 184
3. Abolhoda A, Brooks A, Choudhry M, Kaneda Y, Liu D, Cheng H and Burt ME
Characterization of Local Inflammatory Response in an Isolated Lung Perfusion Model
Annals of Surgical Oncology. 1998; 5: 87 - 92
4. Abolhoda A, Wilson AE, Ross H, Danenberg PV, Burt ME and Scotto KW
Rapid Activation of MDR1 Gene Expression in Human Metastatic Sarcoma after in Vivo Exposure to Doxorubicin
Clinical Cancer Research. 1999; 5: 3352 - 3356
5. Ackerman NB
The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth.
Surgery. 1974; 771: 589 - 596
6. Aigner K, Walther H, Tonn M, Krahl M, Wenzl A, Merker G and Schwemmler K
Die isolierte Leberperfusion mit 5-Fluorouracil (5-FU) beim Menschen
Chirurg. 1982; 53: 571 - 573
7. Aigner K, Walther H, Tonn M, Wenzl A, Hechtel R, Merker G and Schwemmler K
First experimental and clinical results of isolated liver perfusion with cytotoxics in metastases from colorectal primary. Recent results.
Cancer Res. 1983; 86: 99 - 102
8. Alexander HR, Libutti SK, Bartlett DL, Puhlmann M, Fraker DL and Bacheneheimer LC
A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver
Clinical Cancer Research. 2000; 6: 3062 - 3070
9. Alexander HR, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C and Beresneva T
Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver
Clinical Cancer Research. 2003; 9: 6343 - 6349

10. Andrews PA and Howell SB
Cellular pharmacology of cisplatin: perspectives on mechanisms of acquired resistance.
Cancer Cell. 1990; 2: 35 - 43
11. Baciewicz FA, Arredondo M, Chaudhuri B, Crist KA, Basilius D, Bandyopadhyah S, Thomford NR and Chaudhuri PK
Pharmacokinetics and Toxicity of Isolated Perfusion of Lung with Doxorubicin
Journal of Surgical Research. 1991; 50: 124 - 126
12. Bartlett DL, Libutti SK, Figg WD, Fraker DL and Alexander HR
Isolated hepatic perfusion for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer.
Surgery. 2001; 129: 176 - 187
13. Belt RJ, Himmelstein KJ, Patton TF, Bannister SJ, Sternson LA and Repta AJ
Pharmacokinetics of non- protein- bound platinum species following administration of cis- dichlorodiammineplatinum(II).
Cancer Treat Rep. 1979; 63: 1515 - 1521
14. Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE and Hooper L
Critical importance of the first 10 minutes of lung graft reperfusion after hypothermic storage
Ann Thorac Surg. 1996; 61: 1631 - 1635
15. Bokemayer C, Franzke A, Hartmann JT, Schober C, Arseniev L, Metzner B, Link H, Kanz L and Schmoll HJ
A phase I/II study of sequential, dose-escalated, high dose ifosfamide plus doxorubicin with peripheral blood stem cell support for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas.
Cancer. 1997; 80: 1221 - 1227
16. Bonser RS, Fragomeni LS, Jamieson SW and Kaye MP
Canine double- lung allotransplantation: operative technique and results for 12h preservation studies
J Invest Surg. 1990; 3: 77 - 88
17. Budd GT, Metch B, Weiss SA, Weick JK, Fabian C, Stephens RL and Balcerzak SP
Phase II trial of ifosfamide and cisplatin in the treatment of metastatic sarcomas: a SWOG study
Cancer Chemother Pharmacol. 1993; 31: 213 - 216
18. Burt ME, Liu D, Abolhoda A, Ross H, Kaneda Y, Jara E, Casper ES, Ginsberg RJ and Brennan MF
Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial
Ann Thorac Surg. 2000; 69: 1542 - 1549

19. Caplan A
"...and this little pig saved lives!"
Dial Transplant. 1998; 27: 618 - 620
20. Caplan A
The case for using pigs
Bull World Health Organ. 1999; 77: 67 - 68
21. Cho HK, Lush RM, Bartlett DL, Alexander HR, Wu PC, Libutti SK, Lee KB, Venzon DJ, Bauer KS, Reed E and Figg WD
Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion to patients with peritoneal carcinomatosis
J Clin Pharmacol. 1999; 39: 394 - 401
22. Cowen ME, Howard RB, Mulvin D, Dawson CA and Johnston MR
Lung tolerance to hyperthermia by in vivo perfusion
Eur J Cardiothorac Surg. 1992; 6: 167 - 173
23. Cozzi E and White DJ
Xenotransplantation
Curr Opin Nephrol Hypertens. 1996; 5: 514 - 518
24. Cozzi E, Tucker AW, Langford GA, Pino-Chavez G, Wright L, O'Connell MJ, Young VJ, Lancaster R, McLaughlin M, Hunt K, Bordin MC and White DJ
Characterization of pigs transgenic for human decay-accelerating factor.
Transplantation. 1997; 64: 1383 - 1392
25. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Reemtsma K and Winblad JN
Experience with isolation-perfusion techniques in the treatment of cancer
Ann Surg. 1959; 149: 627
26. Di Filippo F, Anza M, Rossi CR, Cavaliere F, Botti C, Lise M, Garinei R, Giannarelli D, Vasselini S, Zupi G and Cavaliere R
The application of hyperthermia in regional chemotherapy
Semin Surg Oncol. 1998; 14: 215 - 223
27. Dirix LY and Oosterom AT
Diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas in adults
Curr Opin Oncol. 1996; 8: 289 - 298
28. Dowing TP, Sadeghi AM, Baumgartner WA, Reitz BA, Brackup A, Feeley T, Mihm F and Shumway NE
Acute physiological changes following heart-lung allotransplantation in dogs
Ann Thorac Surg. 1984; 37: 479 - 483
29. Eggermont AM, Liunard D, Schraffordt Koops H, Kroon BB, Rosenkaimer F, Klaase JM, Schmitz RI and Lejeune F
High dose TNF α in isolation perfusion of the limb: highly effective treatment for melanoma in transit metastases and unresectable sarcomas
Reg Cancer Treat. 1995; 8: 32 - 36

30. Eggermont AM
TNF- α in isolated perfusion systems: success in the limb, developments for the liver credits, debits and future perspectives
Anticancer Research. 1998; 18: 3899 - 3906
31. Fehrenbach A, Fehrenbach H, Wittwer T, Ochs M, Wahlers T and Richter J
Evaluation of pulmonary edema: stereological versus gravimetric analysis
Eur Surg Res. 2001; 33: 270 - 278
32. Fourquier P, Regnard JF, Rea S, Levi JF and Levasseur P
Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection
Eur J Cardiothorac Surg. 1997; 11: 17 - 21
33. Fraker DL, Alexander HR, Andrich M and Rosenberg SA
Treatment of patients with melanoma of the extremity using hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan, tumor necrosis factor and interferon gamma: results of a tumor necrosis factor dose-escalation study
Journal of Clinical Oncology. 1996; 14: 479 - 489
34. Fraker DL
Management of in-transit Melanoma of the Extremity with isolated Limb Perfusion.
Curr Treat Options Oncol. 2004; 5: 173 - 184
35. Frustaci S, Buonadonna A, Galligioni E, Favaro D, de Paoli A, Lo RG, Sorio R, Tumolo S and Monfardini S
Increasing 4'-epidoxorubicin and fixed ifosfamide doses plus granulocyte-macrophage colony stimulating factor in advanced soft tissue sarcomas: a pilot study
J Clin Oncol. 1997; 15: 1418 - 1426
36. Furrer M, Lardinois D, Thormann W, Altermatt HJ, Betticher D, Triller J, Mettler D, Althaus U, Burt ME and Ris HB
Cytostatic lung perfusion by use of an endovascular blood flow occlusion technique
Ann Thorac Surg. 1998; 65: 1523 - 1528
37. Furrer M, Lardinois D, Thormann W, Altermatt HJ, Betticher D, Cerny T, Fikrle A, Mettler D, Althaus U, Burt ME and Ris HB
Isolated lung perfusion: single-pass system versus recirculating blood perfusion in pigs
Ann Thorac Surg. 1998; 65: 1420 - 1425
38. Goss P and Parson PG
The effect of hyperthermia and melphalan on survival of human fibroblast strains and melanoma cell lines
Cancer Res. 1977; 37: 152 - 156
39. Grant D, Mendicino M and Levy G
Xenotransplantation: Just around the corner?
Surgery. 2001; 129: 243 - 247

40. Greenall MJ, Magill GB, De Cosse JJ and Brennan MF
Chemotherapy for soft tissue sarcoma
Surg Gynecol Obstet. 1986; 162: 193 - 198
41. Groeger AM, Kandioler D, Müller MR, End A, Eckersberger F and Wolner E
Survival after surgical treatment of recurrent pulmonary metastases
Eur J Cardiothorac Surg. 1997; 12: 703 - 705
42. Hachida M and Morton DL
Lung function after prolonged lung preservation
J Thorac Cardiovasc Surg. 1989; 97: 911 - 919
43. Hausen B, Demertzis S, Schröder F, Beuke M and Schafers HJ
Double lung transplantation in the rat: an acute, syngenic in situ model
Ann Thorac Surg. 1996; 61: 184 - 189
44. Haverich A, Scott WC and Jamieson SW
Twenty years of lung preservation - a review
J Heart Transplant. 1985; 4: 234 - 240
45. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF and Pairolero PC
Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer
Ann Thorac Surg. 2001; 71: 975 - 980
46. Hegewisch-Becker S, Jäger E, Knuth A, Riess H, Wiedemann GJ and Hossfeld DK
Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie
Deutsches Ärzteblatt. 2000; 97: 2941 - 2946
47. Hegewisch-Becker S and Hossfeld DK
Addition of hyperthermia. Heat potentiates cancer therapy
MMW Fortschr Med. 2001; 143: 28 - 32
48. Hendriks JM, van Schil PE, De Boek G, Lauwers PR, Allen AT, van Oosterom AA, van Marck E and Eyskens EJ
Isolated lung perfusion with Melphalan and tumor necrosis factor for metastatic pulmonary adenocarcinoma
Ann Thorac Surg. 1998; 1998(66): 1719 - 1725
49. Hendriks JM, van Schil PE and Eyskens EJ
Modified technique of isolated left lung perfusion in the rat
Eur Surg Res. 1999; 31: 93 - 96
50. Hendriks JM, van Schil PE, van Oosterom AA, Kuppen PJ, van Marck E and Eyskens EJ
Isolated lung perfusion with Melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma
Eur Surg Res. 1999; 1999: 267 - 271
51. Hendriks JM and van Schil PE
Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases
Surgical Oncology. 1999; 7: 59 - 63

52. Higashi H, Takenaka K, Matsumata T, Yoshida T and Sugimachi K
Hexylcarbamoil-5-fluorouracil (HCFU) effective in hepatocellular carcinoma metastatic to the lungs - a case report.
Gan To Kagaku Ryoho. 1987; 14: 2956 - 2959
53. Hochster H, Strawderman MH, Harris JE, Atkins MB, Oken M, Skeel RT, Jubelirer SJ and Parkinson D
Conventional dose melphalan is inactive in metastatic melanoma: results of an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 1687).
Anticancer Drugs. 1999; 10: 245 - 248
54. Hohenberger P and Kettelhack C
Clinical management and current research in isolated limb perfusion for sarcoma and melanoma
Oncology. 1998; 55: 89 - 102
55. Hopfer SM, Ziebka L, Sunderman FW, Spörn JR and Greenberg BR
Direct analysis of platinum in plasma and urine by electrothermal AAS
Ann Clin Lab Sci. 1989; 19: 389 - 396
56. Huth JF, Holmes EC, Vernon SE, Callery CD, Ramming KP and Morton DL.
Pulmonary resection for metastatic sarcoma
American Journal of Surgery. 1980; 140: 9 - 16
57. Ishikawa M, Yogita S, Miyake H, Fukuda Y, Harada M, Wada D and Tashiro S
Hepatocellular carcinoma effectively treated by intravenous infusion of cisplatin
J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000; 7: 218 - 221
58. Jahr J and Grände PO
Pheripheral circulatory effects of pump perfusion on cat sceletal muscle with and without prostacyclin
Acta Physiol Scand. 1997; 159: 93 - 100
59. Jaklitsch MT, Mery CM, Lukanich JM, Richards WG, Bueno R, Swanson SJ, Mentzer SJ, Davis BD, Allred EN and Sugarbaker DJ
Sequential thoracic metastasectomy prolongs survival by re-establishing local control within the chest.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 121: 657 - 667
60. Johnston MR, Minchin R, Shull JH, Thenot JP, McManus BM, Terill R and Boyd MR
Isolated lung perfusion with Adriamycin. A preclinical study
Cancer. 1983; 52: 404 - 409
61. Johnston MR
Median sternotomy for resection of pulmonary metastases
J Thorac Cardiovasc Surg. 1983; 85: 516 - 522
62. Johnston MR, Minchin R and Dawson CA
Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma
J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 110: 368 - 373

63. Johnston MR
Lung perfusion and other methods of targeting therapy to lung tumors
Chest Surgery Clinics of North America. 1995; 5: 139 - 156
64. Junginger T, Hossfeld DK, Sauer R and Kermanek P
Adjuvante und neoadjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom.
Deutsches Ärzteblatt. 1999; 96A: 698 - 700
65. Kaneda Y, Liu D, Brooks A, Abolhoda A, Labow D, Burt ME and
Ginsberg RJ
Toxicity and pharmacokinetics of isolated lung perfusion with cisplatin in rat
Jpn J Thorasc Cardiovasc Surg. 2001; 49: 443 - 448
66. Kawarada Y, Ishikura H, Kishimoto T, Saito, Takahashi T, Kato H and Yoshiki T
Inhibitory effects of the antiangiogenetic agent TNP-470 on the establishment
and growth of hematogenous metastasis of human pancreatic carcinoma in
SCID beige mice in vivo.
Pancreas. 1997; 15: 251 - 257
67. Keshavjee SH, Yamazaki F, Cardoso PF, McRitchie DI, Patterson GA and Cooper JD
A method for safe 12- hour pulmonary preservation
J Cardiovasc Surg. 1989; 98: 529 - 534
68. Khan JH, McElhinney DB, Rahman SB, George TI, Clark OH and Merrick SH
Pulmonary metastases of endocrine origin: the role of surgery
Chest. 1998; 114: 526 - 534
69. Kirk AJ, Colquhoun IW and Dark JH
Lung preservation: a review of current practice and future directions
Ann Thorac Surg. 1993; 56: 990 - 1000
70. Kobayashi K, Kawamura M, and Ishihara T
Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal
cancer
J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 118: 1090 - 1096
71. Komeda H, Yamamura M, Kawaguchi Y, Kwon M, Uetsuji S and
Kamiyama Y
Disappearance of lung metastases from hepatocellular carcinoma following
bronchial arterial infusion of CDDP and MMC
Gan To Kagaku Ryoho. 1992; 19: 1504 - 1507
72. Koong HN, Pastorino U and Ginsberg RJ
Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases?
Ann Thorac Surg. 1999; 68: 2039 - 2043
73. Kremenz ET
Lucy Wortham James lecture. Regional perfusion. current sophistication. What
next?
Cancer. 1986; 57: 416 - 432

74. Krementz ET, Ryan RF and Carter RD
Hyperthermic regional perfusion for melanoma of the limbs
in: Cutaneous Melanoma; Balch,C.M.; Houghton,A.N. (Editors).1992; (2): 403
75. Lanza LA, Putnam Jr JB, Benjamin RS and Roth JA
Response to chemotherapy does not predict survival after resection of sarcoma-
tous pulmonary metastases
Ann Thorac Surg. 1991; 51: 219 - 224
76. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA and Putnam Jr JB
Long term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of
the breast
Ann Thorac Surg. 1992; 54: 244 - 247
77. Lejeune F, Liunard D, Leyvraz S and Marimanoff RO
Regional Therapy of Melanoma
Eur J Cancer. 1993; 29A: 606 - 612
78. Levy G, Ghanekar A, Mendicino M, Phillips MJ and Grant D
The present status of xenotransplantation
Transplantation Proceedings. 2001; 33: 3050 - 3052
79. Li TS, Sugi K, Ueda K, Nawata K, Nawata S and Esato K
Isolated lung perfusion with cisplatin in a rat lung solitary tumor nodule model
Anticancer Research. 1998; 18: 4171 - 4176
80. Li TS, Kaneda Y, Saeki K, Ueda K, Zempo N and Esato K
Pharmacokinetic differences between rat tumor and lung tissues following iso-
lated lung perfusion with cisplatin.
Eur J Cancer. 1999; 35: 1846 - 1850
81. Libutti SK, Bartlett DL, Fraker DL and Alexander HR
Technique and results of hyperthermic isolated hepatic perfusion with tumor ne-
crosis factor and melphalan for the treatment of unresectable hepatic malignan-
cies.
J Am Coll Surg. 2000; 191: 519 - 530
82. Lienard D, Lejeune F and Ewalenko P
In transit metastases of malignant melanoma treated by high dose rTNF alpha
in combination with interferon- gamma and melphalan in isolated perfusion.
World J Surg. 1992; 16: 234 - 240
83. Lin G, Lunderquist A, Hangerstrand I and Boijesen E
Postmortem examination of the blood supply and vascular pattern of small liver
metastases in man
Surgery. 1984; 96: 517 - 526
84. Locke TJ, Hooper TL, Flecknell PA and McGregor CG
Preservation of the lung: comparison of topical cooling as crystalloid pulmonary
perfusion
J Thorac Cardiovasc Surg. 1988; 96: 789 - 795

85. Lummen G, Sperling H, Luboldt H, Otto T and Rubben H
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interferon-alpha 2B in patients with advanced renal cell carcinoma.
Urol Int. 1998; 61: 215 - 219
86. Ma GY, Bartlett DL, Reed E, Figg WD, Lush RM, Lee KB, Libutti SK and Alexander HR
Continous hyperthermic peritoneal perfusion with cisplatin for the treatment of peritoneal mesothelioma
The Cancer Journal. 1997; 3: 174 - 179
87. Maniwa Y, Okada M, Ishii N and Kiyooka K
Vascular endothelial growth factor increased by pulmonary surgery accelerates the growth of micrometastases in metastatic lung cancer
Chest. 1998; 114: 1668 - 1675
88. Matsuoka T, Kaneda Y, Li TS, Tanaka T, Zempo N and Esato K
Increasing drug concentration in a rat lung tumor model by combining isolated lung perfusion with hypertensive chemotherapy
Anticancer Research. 2001; 21: 1219 - 1224
89. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C and Pairolero PC
Colorectal lung metastases: results of surgical excision
Ann Thorac Surg. 1992; 53:780 - 786
90. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW and Ginsberg RJ
The surgical resection of pulmonary metastases
Semin Surg Oncol. 1990; 6: 297 - 302
91. Mentzer SJ, Antman KH, Attinger C, Shemin R, Corson JM and Sugarbaker DJ
Selected benefits of thoracotomy and chemotherapy for sarcoma metastatic to the lung
J Surg Oncol. 1993; 53: 54 - 59
92. Miller RC and Ketcham AS
The effect of heparin and warfin on primary and metastatic tumors
J Med. 1974; 5: 31
93. Minchin R, Johnston MR, Schuller HM, Aiken MA and Boyd MR
Pulmonary toxicity of Doxorubicin administered by in situ isolated lung perfusion in dogs.
Cancer. 1988; 61: 1320 - 1325
94. Mountain CF, McMurtrey MJ and Hermes KE
Surgery for pulmonary metastases: a 20- year experience
Ann Thorac Surg. 1984; 38: 323 - 330
95. Muckle DS and Dickson JA
Hyperthermia (42°C) as an adjuvant to radiotherapy and chemotherapy in the treatment of the allogeneic VX-2 carcinoma in the rabbit.
Brit J Cancer. 1973; 27: 307

96. Nagai N, Kinoshita M, Ogata H, Tsujino D, Wada Y, Someya K, Ohno T, Masuhara K, Tanaka Y, Kato K, Nagai H, Yokoyama A and Kurita Y
Relationship between pharmacokinetics of unchanged cisplatin and nephrotoxicity after intravenous infusions of cisplatin to cancer patients.
Cancer Chemother Pharmacol. 1996; 39: 131 - 137
97. Nakano H, Tateishi A, Miki H, Imamura T, Cho S, Abe S and Matsushita T
Hyperthermic isolated regional perfusion for the treatment of osteosarcoma in the lower extremity
American Journal of Surgery. 1999; 178: 27 - 32
98. Nawata S, Abecasis N, Ross H, Abolhoda A, Cheng H, Sachar KS and Burt ME
Isolated lung perfusion with Melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarkoma
J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 1542 - 1548
99. Ng B, Lenert JT, Weksler B, Port JL, Ellis JL and Burt ME
Isolated lung perfusion with FUDR is an effective treatment for colorectal adenocarcinoma lung metastasis in rats
Ann Thorac Surg. 1995; 59: 205 - 208
100. Noorda EM, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel AN, Eggermont AM and Kroon BB
Prognostic factors for survival after isolated limb perfusion for malignant melanoma.
Eur J Surg Oncol. 2003; 29: 916 - 921
101. Noorda EM, Takkenberg B, Vrouwenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AM, Hart GA and Kroon BB
Isolated limb perfusion prolongs the limb recurrence-free interval after several episodes of excisional surgery for locoregional recurrent melanoma.
Annals of Surgical Oncology. 2004; 11: 491 - 499
102. Novick RJ, Reid KR, Denning L, Duplan J, Menkis AH and McKenzie FN
Prolonged preservation of canine lung allografts: the role of prostaglandins
Ann Thorac Surg. 1991; 51: 853 - 859
103. Oldhafer KJ, Lang H, Frerker M, Moreno L, Chavan A, Flemming P, Nadalin S, Schmoll E and Pichlmayr R
First experience and technical aspects of isolated liver perfusion for extensive liver metastasis
Surgery. 1998; 123: 622 - 631
104. Olieman AF, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Mooyaart EL, Molenaar WM and Schraffordt Koops H
Angiographic response of locally advanced soft-tissue sarcoma following hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor
Annals of Surgical Oncology. 1997; 4: 64 - 69

105. Overgaard J
Effect of hyperthermia on malignant cells in vivo. A review and a hypothesis.
Cancer. 1977; 39: 2637 - 2646
106. Papa MZ, Klein E, Karni T, Koller M, Davidson B, Azizi E and Ben- Ari G
Regional hyperthermic perfusion with cisplatin following surgery for malignant melanoma of the extremities
American Journal of Surgery. 1996; 171: 416 - 420
107. Pass HI, Mew DJ, Kranda KC, Temeck BK, Donington JS and Rosenberg SA
Isolated lung perfusion with tumor necrosis faktor for pulmonary metastases
Ann Thorac Surg. 1996; 61: 1609 - 1617
108. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston MR, McCormack PM, Pass HI and Putnam Jr JB
Long- term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases
J Thorac Cardiovasc Surg. 1997; 113: 37 - 49
109. Pierpont H and Blades B
Lung perfusion with chemotherapeutic agents
J Thorac Cardiovasc Surg. 1960; 39: 159 - 165
110. Planchard D, Soria JC, Michiels S, Grunenwald D, Validire P, Caliandro R, Girard P and Le Chevalier T
Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast cancer.
Cancer. 2004; 100: 28 - 35
111. Pogrebniak HW, Witt CJ, Terill R, Kranda KC, Travis WD, Rosenberg SA and Pass HI
Isolated lung perfusion with tumor necrosis factor: a swine model in preparation of human trials
Ann Thorac Surg. 1994; 57: 1477 - 1483
112. Putnam Jr JB, Roth JA, Wesley MN, Johnston MR and Rosenberg SA
Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic carcinoma: analysis of prognostic factors.
Ann Thorac Surg. 1983; 36: 516 - 523
113. Putnam Jr JB, Roth JA, Wesley MN, Johnston MR and Rosenberg SA
Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1984; 87: 260 - 268
114. Putnam Jr JB, Lammermeier DE, Colon R, McMurtrey MJ, Ali MK and Roth JA
Predicted pulmonary funktion and survival after pneumectomy for primary lung carcinoma.
Ann Thorac Surg. 1990; 49: 909 - 914

115. Putnam Jr JB and Roth JA
Prognostic indicators in patients with pulmonary metastases.
Semin Surg Oncol. 1990; 6: 291 - 296
116. Putnam Jr JB and Roth JA
Secondary tumors in the lungs in: General Thoracic Surgery, Shields, TW (Editor) Wilkins&Wilkins 1994; 1334 - 1352
117. Putnam Jr JB
New and evolving treatment methods for pulmonary metastases
Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2002; 14: 49 - 56
118. Ratto GB, Esposito M, Leprini A, Civalleri D, De Cian F, Vannozzi MO, Romano P, Canepa M and Zaccheno D
In situ lung perfusion with cisplatin. An experimental study.
Cancer. 1993; 71: 2962 - 2970
119. Ratto GB, Toma S, Civalleri D, Passerone GC, Esposito M, Zaccheno D, Canepa M, Romano P, Palumbo R, De Cian F, Scarano F, Vannozzi MO, Spessa E and Fantino G
Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas
J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 614 - 622
120. Ratto GB, Civalleri D, Esposito M, Spessa E, Alloisio A, De Cian F and Vannozzi MO
Pleural space perfusion with cisplatin in the multimodality treatment of malignant mesothelioma: a feasibility and pharmacokinetic study
J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117: 759 - 765
121. Regnard JF, Icard P, Magdeleinat P, Jauffret B, Fares E and Levasseur P
Completion pneumonectomy: experience in eighty patients.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 117: 1095 - 1101
122. Rickaby DA, Fehring JF, Johnston MR and Dawson CA
Tolerance of isolated perfused lung to hyperthermia
J Thorac Cardiovasc Surg. 1991; 101: 732 - 739
123. Robins HI, Rushin D, Kutz M, Tutschk KD, Tiggelaar CL, Paul D, Spriggs D, Kraemer C, Gillis W, Feierabend C, Arzoomanian RZ, Logo W, Alberti D, D'Oleire F, Qu R, Wilding G and Stewart JA
Phase I clinical trial of melphalan and 41,8C whole-body hyperthermia in cancer patients.
J Clin Oncol. 1997; 15: 158 - 164
124. Saeki K, Kaneda Y, Li TS, Ueda K and Esato K
Relationship between the concentration of CDDP in tumor and tumor size after isolated lung perfusion treatment. Experimental study on a solitary pulmonary sarcoma model in rats
J Surg Oncol. 2000; 75: 193 - 196

125. Sasaki T, Alcalde RE, Nishiyama A, Lim DD, Mese H, Akedo H and Matsumura T
Angiogenesis inhibitor TNP-470 inhibits human breast cancer osteolytic bone metastasis in nude mice through the reduction of bone resorption.
Cancer Res. 1998; 58: 462 - 467
126. Sauer H
Substanzprofile: Zytostatika, Hormone, Zytokine.
In: Kompendium internistische Onkologie; Schmoll HJ.; Höffken K.; Possinger K. (Editors); Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York; 1999; 2: 445 - 602
127. Schelzig H, Simon F, Krischer C, Vogel A and Abendroth D
Ex- vivo hemoperfusion (eHPS) of pig- lungs with whole human blood: effects of complement inhibition with a soluble C1- esterase- inhibitor
Ann Transplant. 2001; 6: 34 - 39
128. Schlimok G and Riethmüller G
In: Kompendium internistische Onkologie; Schmoll HJ.; Höffken K.; Possinger K. (Editors); Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1999; 2: 1169 - 1207
129. Schröder C, Fischer S, Pieck A, Muller A, Jaehde U, Kirchner H, Haverich A and Macchiarini P
Technique and results of hyperthermic (41 degrees C) isolated lung perfusion with high- doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarkoma metastasis
Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 22:41 - 46
130. Shishido T, Yasoshima T, Denno R, Mukaiya M, Sato N and Hirata K
Inhibition of liver metastasis of human pancreatic carcinoma by angiogenesis inhibitor TNP- 470 in combination with cisplatin
Jpn J Cancer Res. 1998; 89: 963 - 969
131. Skibba JL and Quebbemann EJ
Tumoricidal effects and patient survival after hyperthermic liver perfusion
Arch Surg. 1986; 121: 1266 - 1271
132. Stewart DJ, Benjamin RS, Zimmerman S, Caprioli RM, Wallace S, Chuang V, Calvo D, Samuels M, Bonura J and Loo TL
Clinical pharmacology of intraarterial cis- diamminedichloroplatinum(II).
Cancer Res. 1983; 43: 917 - 920
133. Suit HD and Shwayder M
Hyperthermia: potential as an anti-tumor agent.
Cancer. 1974; 34: 122 - 129
134. Suzuki Y, Ku Y, Tominaga M, Kamigaki T, Fujino Y, Tanioka Y, Iwasaki T, Fukumoto T, Takeyama Y and Kuroda Y
Two staged treatment with local resection and percutaneous isolated hepatic chemoperfusion for advanced pancreatic cancer with multiple liver metastases: report of a case
Hepatogastroenterology. 2001; 48: 574 - 577

135. Tanaka T, Kaneda Y, Li TS, Matsuoka T, Zempo N and Esato K
Digitonin enhances the antitumor effect of cisplatin during isolated lung perfusion
Ann Thorac Surg. 2001; 72: 1173 - 1178
136. Thomford NR, Woolner LB and Clagett OT
The surgical treatment of metastatic tumors in the lung
J Thorac Cardiovasc Surg. 1965; 49: 357 - 363
137. Toledo-Pereyra LH and Condie RM
Lung transplantation. Hypothermic storage for 24 hours in a colloid hyperosmolar solution
J Thorac Cardiovasc Surg. 1978; 76: 846 - 852
138. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, Nielsen OS, Boudinet A, Tursz T and Schmitz PI
Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer- soft tissue and bone group study of 255 patients
Cancer. 1996; 77: 675 - 682
139. van Ginkel RJ, Schraffordt Koops H, de Vriest EG, Molenaar WM, Uges DR and Hoekstra HJ
Hyperthermic isolated limb perfusion with cisplatin in four patients with sarcomas of soft tissue and bone
Eur J Surg Oncol. 1996; 22: 528 - 531
140. van Os J, Schraffordt Koops H, Oldhoff J and Wildevuur CR
Hyperthermic regional perfusion using membrane- instead of bubble- oxygenators
J Cardiovasc Surg. 1989; 30: 523 - 531
141. van Putte BP, Hendriks JM, Romijn S, Guetens G, De Boek G, De Bruijn EA and van Schil PE
Single- pass isolated lung perfusion versus recirculating isolated lung perfusion with melphalan in a rat model
Ann Thorac Surg. 2002; 74: 893 - 898
142. Vaupel P, Ostheimer K and Müller-Klieser W
Circulatory and metabolic responses of malignant tumors during localized hyperthermia
J Cancer Res Clin Oncol. 1980; 98: 15 - 29
143. Wang LS, Yoshikawa K, Miyoshi S, Nakamoti K, Hsieh CM, Yamazaki F, Guerreiro Cardoso PF, Schafers HJ, Brito J and Keshavjee SH
The effect of ischemic time and temperature on lung preservation in a simple ex vivo rabbit model used for functional assessment
J Thorac Cardiovasc Surg. 1989; 98: 333 - 342

144. Weksler B, Ng B, Lenert JT and Burt ME
Isolated single lung perfusion with Doxorubicin is pharmacokinetically superior to intravenous injection
Ann Thorac Surg. 1993; 56: 209 - 214
145. Weksler B, Lenert JT, Ng B and Burt,ME
Isolated single lung perfusion with Doxorubicin is effective in eradicating soft tissue sarcoma lung metastases in a rat model
J Thorac Cardiovasc Surg. 1994; 107: 50 - 54
146. Weksler B, Blumberg D, Lenert JT, Ng B, Fong Y and Burt ME
Isolated single lung perfusion with TNF- α in a rat sarcoma lung metastases model
Ann Thorac Surg. 1994; 58: 328 - 332
147. Weksler B, Ng B, Lenert JT and Burt ME
Isolated single lung perfusion: a study of the optimal perfusate and other pharmacokinetic factors
Ann Thorac Surg. 1995; 60: 624 - 629
148. Wile AG, Kar R, Cohen RA, Jakowatz JG and Opfell RW
The pharmacokinetics of cisplatin in experimental regional chemotherapy
Cancer. 1987; 59: 695 - 700
149. Williams KS, Susla G, Temeck BK, Piscitelli SC and Pass HI
Pharmacokinetics of Fentanyl during hyperthermic, isolated lung perfusion
Southern Medical Journal. 1998; 91: 261 - 265
150. Winnefeld K and Weiland G
Platinbestimmung in Geweben. Mengen- und Spurenelemente.
Arbeitstagung 1983 KMU Leipzig Edited by Anke M, Leipzig 1983;
151. Wood DA and Miller M
Role of the dual pulmonary circulation in various pathologic conditions of the lung
J Thorac Surg. 1938; 7: 679
152. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R, Sawa T, Katayama, , Tsugawa K, Fushida S, Miyazaki I, Tanaka M, Endou Y and Sasaki T
Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination
Surgery. 1996; 119: 437 - 444
153. Zink S, Kayser G, Gabius HJ and Kayser K
Survival, disease- free interval, and associated tumor features in patients with colon/ rectal carcinomas and their resected intra- pulmonary metastases
Eur J Cardiothorac Surg. 2001; 19: 908 - 913

11 LEBENS LAUF

Name: Marc Albert
Geburtsdatum: 20.07.1975
Geburtsort: Erlangen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulischer Werdegang

1982 – 1986 Grundschohle Langensendelbach-Marloffstein
1986 – 1995 Ehrenbürg Gymnasium in Forchheim,
30.6.1995 Abschluss mit Erhalt der allgemeinen Hochschulreife

Studium

1995 – 1997 Studium der Elektrotechnik an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1997 – 1999 Studium der Humanmedizin an der Semmelweis Universität für medizinische Wissenschaften, Budapest, Ungarn
ab 1999 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
20.9.2000: erstes Staatsexamen
18.9.2002: zweites Staatsexamen
7.5.2004: drittes Staatsexamen
14.5.2002 Annahme als Doktorand der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie durch den Rat der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Beruf

ab 1.8.2004 Assistenzarzt in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der FSU Jena (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Th. Wahlers)

Praktika, Famulaturen, Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres

1. 6. – 31. 7. 1999	Krankenpflegepraktikum in der chirurgischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen
1. – 30. 3. 2000	Famulatur in der Abteilung für Viszeralchirurgie der chirurgischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen
1. – 30. 9. 2000	Famulatur in der radiologischen Gemeinschaftspraxis Dr. Holik, Dr. Frank in Erlangen
19. 2. – 20. 3. 2001	Famulatur in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Jena
9. 7. – 10. 8. 2001	Famulatur in Allgemein- und Notfallmedizin in der Praxis Dr. Bauer in Erlangen
22.4. – 23.5.2003	Beginn des chirurgischen Tertials in der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universität Jena (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Th. Wahlers)
24.5. – 8.8.2003	Fortsetzung des chirurgischen Tertials in der herzchirurgischen Abteilung des Harefield Hospitals (Leiter: Prof. Sir M. Yacoub, Dr. A. Khaghani), Harefield, Großbritannien
11.8. – 28.11.2003	internistisches Tertial an der Tulane Medical School in New Orleans, USA in den Fächern Gastroenterologie, Pulmonologie mit Intensivmedizin, Kardiologie, Nephrologie
1.12.2003 – 19.3.2004	Tertial in Anästhesie und Intensivmedizin in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Universität Jena (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. K. Reinhart)

12 DANKSAGUNG

Nur durch die Hilfe zahlreicher Personen, bei denen ich mich hier ausdrücklich bedanken möchte, wurde diese Promotionsschrift möglich.

Bei **Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Wahlers**, Direktor der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, mich mit dieser Arbeit in seiner Klinik zu promovieren, bedanken.

Besonders herzlich möchte ich mich bei **Herrn PD Dr. med. Ulrich Franke**, Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die hervorragende, stets engagierte Betreuung dieser Arbeit sowie für die konstruktive Durchsicht des Manuskripts bedanken.

Herrn PD Dr. med. Thorsten Wittwer, Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, danke ich für die umfassende Unterstützung während der Versuche.

Bei **Herrn Mirko Kaluzza** und **Herrn Kai Liebing**, Kardiotechniker der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, möchte ich mich für die Planung und Durchführung der Perfusionen sehr herzlich bedanken.

Des weiteren gebührt mein Dank:

Herrn Dr. rer. nat. Harald Schubert, Leiter des Instituts für Versuchstierkunde der Friedrich-Schiller-Universität, und seinen beiden wissenschaftlichen Mitarbeitern **Frau Dr. rer. nat. Carola Wiecher** und **Herrn Dr. med. vet. Thomas Müller** für ihre Unterstützung und die Umsetzung der anästhesiologischen Betreuung der Versuchstiere sowie dem technischen Personal des Instituts für Versuchstierkunde für die präoperative Versorgung der Versuchstiere,

Herrn Dr. med. Martin Roskos, Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Durchführung der Cisplatinbestimmung,

Herrn Dr. rer. nat. Rüdiger Vollandt, Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena, für die Beratung und konstruktive Betreuung bei den mathematisch-statistischen Auswertungen,

den medizinisch-technischen Assistentinnen der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena **Frau Sigrun Kirste**, **Frau Christine Mollenhauer**, **Frau Katrin Hornung** und **Frau Simone Böhm** für die Vorbereitung der Experimente und die tatkräftige Unterstützung bei der technischen Realisierung der Versuche.

13 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. Ulrich Franke, Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena,

Herrn Dr. rer. nat. Rüdiger Vollandt, Institut für medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Friedrich-Schiller-Universität Jena

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 1.8.2004